– **HAMAPHARMA**/LEAF/ACARDEF (**Q:**340x240mm)
– Create 19.9.2018/T25.9.2018/

CARDEF (FILM-COATED TABLETS)

(AMLODIPINE/ATORVASTATIN)

Composition: Each film-coated tablet contains:
Amlodipine (as besylate)/Atorvastatin (as Calcium) 5/10, 5/20, 5/40, 5/80, 10/10, 10/20, 10/40, 10/80 mg.
Excipients: Calcium carbonate, Croscarmelose sodium, Microcrystalline cellulose, Pregelatinised starch, Polysorbate80, Hydroxypropyl cellulose, Colloidal silicon dioxide, Magnesium stearate, Opadry white, blue, and yellow.
Mechanism of action: Cardef is a combination of two drugs, a dihydropyridine calcium channel blocker (amlodipine) and an HMG-CoA reductase inhibitor (atorvastatin). The amlodipine component of Amlodipine/atorvastatin inhibits the transmembrane influx of calcium ions into vascular smooth muscle and cardiac muscle. The atorvastatin component of Amlodipine/atorvastatin is a selective, competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme that converts 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A to mevalonate, a precursor of sterols, including cholesterol.
Pharmacokinetics:
Absorption:
Amlodipine: After oral administration of therapeutic doses of amlodipine alone, absorption produces peak plasma concentrations between 6 and 12 hours. Absolute bioavailability has been estimated to be between 64% and 90%.
Atorvastatin: After oral administration alone, atorvastatin is rapidly absorbed; maximum plasma concentrations occur within 1 to 2 hours. Extent of absorption increases in proportion to atorvastatin dose. The absolute bioavailability of atorvastatin (parent drug) is approximately 14% and the systemic availability of HMG-CoA reductase inhibitory activity is approximately 30%. The low systemic availability is attributed to presystemic clearance in gastrointestinal mucosa and/or hepatic first-pass metabolism. Plasma atorvastatin concentrations are lower (approximately 30% for Cmax and AUC) following evening drug administration compared with morning. However, LDL-C reduction is the same regardless of the time of day of drug administration.
Amlodipine/atorvastatin: Following oral administration of Amlodipine/atorvastatin, peak plasma concentrations of amlodipine and atorvastatin are seen at 6 to 12 hours and 1 to 2 hours post dosing, respectively. The bioavailability of amlodipine and atorvastatin from Amlodipine/atorvastatin are not significantly different from their bioavailability when administered separately.
The bioavailability of amlodipine from Amlodipine/atorvastatin was not affected by food. Food decreases the rate and extent of absorption of atorvastatin from Amlodipine/atorvastatin by approximately 32% and 11%, respectively, as it does with atorvastatin when given alone. LDL-C reduction is similar whether atorvastatin is given with or without food.
Distribution:
Amlodipine: Approximately 93% of the circulating amlodipine is bound to plasma proteins in hypertensive patients. Steady-state plasma levels of amlodipine are reached after 7 to 8 days of consecutive daily dosing.
Atorvastatin: Mean volume of distribution of atorvastatin is approximately 381 liters. Atorvastatin is ≥ 98 % bound to plasma proteins.
Metabolism:
Amlodipine: Amlodipine is extensively (about 90%) converted to inactive metabolites via hepatic metabolism.
Atorvastatin: Atorvastatin is extensively metabolized to ortho- and parahydroxylated derivatives and various beta-oxidation products. Approximately 70% of circulating inhibitory activity for HMG-CoA reductase is attributed to active metabolites.
Elimination:
Amlodipine: Elimination from the plasma is biphasic with a terminal elimination half-life of about 30–50 hours. Ten percent of the parent amlodipine compound and 60% of its the metabolites are excreted in the urine.
Atorvastatin: Atorvastatin and its metabolites are eliminated primarily in bile following hepatic and/or extra-hepatic metabolism; however, the drug does not appear to undergo enterohepatic recirculation. Mean plasma elimination half-life of atorvastatin in humans is approximately 14 hours, but the half-life of inhibitory activity for HMG-CoA reductase is 20 to 30 hours because of the contribution of active metabolites. Less than 2% of a dose of atorvastatin is recovered in urine following oral administration.
Renal impairment:
Amlodipine: The pharmacokinetics of amlodipine are not significantly influenced by renal impairment. Patients with renal failure may therefore receive the usual initial amlodipine dose.
Atorvastatin: Renal disease has no influence on the plasma concentrations or LDL-C reduction of atorvastatin; thus, dose adjustment of atorvastatin in patients with renal dysfunction is not necessary.
Hemodialysis: Hemodialysis is not expected to clear atorvastatin or amlodipine since both drugs are extensively bound to plasma proteins.
Patients with hepatic impairment: Amlodipine: Elderly patients and patients with hepatic insufficiency have decreased clearance of amlodipine with a resulting increase in AUC of approximately 40–60%.
Atorvastatin: In patients with chronic alcoholic liver disease, plasma concentrations of atorvastatin are markedly increased. Cmax and AUC are each 4-fold greater in patients with Childs-Pugh A disease. Cmax and AUC of atorvastatin are approximately 16-fold and 11-fold increased, respectively, in patients with Childs-Pugh B disease.
Atorvastatin is contraindicated in patients with active liver disease.
Heart Failure: Amlodipine: In patients with moderate to severe heart failure, the increase in AUC for amlodipine was similar to that seen in the elderly and in patients with hepatic insufficiency.
Indications: Amlodipine/atorvastatin is indicated in patients for whom treatment with both amlodipine and atorvastatin is appropriate.
Hypertension: Amlodipine is indicated for the treatment of hypertension.
Coronary Artery Disease:
Chronic Stable Angina: Amlodipine is indicated for the symptomatic treatment of chronic stable angina. Amlodipine may be used alone or in combination with other antianginal agents.
Vasospastic Angina (Prinzmetal's or Variant Angina): Amlodipine is indicated for the treatment of confirmed or suspected vasospastic angina. Amlodipine may be used as monotherapy or in combination with other antianginal agents.
Angiographically Documented Coronary Artery Disease: In patients with recently documented Coronary Artery Disease by angiography and without heart failure or an ejection fraction < 40 %, amlodipine is indicated to reduce the risk of hospitalization for angina and to reduce the risk of a coronary revascularization procedure.
Prevention of Cardiovascular Disease: In adult patients without clinically evident coronary heart disease, but with multiple risk factors for coronary heart disease such as age, smoking, hypertension, low HDL-C, or a family history of early coronary heart disease, atorvastatin is indicated to:
- Reduce the risk of myocardial infarction.
- Reduce the risk of stroke.
- Reduce the risk for revascularization procedures and angina.

In patients with type 2 diabetes, and without clinically evident coronary heart disease, but with multiple risk factors for coronary heart disease such as retinopathy, albuminuria, smoking, or hypertension, atorvastatin is indicated to:
- Reduce the risk of myocardial infarction.
- Reduce the risk of stroke.

In patients with clinically evident coronary heart disease, atorvastatