

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Suvarol 5 mg / 10 mg apvalkotās tabletes
Suvarol 10 mg / 10 mg apvalkotās tabletes
Suvarol 5 mg / 20 mg apvalkotās tabletes
Suvarol 10 mg / 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Suvarol 5 mg / 10 mg:	Katra apvalkotā tablete satur 5 mg amlodipīna (<i>Amlodipinum</i>) (amlodipīna besilāta veidā) un 10 mg atorvastatīna (<i>Atorvastatinum</i>) (atorvastatīna kalcija sāls trihidrāta veidā).
Suvarol 10 mg / 10 mg:	Katra apvalkotā tablete satur 10 mg amlodipīna (<i>Amlodipinum</i>) (amlodipīna besilāta veidā) un 10 mg atorvastatīna (<i>Atorvastatinum</i>) (atorvastatīna kalcija sāls trihidrāta veidā).
Suvarol 5 mg / 20 mg:	Katra apvalkotā tablete satur 5 mg amlodipīna (<i>Amlodipinum</i>) (amlodipīna besilāta veidā) un 20 mg atorvastatīna (<i>Atorvastatinum</i>) (atorvastatīna kalcija sāls trihidrāta veidā).
Suvarol 10 mg / 20 mg:	Katra apvalkotā tablete satur 10 mg amlodipīna (<i>Amlodipinum</i>) (amlodipīna besilāta veidā) un 20 mg atorvastatīna (<i>Atorvastatinum</i>) (atorvastatīna kalcija sāls trihidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Suvarol 5 mg / 10 mg: apaļas, abpusēji izliektas, zilas apvalkotās tabletes.

Suvarol 10 mg / 10 mg: ovālas, abpusēji izliektas, baltas vai gandrīz baltas apvalkotās tabletes.

Suvarol 5 mg / 20 mg: apaļas, abpusēji izliektas, baltas vai gandrīz baltas apvalkotās tabletes.

Suvarol 10 mg / 20 mg: ovālas, abpusēji izliektas, dzeltenas apvalkotās tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Suvarol indicēts:

- aizstājterapijai pieaugušiem pacientiem, kuri tiek pietiekami kontrolēti, vienlaicīgi lietojot amlodipīnu un atorvastatīnu tādā pašā devā kā kombinētajā līdzeklī hipertensijas ārstēšanai (ar hronisku stabilu koronāro artēriju slimību vai bez tās un/vai ar Princmetāla stenokardiju) un kuriem vienlaicīgi ir viens no tālāk minētajiem stāvokļiem:

- primāra hiperholesterinēmija (arī pārmantota hiperholesterinēmija (heterozigotiskā forma) vai kombinēta (jaukta) hiperlipidēmija (atbilst Fredriksona klasifikācijas IIa vai IIb tipam),
- homozigotiska pārmantota hiperholesterinēmija;
- kardiovaskulāru notikumu profilaksei pacientiem ar hipertensiju, kam vienlaicīgi ir trīs kardiovaskulārā riska faktori, normāls vai nedaudz paaugstināts holesterīna līmenis, nav klīniski pierādīta koronārā sirds slimība, kad kombinētu amlodipīna un mazas devas atorvastatīna lietošanu uzskata par atbilstošu saskaņā ar spēkā esošām ārstēšanas vadlīnijām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Aizstājterapija pacientiem, kam vienlaicīgi lietots amlodipīns un atorvastatīns tādā pašā devā nodrošina pietiekamu kontroli

Suvarol nav ieteicams sākumterapijai. Suvarol deva jānosaka, titrējot atsevišķas sastāvdaļas, pamatojoties uz amlodipīna un atorvastatīna devām un lietošanas veidu.

Ņemot vērā devu titrēšanas rezultātus, ieteicamā deva ir viena tablete.

Ja kāda iemesla dēļ (piemēram, nediagnosticētas blakusslimības, mijiedarbības u. c.) jāpielāgo kādas kombinēto zāļu aktīvās vielas deva, pacientam jāsāk ārstēšana ar atsevišķām aktīvajām vielām, lai atkārtoti noteiktu devas. Kad sasniegts stabils devu līmenis, var atkal apsvērt kombinēto zāļu lietošanu.

Suvarol var lietot vai nu vienu pašu, vai kombinācijā ar antihipertensīviem līdzekļiem, taču to nedrīkst lietot kombinācijā ar citiem kalcija kanālu blokatoriem vai citiem statīniem.

Kardiovaskulāru notikumu profilakse pacientiem ar hipertensiju

Parastā sākumdeva ir viena 5 mg/10 mg tablete dienā.

Ja konstatēts, ka pacientam nepieciešama lielāka asinsspiediena kontrole, var lietot vienu 10 mg/10 mg tableti dienā.

Gados vecāki cilvēki

Par 70 gadiem vecākiem pacientiem, kas lieto ieteiktās devas, efektivitāte un drošums ir līdzīgs vispārējā populācijā novērotajam. Palielinot amlodipīna devu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Suvarol nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem, jo nav datu par drošumu un efektivitāti.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Atorvastatīns pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Atorvastatīns ir kontrindicēts pacientiem ar aktīvu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicamās devas nav noskaidrotas, tāpēc deva jāizvēlas uzmanīgi, sākot ar mazāko no iespējamām devām (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Lai pacientam ar aknu darbības traucējumiem noskaidrotu optimālo sākumdevu un balstdevu, jāveic individuāla titrēšana ar amlodipīnu un atorvastatīnu saturošiem monopreparātiem. Amlodipīna farmakokinētika smagu aknu darbības traucējumu gadījumā nav pētīta. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem amlodipīna lietošana jāsāk ar mazāko devu un jātitrē lēnām.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Amlodipīna koncentrācijas pārmaiņas plazmā nekorelē ar nieru darbības traucējumu pakāpi, un nieru slimība neietekmē ne atorvastatīna koncentrāciju plazmā, ne iedarbību uz lipīdiem. Tāpēc deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Amlodipīnu nevar izvadīt dialīzē.

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Pacientiem, kuri lieto C hepatīta pretvīrusu zāles elbasvīru/grazoprevīru vienlaicīgi ar atorvastatīnu, atorvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg/dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Suvarol paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Suvarol var lietot jebkurā diennakts laikā kopā ar uzturu vai bez tā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām, dihidropiridīniem vai statīniem, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām
- Smaga hipotensija
- Šoks (ieskaitot kardiogēnu šoku)
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortas stenoze)
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta
- Aktīva aknu slimība vai neizskaidrojama ilgstoša seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanās, kas 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (skatīt 4.4. apakšpunktu)
- Grūtniecība, barošana ar krūti un sievietes reproduktīvā vecumā, kas nelieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.6. apakšpunktu)
- Vienlaicīga intrakonazola, ketokonazola un telitromicīna lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu)
- Atorvastatīns ir kontrindicēts pacientiem, kuri tiek ārstēti ar C hepatīta pretvīrusu zālēm glekaprevīru/pibrentasvīru

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dažos gadījumos ir ziņots, ka statīni izraisa jaunu vai pastiprina iepriekš esošu *Myasthenia gravis* vai acu miastēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Suvarol lietošana jāpārtrauc, ja simptomi progresē. Ir ziņots par recidīviem, kad tika (atkārtoti) lietots tas pats vai cits statīns.

Sirds mazspēja

Uzmanīgi jālieto pacientiem ar sirds mazspēju. Ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā pacientiem ar smagu III un IV pakāpes sirds mazspēju (pēc NYHA) ziņotā plaušu tūskas sastopamība amlodipīna grupā bija lielāka nekā placebo grupā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kalcija kanālu blokatori, arī amlodipīns, uzmanīgi jālieto pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie var palielināt turpmāku kardiovaskulāru notikumu un mirstības risku.

Hipertensīvā krīze

Amlodipīna drošums un efektivitāte hipertensīvās krīzes gadījumā nav noskaidrota.

Lietošanas pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Aknu funkcionālie testi jāveic pirms ārstēšanas sākšanas ar atorvastatīnu un periodiski tās laikā. Pacientiem, kuriem Suvarol terapijas laikā parādās jebkādas pazīmes vai simptomi, kas varētu liecināt par aknu bojājumu, jāveic aknu funkcionālie testi. Ja transamināžu līmenis ir paaugstināts, pacienti jānovēro, līdz tas normalizējas. Gadījumos, kad transamināžu līmenis ilgstoši pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) vairāk nekā 3 reizes, ieteicams pārtraukt Suvarol lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir pagarināts amlodipīna eliminācijas pusperiods un

augstākas AUC vērtības; dozēšanas rekomendācijas vēl nav izstrādātas. Tāpēc amlodipīna lietošana jāsāk ar mazāko devu un jāievēro piesardzība – gan sākot ārstēšanu, gan palielinot devu. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem deva jātitrē lēnām un pacienti rūpīgi jānovēro.

Suvarol piesardzīgi lietojams pacientiem, kuri ievērojamā daudzumā lieto alkoholu un/vai kuriem anamnēzē ir aknu slimība.

Insulta novēršana ar agresīvu holesterīna līmeņa pazemināšanu (SPARCL)

Post hoc analizējot insulta apakštipus pacientiem bez koronārās sirds slimības (KSS), kuri nesen pārcietuši insultu vai tranzitorisku išēmisku lēkmi (TIL), konstatēts, ka pacientiem, kuriem sāka ārstēšana ar 80 mg atorvastatīna dienā, hemorāģisks insults sastopams biežāk nekā placebo saņemušo pacientu grupā. Palielināts hemorāģiskā insulta risks īpaši raksturīgs pacientiem ar agrāk pārciestu hemorāģisko insultu vai lakunāru infarktu pirms pētījuma sākuma. Pacientiem, kuri agrāk pārcietuši hemorāģisku insultu vai lakunāru infarktu, riska un ieguvuma attiecību, ārstējot ar 80 mg atorvastatīna, nav iespējams droši izvērtēt, un pirms šādu pacientu ārstēšanas rūpīgi jānovērtē potenciālais hemorāģiska insulta risks (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ietekme uz skeleta muskuļiem

Atorvastatīns tāpat kā citi HMG CoA reduktāzes inhibitori retos gadījumos var iedarboties uz skeleta muskuļiem un izraisīt mialģiju, miozītu vai miopātiju, kas var progresēt līdz rabdomiolīzei – dzīvību iespējami apdraudošam traucējumam, kam raksturīga ievērojama kreatīnkināzes (KK) līmeņa paaugstināšanās (>10 reizes pārsniedzot NAR), mioglobīnēmija un mioglobīnūrija, kuras var radīt nieru mazspēju.

Veicot ārstēšanu ar statīniem, ieskaitot atorvastatīnu, ļoti retos gadījumos ziņots par imūnmediētu nekrotizējošu miopātiju (IMNM) ārstēšanas laikā vai pēc tās. IMNM klīniski raksturo proksimālo muskuļu grupu vājums un paaugstināts kreatīnkināzes līmenis serumā, turklāt līmenis nesamazinās, pārtraucot ārstēšanu ar statīniem.

Pirms ārstēšanas

Suvarol jāordinē piesardzīgi pacientiem, kuriem ir rabdomiolīzi predisponējoši faktori. Pirms sākt ārstēšanu ar statīniem, kreatīnkināzes (KK) līmenis jānosaka šādos gadījumos:

- nieru darbības traucējumi;
- hipotireoze;
- pārmantotas muskuļu slimības anamnēzē vai ģimenes anamnēzē;
- agrāk novērots toksisks muskuļu bojājums, ko izraisījis statīns vai fibrāts;
- anamnēzē aknu slimība un/vai pārmērīga alkohola lietošana;
- gados vecākiem cilvēkiem (>70 gadu vecumā) šādas pārbaudes nepieciešamība tiek apsvērta atbilstoši citu rabdomiolīzes predisponējošo faktoru esamībai;
- situācijās, kad iespējama zāļu līmeņa palielināšanās plazmā, piemēram, zāļu mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu), un īpašās populācijās, ieskaitot ģenētiskas subpopulācijas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Minētajās situācijās jānovērtē terapijas risks, samērojot to ar paredzamo ieguvumu, un regulāri jāuzrauga pacienta klīniskais stāvoklis. Ja pirms terapijas KK līmenis ir ievērojami paaugstināts (>5 reizes pārsniedz NAR), nedrīkst sākt ārstēšanu.

Kreatīnfosfokināzes pārbaude

Kreatīnfosfokināzi (KFK) nevajag noteikt pacientam pēc smagas fiziskas slodzes, kā arī pastāvot citiem apstākļiem, kas varētu būt par iemeslu KFK līmeņa pieaugumam, jo tad ir grūti izvērtēt iegūtos rezultātus. Ja sākumā KFK līmenis ir stipri paaugstināts (>5 reizes pārsniedz NAR), tas vēlreiz jāpārbauda pēc 5–7 dienām, lai pārliecinātos par rezultāta pareizību.

Ārstēšanas laikā

- Pacienti jālūdz nekavējoties ziņot, ja viņiem rodas neizskaidrojamas sāpes, krampji vai vājums

- muskuļos, sevišķi tad, ja tas saistās ar savārgumu vai paaugstinātu ķermeņa temperatūru.
- Ja šādi simptomi pacientam rodas terapijas laikā, jāpārbauda KFK līmenis. Ja tas ir ievērojami paaugstināts (>5 reizes pārsniedz NAR), ārstēšana jāpārtrauc.
- Ja muskuļu simptomi ir ļoti izteikti un izraisa pastāvīgu diskomfortu, jāapsver, vai nepārtraukt ārstēšanu arī tad, ja KFK līmenis ir $\leq 5 \times$ NAR.
- Tad, ja šie simptomi izzūd un KFK līmenis normalizējas, var domāt par Suvarol terapijas atsākšanu, izvēloties mazāko devu un pacientu rūpīgi novērojot.
- Suvarol lietošana jāpārtrauc, ja KFK līmenis paaugstinās klīniski nozīmīgi (>10 reizes pārsniedz NAR) vai tiek diagnosticēta rabdomiolīze vai pastāv aizdomas par to.

Vienlaicīgi lietotas zāles

Rabdomiolīzes risks pieaug, ja Suvarol lieto vienlaicīgi ar zālēm, kas var paaugstināt atorvastatīna līmeni plazmā, piemēram, spēcīgi CYP3A4 vai transporta proteīnu inhibitori (piemēram, ciklosporīns, telitromicīns, klaritromicīns, delavirdīns, stiripentols, ketokonazols, vorikonazols, itrakonazols, posakonazols un HIV proteāzes inhibitori, piemēram, ritonavīrs, lopinavīrs, atazanavīrs, indinavīrs, darunavīrs, tipranavīrs/ritonavīrs u. c.). Miopātijas risku var palielināt arī gemfibrozila un citu fibrīnskābes atvasinājumu, pretvīrusu zāļu C hepatīta (CHV) ārstēšanai (boceprevīrs, telaprevīrs, elbasvīrs/grazoprevīrs), eritromicīna, niacīna vai ezetimība vienlaicīga lietošana. Ja iespējams, šo zāļu vietā jāizvēlas alternatīvi (bez mijiedarbības) terapijas līdzekļi.

Gadījumos, kad nepieciešama šo zāļu lietošana vienlaicīgi ar atorvastatīnu, rūpīgi jāapsver ieguvums no šādas kombinētas terapijas un tās potenciālais risks. Kad pacients lieto zāles, kas palielina atorvastatīna koncentrāciju plazmā, ieteicama mazāka atorvastatīna maksimālā deva. Turklāt, lietojot spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, apsverama mazāka atorvastatīna sākumdeva, kā arī ieteicama atbilstoša klīniska pacientu uzraudzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīgas HMG-CoA reduktāzes inhibitoru (piemēram, atorvastatīna) un daptomicīna lietošanas rezultātā var būt paaugstināts miopātijas un/vai rabdomiolīzes risks (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacienti, kuri lieto daptomicīnu, jāapsver Suvarol lietošanas īslaicīga pārtraukšana, ja vien ieguvumi no vienlaicīgas lietošanas neatsver risku. Ja no vienlaicīgas zāļu lietošanas nevar izvairīties, 2–3 reizes nedēļā jānosaka kreatīnkināzes līmenis un rūpīgi jāuzrauga, vai pacientiem nerodas kādas pazīmes vai simptomi, kas varētu liecināt par miopātiju.

Nav ieteicams lietot atorvastatīnu vienlaikus ar fuzidīnskābi, tāpēc fuzidīnskābes lietošanas laikā var būt nepieciešama atorvastatīna lietošanas pagaidu pārtraukšana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Ziņots par atsevišķiem intersticiālas plaušu slimības gadījumiem dažu statīnu lietošanas laikā, īpaši, ja terapija bija ilgstoša (skatīt 4.8. apakšpunktu). Iespējamās pazīmes var būt dispnoja, neproduktīvs klepus un vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās (nogurums, ķermeņa masas zudums un drudzis). Ja rodas aizdomas, ka pacientam attīstās intersticiāla plaušu slimība, terapija ar statīniem jāpārtrauc.

Cukura diabēts

Daži pierādījumi liecina, ka statīni kā zāļu grupa paaugstina glikozes līmeni asinīs un dažiem pacientiem ar lielu diabēta risku var izraisīt hiperglikēmiju tādā līmenī, kad piemērota ir regulāra diabēta terapija. Tomēr šo risku atsver vaskulārā riska samazināšanās statīnu lietošanas gadījumā, tādēļ tas nevar būt par iemeslu statīnu terapijas pārtraukšanai. Riska grupas pacienti (glikozes līmenis tukšā dūšā 5,6–6,9 mmol/l, $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija) jāuzrauga gan klīniski, gan bioķīmiski atbilstoši nacionālajām vadlīnijām.

Suvarol satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Divu zāļu mijiedarbības pētījumā veselām pētāmām personām, kas vienlaicīgi saņēma 10 mg amlodipīna un 80 mg atorvastatīna, atorvastatīna AUC palielinājās par 18%. Vienlaicīgas vairāku 10 mg amlodipīna devu un 80 mg atorvastatīna lietošana nozīmīgi mainīja atorvastatīna farmakokinētikas raksturlielumus līdzsvara koncentrācijā. Amlodipīna un atorvastatīna kombinācijas un citu zāļu mijiedarbība nav pētīta, taču ir pieejami mijiedarbības pētījumi, kas veikti atsevišķi ar amlodipīnu un atorvastatīnu. Tālāk aprakstīti šajos pētījumos iegūtie dati.

Mijiedarbība ar amlodipīnu

Citu zāļu ietekme uz amlodipīnu

Baklofēns: pastiprināta hipotensīvā iedarbība. Nepieciešamības gadījumā jākontrolē arteriālais spiediens un jāpielāgo hipotensīvā līdzekļa deva.

CYP3A4 inhibitori: lietojot amlodipīnu vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (proteāzes inhibitoriem, azola grupas pretsēnīšu līdzekļiem, makrolīdu grupas antibiotikām, piemēram, eritromicīnu vai klaritromicīnu, verapamilu vai diltiazemu), var nozīmīgi palielināties amlodipīna kopējā iedarbība. Šo FK izmaiņu klīniskā ietekme gados vecākiem cilvēkiem var būt izteiktāka, tāpēc var būt nepieciešama klīniska uzraudzība un devas pielāgošana.

CYP3A4 induktori: Ja vienlaikus lieto zināmus CYP3A4 induktorus, var mainīties amlodipīna koncentrācija plazmā. Tāpēc vienlaicīgas šādu zāļu lietošanas laikā un pēc tās jāuzrauga asinsspiediens un jāapsver iespēja koriģēt zāļu devu; īpaši tas attiecas uz spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, *Hypericum perforatum*).

Amlodipīnu nav ieteicams lietot kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu, jo dažiem pacientiem var palielināties biopieejamība, izraisot pastiprinātu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

Dantrolēns (infūzijā): dzīvniekiem pēc verapamila un intravenozas dantrolēna ievadīšanas novērota letāla kambaru fibrilācija un kardiovaskulārs kolaps saistībā ar hiperkaliēmiju. Hiperkaliēmijas riska dēļ pacientiem ar noslieci uz ļaundabīgu hipertermiju, kā arī ļaundabīgas hipertermijas ārstēšanas gadījumā vēlams izvairīties no vienlaicīgas kalcija kanālu blokatoru, piemēram, amlodipīna, lietošanas.

Amlodipīna ietekme uz citām zālēm

Amlodipīna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība papildina citu antihipertensīvo līdzekļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

Klīniskajos mijiedarbības pētījumos amlodipīns neietekmēja atorvastatīna, digoksīna, varfarīna un ciklosporīna farmakokinētiku.

Simvastatīns: vienlaicīga atkārtotu 10 mg amlodipīna devu un 80 mg simvastatīna lietošana izraisīja simvastatīna kopējās iedarbības palielināšanos par 77%, salīdzinot ar simvastatīna monoterapiju. Pacientiem, kuri lieto pa 20 mg amlodipīna dienā, jāierobežo simvastatīna deva.

Kombinācijas, kurām jāpievērš uzmanība

Uroloģijā lietotie alfa-1 blokatori (prazosīns, alfuzosīns, doksazosīns, tamsulosīns, terazosīns): hipotensīvās iedarbības pastiprināšanās. Smagas ortostatiskas hipotensijas risks.

Amifostīns: hipotensīvās iedarbības pastiprināšanās, summējoties blakusparādībām.

Imipramīna tipa antidepresanti, neiroleptiskie līdzekļi: pastiprināta hipotensīvā iedarbība un lielāks ortostatiskās hipotensijas risks (papildinošs efekts).

Bēta blokatori sirds mazspējas terapijā (bisoprolols, karvedilols, metoprolols): hipotensijas un sirds mazspējas risks pacientiem ar latentu vai nekontrolētu sirds mazspēju (*in vitro* dihidropiridīniem ir negatīvs inotropisks efekts, dažādiem līdzekļiem atšķirīga intensitāte, kas var summēties ar bēta blokatoru negatīvo inotropisko efektu). Terapija ar bēta blokatoru var samazināt reflektorisko simpātisko reakciju, kas rodas pārmērīgas hemodinamiskas atbildes reakcijas gadījumā.

Kortikosteroīdi, tetrakosaktīds: pavājināta hipotensīvā iedarbība (kortikosteroīdu izraisīta ūdens un nātrija aizture).

Citi hipotensīvie līdzekļi: lietojot amlodipīnu vienlaikus ar citiem hipotensīviem līdzekļiem (bēta blokatoriem, angiotensīna II blokatoriem, diurētiskiem līdzekļiem, AKE inhibitoriem), var pastiprināties amlodipīna hipotensīvā iedarbība. Jābūt piesardzīgiem, izvēloties ārstēšanu vienlaikus ar trinitrātu, nitrātiem vai citiem vazodilatatoriem.

Sildenafilis: pacientiem ar esenciālu hipertensiju vienas 100 mg sildenafilā devas lietošana neietekmēja amlodipīna farmakokinētiskos parametrus. Lietojot amlodipīnu un sildenafilu vienlaicīgi, abas zāles neatkarīgi viena no otras izraisīja hipotensīvu efektu.

Mijiedarbības pētījumos arī pierādīts, ka cimetidīns, atorvastatīns, alumīnija/magnija sāļi un digoksīns neietekmē amlodipīna farmakokinētiku.

Mijiedarbība ar atorvastatīnu

Vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz atorvastatīnu

Atorvastatīna metabolizē citohroms P540 3A4 (CYP3A4), un tas ir aknu transportvielu, organiskos anjonus transportējošā polipeptīda 1B1 (OATP1B1) un 1B3 (OATP1B3) transportvielas, substrāts. Atorvastatīna metabolīti ir OATP1B1 substrāti. Atorvastatīns ir identificēts arī kā vairāku zāļu rezistences proteīna 1 (MDR1) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts, kas var ierobežot atorvastatīna uzsūkšanos zarnās un izdalīšanos ar žulti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Zāļu, kas ir CYP3A4 vai transporta proteīnu inhibitori, vienlaicīga lietošana var paaugstināt atorvastatīna līmeni plazmā un palielināt miopātijas risku. Palielināts risks var būt arī tad, ja kopā ar atorvastatīnu vienlaikus lieto citas zāles, kas var izraisīt miopātiju, piemēram, fibrīnskābes atvasinājumus un ezetimibu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP3A4 inhibitori

Pierādīts, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori var izraisīt ievērojami palielinātu atorvastatīna koncentrāciju (skatīt 1. tabulu un specifisku informāciju zemāk). Ja iespējams, jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ciklosporīns, telitromicīns, klaritromicīns, delavirdīns, stiripentols, ketokonazols, vorikonazols, itrakonazols, posakonazols, dažas CHV ārstēšanā lietotās pretvīrusu zāles (piemēram, elbasvīrs/grazoprevīrs) un HIV proteāzes inhibitori, tostarp ritonavīrs, lopinavīrs, atazanavīrs, indinavīrs, darunavīrs u.c.) vienlaicīgas lietošanas. Gadījumos, kad no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas ar atorvastatīnu nav iespējams izvairīties, jāapsver mazākas atorvastatīna sākumdevas un mazākas maksimālās devas izvēle, un vēlams atbilstoša pacientu novērošana (skatīt 1. tabulu). Vidēji spēcīgas darbības CYP3A4 inhibitori (piemēram, eritromicīns, diltiazems, verapamils un flukonazols) var palielināt atorvastatīna koncentrāciju plazmā (skatīt 1. tabulu). Lietojot eritromicīnu kombinācijā ar statīniem, novērots palielināts miopātijas risks. Mijiedarbības pētījumi, kas izvērtētu amiodarona vai verapamila ietekmi uz atorvastatīnu, nav veikti. Zināms, ka gan amiodarons, gan verapamils inhibē CYP3A4 aktivitāti un vienlaikus lietošana ar atorvastatīnu var palielināt atorvastatīna kopējo iedarbību. Tādēļ, lietojot vienlaikus vidēji spēcīgas darbības CYP3A4 inhibitorus, jāizvēlas mazākā maksimālā atorvastatīna deva un vēlams atbilstoša pacientu klīniskā novērošana. Atbilstošu klīnisku novērošanu iesaka pēc terapijas sākšanas vai inhibitora devas pielāgošanas.

CYP3A4 induktori

Atorvastatīna un citohroma P450 3A induktoru (piemēram, efavirenza, rifampicīna, asinszāles preparātu) vienlaicīga lietošana var izraisīt mainīgu atorvastatīna koncentrācijas samazinājumu plazmā. Rifampicīna dubultā mijiedarbības mehānisma dēļ (citohroma P450 3A inducēšana un hepatocītu saistīšanas transportvielas OATP1B1 inhibīcija) atorvastatīna un rifampicīna vienlaicīgu lietošanu iesaka, jo novēlota atorvastatīna lietošana pēc rifampicīna lietošanas bijusi saistīta ar ievērojamu atorvastatīna koncentrācijas samazināšanos plazmā. Tomēr rifampicīna ietekme uz atorvastatīna koncentrāciju hepatocītos nav zināma, tāpēc, ja no zāļu vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, pacientiem rūpīgi jānovēro zāļu efektivitāte.

Transporta inhibitori

Transporta proteīnu inhibitori (piem., ciklosporīns) var palielināt atorvastatīna sistēmisko iedarbību (skatīt 1. tabulu). Aknu saistīšanas transportieru inhibīcijas ietekme uz atorvastatīna koncentrāciju hepatocītos nav zināma. Ja no zāļu vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, iesaka samazināt devu un klīniski novērot efektivitāti (skatīt 1. tabulu).

Gemfibrozils/fibrīnskābes atvasinājumi

Fibrātu lietošana monoterapijā reizēm izraisa ar muskuļiem saistītas blakusparādības, arī rabdomiolīzi. Šo blakusparādību risks var būt lielāks, lietojot fibrīnskābes atvasinājumus vienlaikus ar atorvastatīnu. Ja no zāļu vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, jālieto mazākā atorvastatīna deva, kas sasniedz terapeitisko mērķi, un pacienti rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ezetimibs

Ezetimiba lietošana monoterapijā reizēm izraisa ar muskuļiem saistītas blakusparādības, arī rabdomiolīzi. Tāpēc, vienlaikus lietojot ezetimibu un atorvastatīnu, šo blakusparādību risks var būt lielāks. Šiem pacientiem vēlama atbilstoša klīniska uzraudzība.

Daptomicīns

Ja HMG-CoA reduktāzes inhibitorus (piemēram, atorvastatīnu) lieto vienlaicīgi ar daptomicīnu, ziņots par miopātijas un/vai rabdomiolīzes gadījumiem. Ja no vienlaicīgas zāļu lietošanas nevar izvairīties, ieteicama atbilstoša klīniskā uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Holestipols

Vienlaikus lietojot atorvastatīnu un holestipolu, atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu līmenis plazmā bija zemāks (apmēram par 25%). Tomēr lipīdu līmeni pazeminošā iedarbība, kombinējot atorvastatīnu ar holestipolu, bija lielāka nekā tad, ja šīs zāles lietoja monoterapijas veidā.

Fuzidīnskābe

Atorvastatīna un fuzidīnskābes mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tāpat kā citu statīnu lietošanas gadījumā, pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par ar muskuļiem saistītām blakusparādībām, arī rabdomiolīzi, lietojot atorvastatīnu un fuzidīnskābi vienlaikus. Šīs mijiedarbības mehānisms nav zināms. Pacienti rūpīgi jānovēro, un var būt uz laiku jāpārtrauc atorvastatīna terapija.

Kolhicīns

Lai gan mijiedarbības pētījumi ar atorvastatīnu un kolhicīnu nav veikti, ir ziņots par miopātijas gadījumiem, atorvastatīnu lietojot vienlaikus ar kolhicīnu. Parakstot atorvastatīnu kopā ar kolhicīnu, jāievēro piesardzība.

Atorvastatīna ietekme uz vienlaicīgi lietotām zālēm

Digoksīns

Kad vienlaicīgi tika lietotas vairākas digoksīna devas un 10 mg atorvastatīna, digoksīna līdzsvara koncentrācija plazmā nedaudz palielinās. Pacienti, kuri lieto digoksīnu, atbilstoši jānovēro.

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi

Atorvastatīna lietošana vienlaikus ar perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem paaugstina noretindrona

un etinilestradiola līmeni plazmā.

Varfarīns

Klīniskajā pētījumā pacientiem, kuri saņēma ilgstošu varfarīna terapiju, 80 mg atorvastatīna dienā lietošana vienlaicīgi ar varfarīnu izraisīja nelielu protrombīna laika samazināšanos par aptuveni 1,7 sekundēm pirmo 4 dienu laikā, kas normalizējās pēc 15 atorvastatīna terapijas dienām. Lai gan tikai ļoti retos gadījumos ziņots par klīniski nozīmīgu antikoagulantu mijiedarbību, pacientiem, kuri saņem kumarīnu grupas antikoagulantus, protrombīna laiks jānosaka pirms atorvastatīna lietošanas sākšanas, kā arī pietiekami bieži terapijas laikā, lai pārliecinātos, ka nav nozīmīgu protrombīna laika pārmaiņu. Tiklīdz apstiprinājies stabils protrombīna laiks, to var kontrolēt tādos intervālos, kādus parasti iesaka pacientiem, kas lieto kumarīnu grupas antikoagulantus. Šī procedūra jāatkārto, ja maina atorvastatīna devu vai pārtrauc tā lietošanu. Pacientiem, kuri nelieto antikoagulantus, atorvastatīna lietošana nav bijusi saistīta ar asiņošanu vai protrombīna laika pārmaiņām.

1. tabula. Vienlaikus lietoto zāļu ietekme uz atorvastatīna farmakokinētiku

Vienlaikus lietotās zāles un dozēšanas shēma	Atorvastatīns		
	Deva (mg)	AUC ^{&} pārmaiņas	Klīniskie ieteikumi [#]
Tipranavīrs 500 mg BID/ Ritonavīrs 200 mg BID, 8 dienas (no 14. līdz 21.dienai)	40 mg 1. dienā, 10 mg 20. dienā	↑ 9,4 reizes	Gadījumos, kad nepieciešama vienlaicīga lietošana ar atorvastatīnu, nepārsniegt atorvastatīna devu 10 mg dienā. Ieteicama šo pacientu klīniskā uzraudzība.
Ciklosporīns 5,2 mg/kg/dienā, stabila deva	10 mg OD 28 dienas	↑ 8,7 reizes	
Lopinavīrs 400 mg BID/ Ritonavīrs 100 mg BID, 14 dienas	20 mg OD 4 dienas	↑ 5,9 reizes	Gadījumos, kad nepieciešama vienlaikus lietošana ar atorvastatīnu, ieteicamas mazākas atorvastatīna balstdevas. Atorvastatīna devai pārsniedzot 20 mg, ieteicama šo pacientu klīniskā uzraudzība.
Klaritromicīns 500 mg BID, 9 dienas	80 mg OD 8 dienas	↑ 4,4 reizes	
Sakvinavīrs 400 mg BID/ Ritonavīrs (300 mg BID no 5. līdz 7. dienai, palielināta līdz 400 mg BID 8. dienā), no 5. līdz 18. dienai, 30 min pēc atorvastatīna lietošanas	40 mg OD 4 dienas	↑ 3,9 reizes	Gadījumos, kad nepieciešama vienlaikus lietošana ar atorvastatīnu, ieteicamas mazākas atorvastatīna balstdevas. Atorvastatīna devai pārsniedzot 40 mg, ieteicama šo pacientu klīniskā uzraudzība.
Darunavīrs 300 mg BID/ Ritonavīrs 100 mg BID, 9 dienas	10 mg OD 4 dienas	↑ 3,3 reizes	
Itrakonazols 200 mg OD, 4 dienas	40 mg SD	↑ 3,3 reizes	
Fosamprenavīrs 700 mg BID/ Ritonavīrs 100 mg BID, 14 dienas	10 mg OD 4 dienas	↑ 2,5 reizes	
Fosamprenavīrs 1400 mg BID, 14 dienas	10 mg OD 4 dienas	↑ 2,3 reizes	
Nelfinavīrs 1250 mg BID, 14 dienas	10 mg OD 28 dienas	↑ 1,7 reizes [^]	Nav īpašu ieteikumu.
Greipfrūtu sula, 240 ml OD*	40 mg, SD	↑ 37%	Neiesaka vienlaikus lietot atorvastatīnu un lielu daudzumu greipfrūtu sulas.
Diltiazems 240 mg OD,	40 mg, SD	↑ 51%	Pēc terapijas sākšanas vai diltiazema

28 dienas			devas pielāgošanas šiem pacientiem ieteicama atbilstoša klīniskā uzraudzība.
Eritromicīns 500 mg QID, 7 dienas	10 mg, SD	↑ 33%^	Ieteicama mazāka maksimālā deva un klīniska šo pacientu uzraudzība.
Amlodipīns 10 mg, vienreizēja deva	80 mg, SD	↑ 18%	Nav īpašu ieteikumu.
Cimetidīns 300 mg QID, 2 nedēļas	10 mg OD 4 nedēļas	↓ mazāk nekā 1%^	Nav īpašu ieteikumu.
Magnija un alumīnija hidroksīdu antacīdā suspensija, 30 ml QID, 2 nedēļas	10 mg OD 4 nedēļas	↓ 35%^	Nav īpašu ieteikumu.
Efavirenzs 600 mg OD, 14 dienas	10 mg 3 dienas	↓ 41%	Nav īpašu ieteikumu.
Rifampicīns 600 mg OD, 7 dienas (vienlaikus lietošana)	40 mg SD	↑ 30%	Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, atorvastatīna vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar rifampicīnu ieteicama klīniskā uzraudzība.
Rifampicīns 600 mg OD, 5 dienas (lietošana citā laikā)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozils 600 mg BID, 7 dienas	40 mg SD	↑ 35%	Ieteicama mazāka sākumdeva un klīniska šo pacientu uzraudzība.
Fenofibrāts 160 mg OD, 7 dienas	40 mg SD	↑ 3%	Ieteicama mazāka sākumdeva un klīniska šo pacientu uzraudzība.
Boceprevīrs 800 mg TID, 7 dienas	40 mg SD	↑ 2,3 reizes	Ieteicama mazāka sākumdeva un klīniska šo pacientu uzraudzība. Vienlaicīgas lietošanas laikā ar boceprevīru atorvastatīna dienas deva nedrīkst pārsniegt 20 mg.
Glekaprevīrs 400 mg reizi dienā/pibrentasvīrs 120 mg reizi dienā, 7 dienas	10 mg reizi dienā 7 dienas	↑ 8,3 reizes	Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas satur glekaprevīru vai pibrentasvīru, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Elbasvīrs 50 mg reizi dienā/ grazoprevīrs 200 mg reizi dienā, 13 dienas	10 mg reizes deva	↑ 1,95 reizes	Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas satur elbasvīru vai grazoprevīru, atorvastatīna dienas deva nedrīkst pārsniegt 20 mg.

& Dati, kas doti kā x-reizes izmaiņas, atspoguļo attiecību starp zāļu vienlaikus lietošanu tikai pret atorvastatīnu (t.i., 1 reizi = izmaiņu nav). Dati, kas doti kā % izmaiņas, atspoguļo % atšķirību attiecībā tikai pret atorvastatīnu (t.i., 0% = nav izmaiņu).

Par klīnisku nozīmīgumu skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktā.

* Satur vienu vai vairākus komponentus, kas inhibē CYP3A4 un var paaugstināt to zāļu līmeni plazmā, kas tiek metabolizētas ar CYP3A4. 240 ml glāzes greipfrūtu sulas lietošana arī izraisīja aktīvā ortohidroksimetabolīta AUC samazināšanos par 20,4%. Liela greipfrūtu sulas daudzuma lietošana (vairāk nekā 1,2 l dienā 5 dienas) paaugstināja atorvastatīna AUC 2,5 reizes un aktīvo (atorvastatīns un metabolīti) AUC.

^ Kopējā atorvastatīna ekvivalentā aktivitāte.

Palielinājums parādīts kā “↑”, samazinājums kā “↓”.

OD = vienreiz dienā; SD = vienreizēja deva; BID = divreiz dienā; QID = četras reizes dienā

2. tabula. Atorvastatīna ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu farmakokinētiku

Atorvastatīns un dozēšanas shēma	Vienlaikus lietotās zāles		
	Zāles/Deva (mg)	AUC ^{&} pārmaiņas	Klīniskie ieteikumi

80 mg OD 10 dienas	Digoksīns 0,25 mg OD, 20 dienas	↑ 15%	Pacienti, kuri lieto digoksīnu, rūpīgi jānovēro.
40 mg OD 22 dienas	Perorālie kontraceptīvie līdzekļi OD, 2 mēneši - noretindrons 1 mg - etinilestradiols 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Nav specifisku ieteikumu.
80 mg OD 15 dienas	* Fenazons, 600 mg SD	↑ 3%	Nav specifisku ieteikumu.
10 mg, SD	Tipranavīrs 500 mg BID/ritonavīrs 200 mg BID, 7 dienas	Nav pārmaiņu	Nav specifisku ieteikumu.
10 mg, OD 4 dienas	Fosamprenavīrs 1400 mg BID, 14 dienas	↓ 27%	Nav specifisku ieteikumu.
10 mg OD 4 dienas	Fosamprenavīrs 700 mg BID/ritonavīrs 100 mg BID, 14 dienas	Nav pārmaiņu	Nav specifisku ieteikumu.

& Dati, kas doti kā % izmaiņas, atspoguļo % atšķirību tikai pret atorvastatīnu (t. i., 0% = nav izmaiņu)

* Atkārtota atorvastatīna un fenazona vienlaikus lietošana uzrādīja nelielu vai nenosakāmu ietekmi uz fenazona klīrensu.

Palielinājums parādīts kā “↑”, samazinājums kā “↓”.

OD = vienreiz dienā; SD = vienreizēja deva

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Suvarol kontrindicēts grūtniecēm un mātēm, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā terapijas laikā jālieto atbilstoši kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Atorvastatīna un amlodipīna lietošanas drošums grūtniecēm nav noskaidrots.

Pētījumos dzīvniekiem, lietojot lielas amlodipīna devas, konstatēta toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Atorvastatīns ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Grūtniecēm nav veikti kontrolēti klīniski pētījumi ar atorvastatīnu. Saņemti reti ziņojumi par iedzimtām anomālijām pēc HMG-CoA reduktāzes inhibitoru intrauterīnas iedarbības. Pētījumi dzīvniekiem liecina par zāļu toksisku iedarbību uz vairošanos (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sievietes ārstēšana ar atorvastatīnu var pazemināt augļa mevalonāta līmeni, kas ir holesterīna sintēzes prekursors. Ateroskleroze ir hronisks process, un parasti lipīdu līmeni pazeminošo līdzekļu lietošanas pārtraukšanai grūtniecības laikā maz ietekmē ilgtermiņa risku, kas saistīts ar primāro hiperholesterinēmiju. Tādēļ Suvarol nedrīkst lietot grūtniecēm, sievietēm, kuras cenšas palikt stāvoklī vai domā, ka varētu būt stāvoklī. Ārstēšana ar Suvarol jāpārtrauc grūtniecības laikā vai līdz brīdim, kad tiek apstiprināts, ka sieviete nav stāvoklī (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja ārstēšanās laikā iestājas grūtniecība, ārstēšana ar Suvarol nekavējoties jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Amlodipīns izdalās cilvēka pienā. Novērtēts, ka zīdāinis saņem 3-7% no mātei lietotās devas starpkvartiļu diapazonā, un maksimālais daudzums ir 15%. Amlodipīna ietekme uz zīdaiņiem nav zināma.

Nav zināms, vai amlodipīns, atorvastatīns vai to metabolīti nonāk mātes pienā. Žurkām atorvastatīna

un tā aktīvo metabolītu līmenis plazmā ir līdzīgs to līmenim pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ņemot vērā nopietnu blakusparādību rašanās iespēju, sievietes, kuras lieto Suvarol, nedrīkst barot ar krūti savus bērnus (skatīt 4.3. apakšpunktu). Atorvastatīna lietošana ir kontrindicēta laikā, kad baro bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumos dzīvniekiem atorvastatīnam nebija ietekmes uz tēviņu vai mātišu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dažiem ar kalcija kanālu blokatoriem ārstētiem pacientiem novērotas atgriezeniskas bioķīmiska rakstura pārmaiņas spermatozoīdu galviņās. Klīniskie dati par amlodipīna iespējamu ietekmi uz fertilitāti nav pietiekami. Vienā pētījumā ar žurkām novērota nevēlama ietekme uz tēviņu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Amlodipīna/atorvastatīna fiksētas kombinācijas ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav pētīta.

Amlodipīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientam ir reibonis, galvassāpes, nogurums vai slikta dūša, spēja vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus var būt traucēta. Vēlams ievērot piesardzību, īpaši ārstēšanas sākumā.

Atorvastatīns nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādības, kas novērotas vai nu atorvastatīna, vai amlodipīna monoterapijas gadījumā, ir iespējamās Suvarol blakusparādības.

Ārstēšanas laikā ar amlodipīnu biežāk ziņotās blakusparādības ir miegainība, reibonis, galvassāpes, sirdsklauves, pietvīkums, sāpes vēderā, slikta dūša, potīšu pietūkums, tūska un nogurums.

Atorvastatīna placebo kontrolēta klīniska pētījuma datubāzē par 16 066 pacientu (8755 lietojuši atorvastatīnu, salīdzinot ar 7311, kas lietojuši placebo), kas ārstēti vidēji 53 nedēļas, 5,2% pacientu, kas lietoja atorvastatīnu, pārtrauca zāļu lietošanu blakusparādību dēļ, salīdzinot ar 4% pacientu, kas lietoja placebo.

Pamatojoties uz datiem no klīniskajiem pētījumiem un plašo pēcreģistrācijas lietošanas pieredzi, tabulā tālāk norādītas atorvastatīna un amlodipīna lietošanas izraisītās blakusparādības.

Aprēķinātais blakusparādību sastopamības biežums norādīts atbilstoši šādam iedalījumam: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Atorvastatīns	Amlodipīns
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Nazofaringīts	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Reti	Trombocitopēnija	
	Ļoti reti		Trombocitopēnija, leukopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Alerģiskas reakcijas	
	Ļoti reti	Anafilakse	Alerģiskas reakcijas
	Bieži	Hiperglikēmija *	

Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk	Hipoglikēmija, ķermeņa masas palielināšanās, anoreksija	
	Ļoti reti		Hiperglikēmija
Psihiskie traucējumi	Retāk	Bezmiegs, nakts murgi	Bezmiegs, garastāvokļa maiņas (arī trauksme), depresija
	Reti		Apjukums
	Nav zināmi	Depresija	
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes	Miegainība, reibonis, galvassāpes (īpaši ārstēšanas sākumā)
	Retāk	Reibonis, parestēzijas, hipoestēzija, disgeizija, amnēzija	Gībonis, trīce, disgeizija, hipoestēzija, parestēzija
	Reti	Perifēra neiropātija	
	Ļoti reti		Hipertonija, perifēra neiropātija
	Nav zināmi	Myasthenia gravis	Ekstrapiramidālais sindroms
Acu bojājumi	Retāk	Neskaidra redze	Redzes traucējumi (arī diplopija)
	Reti	Redzes traucējumi	
	Nav zināmi	Acu miastēnija	
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Troksnis ausīs	Troksnis ausīs
	Ļoti reti	Dzirdes zudums	
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži		Sirdsklauves
	Reti		Stenokardija
	Ļoti reti		Miokarda infarkts, aritmija (arī bradikardija, kambaru tahikardija un priekškambaru fibrilācija)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži		Pietvīkums
	Retāk		Hipotensija
	Ļoti reti		Vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Faringolaringeālas sāpes, deguna asiņošana	
	Retāk		Dispnoja, rinīts
	Ļoti reti		Klepus
	Nav zināmi	Intersticiāla plaušu slimība, īpaši ilgstošas terapijas laikā	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja, aizcietējums, meteorisms, slikta dūša, dispepsija	Sāpes vēderā, slikta dūša
	Retāk	Vemšana, sāpes vēdera augšdaļā un lejasdaļā, atraugas, pankreatīts	Vemšana, dispepsija, izmaiņas zarnu darbībā (arī caureja)

			un aizcietējums), sausā mute
	Ļoti reti		Pankreatīts, gastrīts, smaganu hiperplāzija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Hepatīts	
	Reti	Holestāze	
	Ļoti reti	Aknu mazspēja	Hepatīts, dzelte, paaugstināts aknu enzīmu līmenis (pārsvarā saistībā ar holestāzi)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Nātrene, alopēcija, ādas izsitumi, nieze	Alopēcija, purpura, ādas krāsas pārmaiņas, hiperhidroze, nieze, izsitumi, eksantēma
	Reti	Angioedēma, bullozs dermatīts, arī <i>erythema multiforme</i> , Stīvensa- Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze, lihenoidā medikamentozā toksikodermija	
	Ļoti reti		Angioedēma, <i>erythema multiforme</i> , nātrene, ekfoliatīvs dermatīts, Stīvensa- Džonsona sindroms, Kvinkes tūska, fotosensitivitātes reakcija
	Nav zināmi		Toksiska epidermas nekrolīze
Skeleta –muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātē, muskuļu krampji, locītavu pietūkums, muguras sāpes	Potīšu pietūkums
	Retāk	Sāpes sakausta apvidū, muskuļu vājums	Artralģija, mialģija, muskuļu krampji, muguras sāpes
	Reti	Miopātija, miozīts, rabdomiolīze, muskuļa plīsums, tendinopātija, retos gadījumos ar cīpslas plīsumu	
	Ļoti reti	Vilkēdei līdzīgs sindroms	
	Nav zināmi	Imūnmediēta nekrotizējoša miopātija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk		Mikcijas traucējumi, niktūrija, biežāka urinācija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Impotence	Impotence, ginekomastija
	Ļoti reti	Ginekomastija	

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Bieži		Tūska, nogurums
	Retāk	Savārgums, astēnija, sāpes krūtīs, perifēra tūska, nogurums, drudzis	Sāpes krūtīs, astēnija, sāpes, savārgums
Izmeklējumi	Bieži	Aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes**, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs***	
	Retāk	Pozitīvs analīžu rezultāts uz leukocītiem urīnā	Ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās

* Pēc dažu statīnu lietošanas ir ziņots par cukura diabētu, un tā biežums atkarīgs no riska faktoru esamības vai neesamības (glikozes koncentrācija asinīs tukšā dūšā $\geq 5,6$ mmol, $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija anamnēzē).

**Tāpat kā lietojot citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, ir ziņots, ka pacientiem, kas saņēmuši atorvastatīnu, ir paaugstināts seruma transamināžu līmenis. Šīs pārmaiņas parasti bija viegli izteiktas, pārejošas, un ārstēšana nebija jāpārtrauc.

Klīniski nozīmīgi (>3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) seruma transamināžu līmenis paaugstinājās 0,8% atorvastatīnu lietojušo pacientu. Šī paaugstināšanās bija atkarīga no devas un visiem pacientiem bija atgriezeniska.

***Kreatīnkināze (KK) līmenis serumā, vairāk nekā 3 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu, paaugstinājās 2,5% atorvastatīnu lietojušo pacientu – līdzīgi kā citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lietošanas gadījumā klīniskajos pētījumos. Vairāk nekā 10 reizes virs normas augšējās robežas līmenis paaugstinājās 0,4% ar atorvastatīnu ārstēto pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Nav informācijas par Suvarol pārdozēšanas gadījumiem cilvēkam.

Amlodipīns

Ir maz pieredzes par tīšu amlodipīna pārdozēšanu cilvēkam.

Simptomi

Pieejamie dati par amlodipīnu rāda, ka masīva pārdozēšana var izraisīt perifēro asinsvadu pārmērīgu paplašināšanos un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ziņots par izteiktu un, iespējams, ilgstošu sistēmisku hipotensiju, kas var attīstīties līdz šokam ar letālu iznākumu.

Retos gadījumos ir ziņots par nekardiogēnu plaušu tūska, kas ir amlodipīna pārdozēšanas sekas, kas var sākties vēlīni (24-48 stundas pēc zāļu lietošanas) un kuras dēļ var būt nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija. Veicinoši faktori var būt agrīni reanimācijas pasākumi (tai skaitā šķidruma pārslodze) asinsrites un sirds izsviedes uzturēšanai.

Ārstēšana

Ja amlodipīna pārdozēšanas dēļ iestājusies klīniski nozīmīga hipotensija, nepieciešama aktīva kardiovaskulāro funkciju uzturoša terapija, arī bieža sirds un elpošanas funkcijas kontrole, jāpaceļ ekstremitātes un jāpievērš uzmanība cirkulējošā šķidruma tilpumam un urīna izdalei.

Asinsvadu tonusa un asinsspiediena atjaunošanai var būt noderīga vazokonstrikcija, ja vien tai nav kontrindikāciju. Kalcija kanālu blokatoru ietekmes likvidēšanai var būt noderīga intravenoza kalcija glikonāta ievadīšana.

Dažos gadījumos lietderīgi ir veikt kuņģa skalošanu. Pierādīts, ka veselīgiem brīvprātīgajiem aktivētās ogles lietošana līdz 2 stundām pēc 10 mg amlodipīna lietošanas palēnina amlodipīna uzsūkšanos.

Tā kā ļoti daudz amlodipīna saistās ar proteīniem, maz ticams, ka dialīze dos kādu ieguvumu.

Atorvastatīns

Atorvastatīna pārdozēšanas gadījumā nav specifiskas ārstēšanas. Ja notikusi pārdozēšana, pacients jāārstē simptomātiski, jāveic uzturoša terapija atbilstoši nepieciešamībai. Jāveic aknu analīzes un jākontrolē KK līmenis serumā. Tā kā ļoti daudz atorvastatīna saistās ar plazmas proteīniem, maz ticams, ka hemodialīze nozīmīgi veicinās atorvastatīna klīrensu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: HMG CoA reduktāzes inhibitori, citas kombinācijas, atorvastatīns and amlodipīns, ATĶ kods: C10BX03

Atorvastatīns

Atorvastatīns ir selektīvs, konkurējošs HMG-CoA reduktāzes inhibitors, no kura atkarīga 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzīma A pārvēršanās mevalonātā – sterīnu, to skaitā holesterīna, priekšteci. Aknās triglicerīdi un holesterīns tiek iekļauti ļoti zema blīvuma lipoproteīnu (LZBL) struktūrā, kuri nonāk plazmā un tiek transportēti uz perifērajiem audiem. No LZBL veidojas zema blīvuma lipoproteīni (ZBL), kas tiek katabolizēti galvenokārt ar receptoru starpniecību, kuriem piemīt augsta afinitāte pret ZBL (ZBL receptoriem).

Atorvastatīns pazemina holesterīna līmeni plazmā un lipoproteīnu līmeni serumā, inhibējot HMG-CoA reduktāzi un holesterīna biosintēzi aknās, un palielina aknu ZBL receptoru skaitu uz šūnu virsmas aknās, tādējādi paātrinot ZBL saistīšanos un katabolismu.

Atorvastatīns kavē ZBL veidošanos un samazina ZBL daļiņu skaitu. Atorvastatīns izteikti un ilglaicīgi palielina ZBL receptoru aktivitāti, vienlaicīgi radot labvēlīgas kvalitatīvas pārmaiņas cirkulējošo ZBL daļiņu struktūrā. Atorvastatīns ievērojami samazina ZBL holesterīna daudzumu arī pārmantotas homozigotiskās hiperholesterinēmijas slimniekiem – pacientiem, kuri līdz šim nav reaģējuši uz lipīdu līmeni pazeminošu terapiju.

Dažādu devu iedarbības pētījumā pierādīts, ka atorvastatīns samazina kopējā holesterīna (30–46%), ZBL holesterīna (41–61%), apolipoproteīna B (34–50%) un triglicerīdu (14–33%) koncentrāciju, vienlaicīgi vairāk vai mazāk palielinot ABL holesterīna un apolipoproteīna A1 līmeni. Šie rezultāti attiecas uz pacientiem ar pārmantotu heterozigotisku hiperholesterinēmiju, ar nepārmantotām hiperholesterinēmijas formām un jaukta tipa hiperlipidēmiju, arī uz pacientiem ar insulīnneatkarīgu cukura diabētu.

Apstiprinājies, ka kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un apolipoproteīna B koncentrācijas pazemināšanās samazina kardiovaskulāru traucējumu un kardiovaskulāras mirstības risku.

Pārmantota homozigotiska hiperholesterinēmija

Daudzcentru, 8 nedēļu atklātā līdzcietīgas lietošanas pētījumā ar dažāda ilguma izvēles pagarinājuma fāzi tika iesaistīti 335 pacienti, no kuriem 89 tika identificēti kā pārmantotās homozigotiskās hiperholesterinēmijas slimnieki. Šiem 89 pacientiem vidējais ZBL holesterīna samazinājums bija aptuveni 20%. Atorvastatīns tika lietots līdz pat 80 mg dienas devā.

Ateroskleroze

Pētījumā par aterosklerozes reversibilitāti ar agresīvu lipīdu līmeni pazeminošu terapiju (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study* (REVERSAL)) pacientiem ar koronāro sirds slimību novērtēja intensīvas lipīdu līmeni pazeminošas terapijas ietekmi, lietojot 80 mg atorvastatīna, un standarta lipīdu līmeni pazeminošas terapijas ietekmi, lietojot 40 mg pravastatīna, uz koronāro aterosklerozi (izmantojot intravaskulāro ultrasonogrāfiju (IVUS) angiogrāfijas laikā). Šajā randomizētajā, dubultmaskētajā, daudzcentru, kontrolētajā klīniskajā pētījumā 502 pacientiem IVUS tika veikta pētījuma sākumā un pēc 18 mēnešiem. Atorvastatīna grupā (n=253) ateroskleroze nebija progresējusi.

Ateromas kopējā tilpuma vidējās pārmaiņa procentuāli (primārais pētījuma kritērijs), salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija -0,4% (p=0,98) atorvastatīna grupā un +2,7% (p=0,001) pravastatīna grupā (n=249). Salīdzinot ar pravastatīnu, atorvastatīna iedarbība bija statistiski nozīmīga (p=0,02). Šajā pētījumā netika novērtēta intensīvās lipīdu līmeni pazeminošas terapijas ietekme uz kardiovaskulārajiem gala uzstādījumiem (piemēram, revaskularizācijas nepieciešamību, neletālu miokarda infarktu, koronāru nāvi).

Atorvastatīna grupā ZBL holesterīna līmeņa pazeminājums bija vidēji līdz 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30), salīdzinot ar vērtību pētījuma sākumā – 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28). Pravastatīna grupā ZBL holesterīna līmenis vidēji tika samazināts līdz 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26), salīdzinot ar vērtību pētījuma sākumā – 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Atorvastatīns arī būtiski samazināja vidējo kopējā holesterīna daudzumu par 34,1% (pravastatīns: - 18,4%, p<0,0001), vidējo triglicerīdu līmeni par 20% (pravastatīns: -6,8%, p<0,0009) un vidējo apolipoproteīna B līmeni par 39,1% (pravastatīns: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatīns ABL holesterīna līmeni paaugstināja vidēji par 2,9% (pravastatīns: +5,6%, p=nav ticams). Atorvastatīna grupā C reaktīvās olbaltumvielas (CRO) vidēji samazinājās par 36,4% salīdzinājumā ar 5,2% pravastatīna grupā (p<0,0001).

Pētījuma rezultāti iegūti, lietojot 80 mg atorvastatīna devu. Tādēļ tos nevar attiecināt uz mazākām zāļu devām.

Drošuma un panesamības raksturojums abās terapijas grupās bija salīdzināms.

Šajā pētījumā netika novērtēta intensīvās atorvastatīna lipīdu līmeni pazeminošas terapijas ietekme uz galvenajiem kardiovaskulārajiem mērķa kritērijiem. Tāpēc šo rezultātu klīniskā nozīme attiecībā uz primāro un sekundāro kardiovaskulāro notikumu profilaksi nav zināma.

Akūta koronārā slimība

MIRACL (*Early Recurrent Ischaemic Events in Acute coronary Syndromes*) pētījumā izvērtēta 80 mg atorvastatīna deva 3086 pacientiem (atorvastatīns n=1538; placebo n=1548) ar akūtu koronāro slimību (miokarda infarktu bez Q zoba vai nestabilu stenokardiju). Terapija tika sākta akūtā fāzē pēc hospitalizācijas un turpināta 16 nedēļas. Terapija ar 80 mg atorvastatīna dienā samazināja kombinētā primārā mērķa kritērija risku par 16% (p=0,048), kas definēts kā jebkura cēloņa izraisīta nāve, neletāls miokarda infarkts, atdzīvināšana pēc sirds apstāšanās vai stenokardija ar miokarda išēmijas pazīmēm, kad bija nepieciešama hospitalizācija. To veidoja galvenokārt atkārtotas hospitalizācijas saistībā ar stenokardiju ar miokarda išēmijas pazīmēm (p=0,018) gadījumu skaita samazināšanās par 26%. Atšķirības starp atorvastatīna un placebo grupām pēc citiem, sekundāriem mērķa kritērijiem nebija statistiski nozīmīgas (kopumā: placebo – 22,2%, atorvastatīns – 22,4%).

Atorvastatīna drošuma raksturojums MIRACL pētījumā neatšķīrās no 4.8. apakšpunktā aprakstītā.

Kardiovaskulārās slimības profilakse

Atorvastatīna ietekme uz letālu un neletālu sirds koronāro slimību izvērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā – Angļu-skandināvu kardiālo rezultātu pētījuma lipīdu līmeņa pazemināšanas atzarā (ASCOT-LLA – *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). Pētījumā iekļautie pacienti bija hipertensīvi, 40–79 gadus veci, bez miokarda infarkta vai stenokardijas ārstēšanas anamnēzē, ar triglicerīdu līmeni $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Visiem pacientiem bija ne mazāk kā 3 iepriekš definēti kardiovaskulārā riska faktori: vīriešu dzimums, vecums ≥ 55 gadi, smēķēšana, cukura diabēts, KSS pirmās pakāpes radniekam anamnēzē, triglicerīdi: ABL holesterīns >6 , perifēro asinsvadu slimība, kreisā sirds kambara hipertrofija, pārciests cerebrovaskulārs notikums, specifiskas EKG pārmaiņas, proteinūrija/albuminūrija. Ne visiem šiem pacientiem bija liels pirmreizēja kardiovaskulāra notikuma risks.

Pacienti saņēma antihipertensīvu terapiju (amlodipīnu vai atenololu) un vai nu 10 mg atorvastatīna dienā (n=5168), vai placebo (n=5137).

Absolūtā un relatīvā riska samazinājums atorvastatīna ietekmē norādīts tālāk.

Notikums	Relatīvā riska samazinājums (%)	Notikumu skaits (atorvastatīns salīdzinājuma ar placebo)	Absolūtā riska samazinājums ¹ (%)	p-vērtība
Letāls KSS un neletāls MI	36%	100 pret 154	1,1%	0,0005
Kopējais kardiovaskulāro notikumu un revaskularizācijas procedūru skaits	20%	389 pret 483	1,9%	0,0008
Kopējais koronāro notikumu skaits	29%	178 pret 247	1,4%	0,0006

¹ Pēc notikumu aptuvenā skaita starpības vidēji 3,3 gadus ilgā novērošanas periodā.

KSS – koronārā sirds slimība; MI – miokarda infarkts.

Kopējā un kardiovaskulārā mirstība nozīmīgi nesamazinājās (185 pret 212 notikumiem, $p=0,17$, un 74 pret 82 notikumiem, $p=0,51$). Apakšgrupu analizē pēc dzimuma (81% vīriešu, 19% sievietes) konstatēta labvēlīga atorvastatīna iedarbība vīriešiem, bet ne sievietēm, iespējams, tādēļ, ka sievietes apakšgrupā novērots neliels notikumu skaits. Vispārējā un kardiovaskulārā mirstība skaitliski bija lielāka sievietēm (38 pret 30 un 17 pret 12), tomēr tas nebija statistiski nozīmīgi. Novērota būtiska mijiedarbība ar antihipertensīvo pamatterapiju. Atorvastatīns ievērojami samazināja primārā mērķa kritērija (letāla sirds koronārā slimība plus neletāls miokarda infarkts) iestāšanos ar amlodipīnu ārstētiem pacientiem (RA 0,47 (0,32–0,69), $p=0,00008$), turpretim ar atenololu ārstēto pacientu grupā tas nenotika (RA 0,83 (0,59–1,17), $p=0,287$).

Atorvastatīna ietekme uz letālu un neletālu kardiovaskulāro slimību izvērtēta arī randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, placebo kontrolētā pētījumā – Atorvastatīna kolaboratīvā pētījumā cukura diabēta pacientiem (CARDS – *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) –, kurā bija iekļauti pacienti ar 2. tipa diabētu 40 – 75 gadu vecumā, bez kardiovaskulārās slimības anamnēzē, kuriem ZBL holesterīns bija $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) un triglicerīdi $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Visiem pacientiem bija vismaz 1 no šādiem riska faktoriem: hipertensija, smēķēšanas turpināšana, retinopātija, mikroalbuminūrija vai makroalbuminūrija.

Pacienti vidēji 3,9 gadus (novērošanas periods) lietoja vai nu 10 mg atorvastatīna dienā (n=1428), vai placebo (n=1410).

Absolūtā un relatīvā riska samazinājums atorvastatīna ietekmē norādīts tālāk.

Notikums	Relatīvā riska samazinājums (%)	Notikumu skaits (Atorvastatīns salīdzinājuma ar placebo)	Absolūtā riska samazinājums ¹ (%)	p-vērtība
Nozīmīgi kardiovaskulārie notikumi (letāls un neletāls AMI, latentī MI, akūta KSS izraisīta nāve, nestabila stenokardija, KAŠ, PTKA, revaskularizācija, insults)	37%	83 pret 127	3,2%	0,001
MI (letāls un neletāls, AMI, latentī MI)	42%	38 pret 64	1,9%	0,0070
Insults (letāls un neletāls)	48%	21 pret 39	1,3%	0,0163

¹ Pēc notikumu aptuvenā skaita starpības vidēji 3,9 gadus ilgā novērošanas periodā.

AMI – akūts miokarda infarkts; KAŠ - koronāro artēriju šuntēšana; KSS - koronāra sirds slimība; MI – miokarda infarkts; PTKA - perkutānā transluminālā koronārā angioplastija.

Terapijas iedarbības atkarība no pacienta dzimuma, vecuma vai sākotnējā ZBL holesterīna līmeņa netika konstatēta. Novērota pozitīva tendence mirstības ziņā (82 nāves gadījumi placebo grupā un 61 nāves gadījums atorvastatīna grupā; p=0,0592).

Atkārtots insults

Pētījumā “Insulta novēršana ar agresīvu holesterīna līmeņa pazemināšanu” (*SPARCL - Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) salīdzinājumā ar placebo izvērtēta 80 mg atorvastatīna dienā iedarbība 4731 pacientam bez koronārās sirds slimības (KSS) anamnēzē, kas pēdējo 6 mēnešu laikā pārcietis insultu vai tranzitorisku išēmisku lēkmi (TIL). 60% pacientu bija vīrieši vecumā no 21 līdz 92 gadiem (vidējais vecums 63 gadi), un ZBL holesterīna līmenis pētījuma sākumā vidēji bija 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Vidējais ZBL holesterīna līmenis ārstēšanas laikā ar atorvastatīnu bija 73 mg/dl (1,9 mmol/l), bet lietojot placebo – 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Vidējais novērošanas laiks bija 4,9 gadi.

80 mg atorvastatīna, salīdzinot ar placebo, samazināja primārā mērķa kritēriju – letāla vai neletāla insulta – risku par 15% (RA 0,85; TI 95%, 0,72 – 1,00; p=0,05 vai 0,84; TI 95%, 0,71 – 0,99; p=0,03 pēc dažu faktoru pielāgošanas sākuma stadijā). Mirstība (jebkāda cēloņa izraisīta) atorvastatīna grupā bija 9,1% (216/2365), bet placebo grupā – 8,9% (211/2366).

Post hoc analizē konstatēts, ka 80 mg atorvastatīna, salīdzinot ar placebo, samazina išēmiskā insulta rašanās biežumu (218/2365, 9,2% salīdzinājumā ar 274/2366, 11,6%; p=0,01) un palielina hemorāģiskā insulta rašanās biežumu (55/2365, 2,3% salīdzinājumā ar 33/2366, 1,4%; p=0,02).

- Hemorāģiskā insulta risks bija lielāks pacientiem, kuri pirms pētījuma bija pārcietuši hemorāģisku insultu (7/45 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 2/48 placebo grupā; RA 4,06; TI 95%, 0,84–19,57), bet išēmiskā insulta risks abās grupās bija praktiski vienāds (3/45 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 2/48 placebo grupā; RA 1,64; TI 95%, 0,27–9,82).
- Hemorāģiskā insulta risks bija lielāks pacientiem, kuri pirms pētījuma bija pārcietuši lakunāru infarktu (20/708 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 4/701 placebo grupā; RA 4,99; TI 95%, 1,71 – 14,61), vienlaikus šiem pacientiem bija mazāks išēmiskā insulta risks (79/708 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 102/701 placebo grupā; RA 0,76; TI 95%, 0,57–1,02). Iespējams, ka lakunāru infarktu pārcietušiem pacientiem, kuri lietoja 80 mg atorvastatīna dienā, ir palielināts kopējais insulta risks.

Pacientu apakšgrupā ar agrāk pārciestu hemorāģisko insultu kopējā jebkāda cēloņa izraisīta mirstība atorvastatīna grupā bija 15,6% (7/45), bet placebo grupā – 10,4% (5/48). Pacientu apakšgrupā ar agrāk pārciestu lakunāru infarktu jebkāda cēloņa izraisīta mirstība atorvastatīna grupā bija 10,9% (77/708),

bet placebo grupā – 9,1% (64/701).

Pediatriiskā populācija

Pārmantota heterozigotiska hiperholesterinēmija bērniem 6 līdz 17 gadu vecumā

Tika veikts 8 nedēļu atklāts pētījums ar bērniem un pusaudžiem ar ģenētiski apstiprinātu pārmantotu heterozigotisku hiperholesterinēmiju un ZBL holesterīna līmeni sākumā ≥ 4 mmol/l, lai izvērtētu atorvastatīna farmakokinētiku, farmakodinamiku, drošumu un panesamību. Kopumā pētījumā tika iesaistīti 39 bērni un pusaudži 6 līdz 17 gadu vecumā. A grupā bija iekļauti 15 bērni 6 līdz 12 gadu vecumā un *Tanner Stage 1*. B grupā bija iekļauti 24 bērni 10 līdz 17 gadu vecumā un *Tanner Stage ≥ 2* . Atorvastatīna sākumdeva A grupā bija 5 mg košļājamā tablete dienā un B grupā 10 mg košļājamā tablete dienā. Atorvastatīna devu bija atļauts dubultot, ja 4. nedēļā pētāmā persona nesasniedza mērķa ZBL holesterīnu $< 3,35$ mmol/l un ja atorvastatīna panesamība bija laba.

Pēc 2 nedēļām ZBL holesterīna, kopējā holesterīna, L-ZBL holesterīna un apolipoproteīna B vidējie raksturlielumi samazinājās visām pētāmajām personām. Pētāmajām personām, kas saņēma dubultu devu, papildu samazinājums tika novērots jau 2 nedēļas pēc devas palielinājuma, salīdzinot ar sākuma novērtējumu. Procentuāli vidējie lipīdu samazināšanās rādītāji bija līdzīgi abās grupās, neskatoties uz to, vai pacientiem tika saglabāta sākumdeva, vai arī tā tika dubultota. 8. nedēļā vidējās procentuālās ZBL holesterīna un kopēja holesterīna pārmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija attiecīgi aptuveni 40% un 30%.

Pārmantota heterozigotiska hiperholesterinēmija bērniem 10 līdz 17 gadu vecumā

Pēc atklātā pētījuma tika veikts dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kurā tika iekļauti 187 zēni un meitenes pēc menstruāciju sākšanās 10 līdz 17 gadu vecumā (vidējais vecums 14,1 gads) ar pārmantotu heterozigotisku hiperholesterinēmiju vai smagu hiperholesterinēmiju, kas uz 26 nedēļām tika randomizēti atorvastatīna grupā (n=140) vai placebo grupā (n=47), bet pēc tam 26 nedēļas visi saņēma atorvastatīnu. Atorvastatīna deva bija 10 mg vienu reizi dienā pirmajās 4 nedēļās, pēc tam tā tika palielināta līdz 20 mg, ja ZBL holesterīna līmenis bija $> 3,36$ mmol/l. Atorvastatīns 26 nedēļu ilgās dubultmaskētās fāzes laikā nozīmīgi samazināja kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, triglicerīdu un apolipoproteīna B līmeni plazmā. 26 nedēļu ilgās dubultmaskētās fāzes laikā vidējais sasniegtais ZBL holesterīna līmenis atorvastatīna grupā bija 3,38 mmol/l (robežās no 1,81 līdz 6,26 mmol/l, salīdzinot ar 5,91 mmol/l (robežās no 3,93 līdz 9,96 mmol/l) placebo grupā.

Papildu pediatrikais pētījums, salīdzinot atorvastatīna unolestipola iedarbību no 10 līdz 18 gadus veciem pacientiem ar hiperholesterinēmiju, parādīja, ka atorvastatīns (N=25) izraisīja nozīmīgu ZBL holesterīna līmeņa samazināšanos 26. nedēļā ($p < 0,05$), salīdzinot arolestipolu (N=31).

Līdzcietīgas zāļu lietošanas pētījumā pacientiem ar smagu hiperholesterinēmiju (arī homozigotisku hiperholesterinēmiju) tika iekļauti 46 ar atorvastatīnu ārstēti bērni, un devas tika pielāgotas atbilstoši atbildes reakcijai (dažas pētāmās personas saņēma 80 mg atorvastatīna dienā). Pētījums ilga 3 gadus – ZBL holesterīna līmenis tika pazemināts par 36%.

Nav izvērtēta atorvastatīna lietošanas ilgtermiņa ietekme uz bērniem ar mērķi samazināt sasklimstību un mirstību pieauguša cilvēka dzīves laikā.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt atorvastatīna pētījuma rezultātus par bērniem vecumā no 0 līdz 6 gadiem ar heterozigotisku hiperholesterinēmiju un par bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem ar pārmantotu homozigotisku hiperholesterinēmiju, kombinētu (jauktu) hiperholesterinēmiju, primāru hiperholesterinēmiju un kardiovaskulāro notikumu novēršanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Amlodipīns

Amlodipīns ir dihidropiridīna grupas kalcija jonu ieplūdes inhibitors (lēno kanālu blokators jeb kalcija jonu antagonists), un tas kavē kalcija jonu transmembrāno ieplūdi sirds un asinsvadu sistēmas gludās muskulatūras šūnās.

Antihipertensīvās darbības mehānisma pamatā ir zāļu tieša atslābinoša iedarbība uz asinsvadu sistēmas gludo muskulatūru. Mehānisms, ar kura palīdzību amlodipīns samazina stenokardiju, pilnībā nav izskaidrots, bet zināms, ka tas mazina kopējo išēmisko slodzi ar šādu divējādu iedarbību:

- amlodipīns paplašina perifērās arteriolas un tādējādi samazina kopējo perifēro pretestību (pēcslodzi), kas jāpārvar sirdij. Sirdsdarbības frekvence saglabājas nemainīga, tāpēc šāda sirds atslodze samazina enerģijas patēriņu miokardā un miokarda prasību pēc skābekļa;
- iespējams, ka amlodipīna darbības mehānisms ietver arī galveno koronāro asinsvadu un koronāro arteriolu dilatāciju – gan neskartos, gan išēmiskos sirds apvidos. Šādas dilatācijas dēļ pacientiem ar koronāro artēriju spazmu (Princmetāla jeb varianto stenokardiju) palielinās skābekļa piegāde miokardam.

Hipertensijas slimniekiem zāļu lietošana vienu reizi dienā izraisa klīniski nozīmīgu asinsspiediena pazeminājumu 24 stundas kā guļus, tā stāvus pozīcijās. Zāļu iedarbība sākas lēnām, tāpēc amlodipīna terapijai nav raksturīga akūta hipotensija.

Stenokardijas pacientiem amlodipīna lietošana vienu reizi dienā palielina kopējo fiziskās slodzes laiku, pagarina laiku līdz stenokardijas lēkmes sākumam un ST segmenta depresijai līdz 1 mm, kā arī samazina gan stenokardijas lēkmju biežumu, gan gliceriltrinitrāta tablešu patēriņu.

Amlodipīna lietošana nav izraisījusi nekādu nelabvēlīgu metabolisku ietekmi, ne arī lipīdu sastāva pārmaiņas plazmā, un to var lietot pacienti ar bronhiālo astmu, cukura diabētu un podagru.

Pacienti ar koronāro sirds slimību (KSS)

Amlodipīna efektivitāte klīnisko gadījumu novērtēšanā pacientiem ar koronāro sirds slimību (KSS) tika izvērtēta neatkarīgā, daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā ar 1997 pacientiem *Comparision of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurences of Thrombosis* (CAMELOT). Papildus standarta terapijai ar statīniem, bēta blokatoriem, diurētiskiem līdzekļiem un aspirīnu, 2 gadus 663 no šiem pacienti tika ārstēti ar amlodipīnu 5-10 mg, 673 pacienti tika ārstēti ar enalaprilu 10-20 mg un 655 pacienti saņēma placebo. Dati ar galvenajiem efektivitātes raksturlielumiem iekļauti 1. tabulā. Rezultāti parāda, ka amlodipīna lietošana saistīta ar mazāku hospitalizācijas gadījumu skaitu stenokardijas un revaskularizācijas procedūrām pacientiem ar KSS.

1. tabula. Nozīmīgu klīnisko rezultātu biežums CAMELOT pētījumā

Kardiovaskulāro notikumu biežums, Nr. (%)				Amlodipīns pret placebo	
Iznākums	Amlodipīns	Placebo	Enalaprilis	Riska koeficients (95% TI)	P vērtība
Primārais mērķa kritērijs Nevēlami kardiovaskulāri notikumi	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Individuāli notikumi					
Koronāra revaskularizācija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizācija stenokardijas gadījumā	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Neletāls MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Insults vai TIL	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulāra nāve	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizācija SSM gadījumā	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Reanimētas sirds apstāšanās	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Jauna perifēro asinsvadu slimība	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Saīsinājumi: SSM – sastrēguma sirds mazspēja; TI – ticamības intervāls; MI – miokarda infarkts; TIL – tranzitoriska išēmiska lēkme.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Hemodinamikas pētījumos ar sirds mazspējas slimniekiem un fiziskās slodzes kontrolētos klīniskajos pētījumos pacientiem ar II–IV pakāpes (pēc NYHA klasifikācijas) sirds mazspēju pierādīts, ka amlodipīns neizraisa klīniskā stāvokļa pasliktināšanos, ko noteica, mērot slodzes panesamību, sirds kreisā kambara izviedes frakciju un klīnisko simptomātiku.

Placebo kontrolētā pētījumā (PRAISE), kas tika izstrādāts, lai novērtētu pacientus ar III–IV pakāpes (pēc NYHA klasifikācijas) sirds mazspēju, kuri saņem digoksīnu, diurētiskos līdzekļus un AKE inhibitorus, pierādīts, ka amlodipīns sirds mazspējas slimniekiem nepalielina mirstības risku vai kombinēto mirstības un saslimstības risku.

Ilgstošā, placebo kontrolētā novērojuma pētījumā (PRAISE-2) ar amlodipīnu pierādīts, ka pacientiem ar III–IV pakāpes (pēc NYHA klasifikācijas) sirds mazspēju bez klīniskiem simptomiem vai objektīvām atradēm, kas norāda uz pamatā esošu išēmisku slimību, lietojošiem stabilu AKE inhibitoru devu, sirds glikozīdus un diurētiskus līdzekļus, amlodipīns neietekmē kopējo kardiovaskulāro mirstību. Šajā populācijā amlodipīna terapija bija saistīta ar ziņojumu skaita palielināšanos par plaušu tūskas gadījumiem.

Pētījums par ārstēšanu sirdslēkmju gadījumu profilaksei (ALLHAT)

Veikts randomizēts, dubultmaskēts, saslimstības-mirstības pētījums ar nosaukumu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), lai salīdzinātu jaunākos medikamentozās terapijas līdzekļus: amlodipīnu 2,5–10 mg dienā (kalcija kanālu blokators) vai lisinoprilu 10–40 mg dienā (AKE inhibitors) kā pirmās izvēles terapiju ar tiazīdu grupas diurētiskā līdzekļa hlortalidona 12,5–25 mg dienā terapiju vieglas vai vidēji smagas hipertensijas ārstēšanai. Kopumā tika randomizēti un vidēji 4,9 gadus novēroti 33 357 hipertensijas slimnieki 55 gadu vecumā vai vecāki. Pacientiem bija vismaz vēl viens KSS riska faktors, piemēram, pārciests miokarda infarkts vai insults (>6 mēnešus pirms iekļaušanas) vai cita apstiprināta KVS (kopā 51,5%), 2. tipa cukura diabēts (36,1%), ABL-H <35 mg/dl (11,6%), kreisā kambara hipertrofija, kas atklāta elektrokardiogrammā vai ehokardiogrāfiski (20,9%), cigarešu smēķēšana (pašreiz) (21,9%). Primārais mērķa kritērijs bija letālas KSS un neletāla miokarda infarkta apvienojums. Nebija nozīmīgas primārā mērķa kritērija atšķirības starp amlodipīnu saturošu un hlortalidonu saturošu terapiju: RR 0,98 95% TI (0,90–1,07) $p=0,65$. No sekundārajiem mērķa kritērijiem sirds mazspējas sastopamība (saliktā kombinētā kardiovaskulārā mērķa kritērija sastāvdaļa) amlodipīna grupā bija nozīmīgi lielāka nekā hlortalidona grupā (10,2% pret 7,7%, RR 1,38, 95% TI [1,25 – 1,52] $p<0,001$). Taču visu cēloņu izraisītas mirstības ziņā starp amlodipīnu saturošu un hlortalidonu saturošu terapiju nebija nozīmīgas atšķirības (RR 0,96 95% TI [0,89–1,02] $p=0,20$).

Pediatriskā populācija

Pētījumā, kurā tika iesaistīti 268 bērni vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar pārsvarā sekundāru hipertensiju, salīdzinot 2,5 mg devas un 5 mg amlodipīna devas ar placebo, konstatēja, ka abas devas samazina sistolisko asinsspiedienu ievērojami vairāk nekā placebo. Atšķirība starp abām devām nebija statistiski nozīmīga.

Amlodipīna ilgtermiņa ietekme uz augšanu, pubertāti un vispārējo attīstību nav pētīta. Arī amlodipīna lietošanas bērībā ilgtermiņa ietekme uz kardiovaskulārās saslimstības un mirstības samazinājumu pieauguša cilvēka vecumā nav pētīta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Atorvastatīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas atorvastatīns ātri uzsūcas; maksimālā koncentrācija (C_{max}) plazmā tiek sasniegta pēc 1–2 stundām. Uzsūkšanās apjoms palielinās proporcionāli atorvastatīna devai. Iekšķīgas lietošanas gadījumā atorvastatīna apvalkoto tablešu biopieejamība, salīdzinot ar atorvastatīna šķīdumu, ir 95–99%. Absolūtā atorvastatīna biopieejamība ir aptuveni 12%, un HMG-CoA reduktāzi inhibējošā sistēmiskā iedarbība ir aptuveni 30%. Slikto sistēmisko pieejamību parasti saista ar presistēmisko klīrensu kuņģa–zarnu trakta gļotādā un/vai pirmā loka metabolismu aknās.

Izkliede

Atorvastatīna vidējais izklijes tilpums ir aptuveni 381 litrs. Ar plazmas olbaltumvielām saistās $\geq 98\%$ atorvastatīna.

Biotransformācija

Atorvastatīns ar citohroma P450 3A4 starpniecību tiek metabolizēts par orto- un parahidroksilētajiem atvasinājumiem un dažādiem bēta oksidācijas produktiem. Papildu citiem metabolisma veidiem, šie savienojumi pēc tam tiek metabolizēti glikuronidācijā. *In vitro* HMG-CoA reduktāzi inhibējošā iedarbība orto- un parahidroksilētiem metabolītiem ir tāda pati kā atorvastatīnam. Aptuveni 70% inhibējošās iedarbības uz HMG-CoA reduktāzi nosaka aktīvie metabolīti.

Eliminācija

Atorvastatīns pārsvarā izdalās ar žulti pēc metabolisma aknās un/vai ārpus tām. Tomēr ievērojama zāļu enterohepatiskā recirkulācija nenotiek. Cilvēka organismā atorvastatīna vidējais eliminācijas pusperiods no plazmas ir aptuveni 14 stundu. Pateicoties aktīvo metabolītu iedarbībai, HMG-CoA reduktāzi inhibējošās aktivitātes pusperiods ir aptuveni 20–30 stundu.

Atorvastatīns ir aknu transportvielu, organiskos anjonus transportējošā polipeptīda 1B1 (OATP1B1) un 1B3 (OATP1B3) transportvielas, substrāts. Atorvastatīna metabolīti ir OATP1B1 substrāti. Atorvastatīns ir identificēts arī kā izplūdes transportvielu vairāku zāļu rezistences proteīna 1 (MDR1) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts, kas var ierobežot atorvastatīna uzsūkšanos zarnās un izdalīšanos ar žulti.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā veseliem gados vecākiem indivīdiem ir lielāka kā jauniem pieaugušajiem, bet asins lipīdu līmeni pazeminošā iedarbība ir līdzīga kā jaunāku pacientu populācijā.

Pediatriskā populācija

8 nedēļu atklātā pētījumā *Tanner Stage* 1 (N=15) un *Tanner Stage* ≥ 2 (N=24) bērni (no 6 līdz 17 gadus veci) ar pārmantotu heterozigotisku hiperholesterinēmiju un ZBL holesterīna sākuma līmeni ≥ 4 mmol/l tika ārstēti reizi dienā ar attiecīgi 5 mg vai 10 mg košļājamām tabletēm vai 10 mg vai 20 mg atorvastatīna apvalkotajām tabletēm. Ķermeņa masa bija vienīgais nozīmīgais mainīgais raksturlielums atorvastatīna populācijas FK modelī. Šķietamais atorvastatīna perorālais klīrenss bērniem ir līdzīgs kā pieaugušajiem, nosakot alometriski atbilstoši ķermeņa masai. Pēc atorvastatīna un ohidroksiatorvastatīna iedarbības tika novērots konsekvents ZBL holesterīna un kopējā holesterīna līmeņa pazeminājums.

Dzimums

Atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija sievietēm atšķiras no vīriešiem novērotās (sievietēm $C_{\max}$ ir aptuveni par 20% lielāka un AUC ir par aptuveni 10% mazāks). Šīs atšķirības nav klīniski nozīmīgas un nav saistītas ar klīniski nozīmīgām ietekmes atšķirībām uz lipīdiem starp vīriešiem un sievietēm.

Nieru darbības traucējumi

Nieru slimība neietekmē atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrāciju plazmā vai to iedarbību uz lipīdiem.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar alkohola izraisītu hronisku aknu slimību (*Child-Pugh B*) atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā ir ievērojami palielināta ($C_{\max}$ un AUC ir attiecīgi aptuveni 16 un 11 reizi lielāks).

SLOC1B1 polimorfisms

Visu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, arī atorvastatīna, pārveidošanā aknās iesaistīts OATP1B1 transportieris. Pacienti ar SLOC1B1 polimorfismu ir palielināts atorvastatīna kopējās iedarbības risks, kas var izraisīt palielinātu rabdomiolīzes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Polimorfisms OATP1B1 gēnu šifrējuma (SLCO1B1 c.521CC) saistīts ar 2,4 reizes lielāku atorvastatīna kopējo iedarbību (AUC) nekā indivīdiem bez šī genotipa veida (c.521TT). Šiem pacientiem iespējama ģenētiski traucēta atorvastatīna pārveidošana aknās. Iespējamā ietekme uz efektivitāti nav zināma.

Amlodipīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas amlodipīns labi uzsūcas, maksimālo līmeni plazmā sasniedzot 6–12 stundās. Absolūtā biopieejamība ir aptuveni 64–80%. Amlodipīna biopieejamību uztura klātbūtne neietekmē.

Izkliede

Izkliedes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. Aptuveni 97,5% asinsritē esošo zāļu ir saistīti ar plazmas olbaltumiem.

Biotransformācija/eliminācija

Terminālais plazmas puseliminācijas periods ir aptuveni 35–50 stundu, kas atbilst lietošanai reizi dienā. Amlodipīns aknās tiek ekstensīvi metabolizēts līdz neaktīviem metabolītiem. 10% sākotnējās vielas un 60% metabolītu tiek izvadīti urīnā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Maksimālās amlodipīna koncentrācijas sasniegšanas laiks plazmā gados jaunākiem un gados vecākiem pacientiem ir līdzīgs. Gados vecākiem cilvēkiem amlodipīna klīrensam ir nosliece mazināties, izraisot AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos. AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanās pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju bija tāda, kāda paredzama pētītājai pacientu vecuma grupai.

Pediatriskā populācija

Populācijas FK pētījums tika veikts 74 hipertensīviem bērniem vecumā no 1 līdz 17 gadiem (34 pacientiem vecumā no 6 līdz 12 gadiem un 28 pacientiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem), kuri saņēma amlodipīnu devās no 1,25 līdz 20 mg vienu reizi vai divreiz dienā. Bērniem no 6 līdz 12 gadiem un pusaudžiem no 13 līdz 17 gadiem tipisks perorālais klīrenss (CL/F) bija 22,5 un 27,4 l/h attiecīgi vīriešiem un 16,4 un 21,3 l/h attiecīgi sievietēm. Tika novērota liela iedarbības atšķirība starp indivīdiem. Datu par lietošanu bērniem līdz 6 gadu vecumam ir maz.

Aknu darbības traucējumi

Pieejams ļoti maz klīnisko datu par amlodipīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacienti ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kas izraisa garāku eliminācijas pusperiodu un palielina AUC par aptuveni 40–60%.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atorvastatīns

Četros *in vitro* pētījumos ar vai bez metaboliskās aktivācijas un vienā *in vivo* pētījumā atorvastatīnam netika novērota ne mutagenitāte, ne arī klastogēnais potenciāls. Atorvastatīns nebija kancerogēns žurkām, bet lielu devu lietošana pelēm (izpaudās kā 6–11 reizes lielāks AUC_{0-24 st.} nekā tas tiek sasniegts cilvēkiem, lietojot maksimālo ieteicamo devu) izraisīja hepatocelulārās adenomas tēviņiem

un hepatocelulārās karcinomas mātītēm. Pētījumos ar dzīvniekiem atrasti pierādījumi, ka HMG-CoA reduktāzes inhibitori var ietekmēt embrija vai augļa attīstību. Žurkām, trušiem un suņiem atorvastatīns neietekmēja fertilitāti un nebija teratogēns, tomēr žurkām un trušiem, lietojot mātītēm toksiskas devas, tika novērota augļa toksicitāte. Žurku pēcnācēju attīstība bija aizkavēta un izdzīvošana pēcdzemdību laikā bija samazināta, ja mātīte tika pakļauta lielu atorvastatīna devu iedarbībai. Pētījumos ar žurkām iegūti pierādījumi par pārnese cauri placentai. Atorvastatīna koncentrācija plazmā žurkām ir līdzīga tā koncentrācijai pienā. Nav zināms, vai atorvastatīns un tā metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkiem.

Amlodipīns

Reproduktīvā toksikoloģija

Ar žurkām un pelēm veikto reprodukcijas spējas pētījumu laikā lietojot vielas devas, kas aptuveni 50 reižu pārsniedz maksimālo cilvēkam ieteicamo devu, pamatojoties uz devu miligramos uz kg ķermeņa masas, novērota vēlāka un ilgstošāka atnešanās, kā arī mazuļu dzīvildzes samazināšanās.

Fertilitātes traucējumi

Žurkām, kas saņēma līdz 10 mg/kg amlodipīna dienas devas (tēviņi un mātītes tās saņēma attiecīgi 64 un 14 dienas pirms pārošanās), ietekme uz fertilitāti netika novērota (minētās devas ir 8 reizes* lielākas par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu – 10 mg, pamatojoties uz devu miligramos uz m² ķermeņa virsmas laukuma). Citā pētījumā, kura laikā žurku tēviņi 30 dienas saņēma amlodipīna besilāta devu, kas līdzīga cilvēkam paredzētajai devai, pamatojoties uz miligramiem uz kg ķermeņa masas, tika novērota folikulus stimulējošā hormona un testosterona koncentrācijas pazemināšanās plazmā, kā arī spermas blīvuma, nobriedušu spermatozoīdu un nobriedušu Sertoli šūnu skaita samazināšanās.

Kancerogenitāte, mutagenitāte

Žurkām un pelēm, kam divus gadus tika iedarbojots ar amlodipīnu, apstākļos, kad vielas aprēķinātā koncentrācija atbilda tai, ko rada 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg dienas devas, pierādījumi par kancerogenitāti netika iegūti. Maksimālā deva bija tuva maksimālajai devai, ko panes peles, bet ne žurkas (pelēm tā bija līdzīga, bet žurkām divas reizes* lielāka par maksimālo ieteicamo klīnisko devu – 10 mg, pamatojoties uz devu miligramos uz m² ķermeņa virsmas laukuma).

Mutagenitātes pētījumu laikā preparāta izraisīta iedarbība netika konstatēta ne gēnu, ne hromosomu līmenī.

*Balstoties uz pacientiem ar ķermeņa masu 50 kg.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kodols

Mikrokristāliskā celuloze (1. tips)

Mikrokristāliskā celuloze (2. tips)

Smagais magnija karbonāts

Nātrija laurilsulfāts

Hidroksipropilceluloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Mannīts

Magnija oksīds

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Apvalks

Suvarol 5 mg/10 mg:

Zilā apvalka sastāvs:

Polivinilspirts

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Talks

Indigokarmīns (E132)

Suvarol 10 mg/10 mg and 5 mg/20 mg:

Baltā apvalka sastāvs:

Polivinilspirts

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Talks

Suvarol 10 mg/20 mg:

Dzeltenā apvalka sastāvs:

Polivinilspirts

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Talks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

24 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

OPA/alumīnija/PVH/alumīnija folijas blisteri pa 30 tabletēm ievietoti kartona kastītē.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Suvarol 5 mg / 10 mg: 16-0257

Suvarol 10 mg / 10 mg: 16-0258
Suvarol 5 mg / 20 mg: 16-0259
Suvarol 10 mg / 20 mg: 16-0260

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 20.12.2016
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 05.10.2021

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

01/2026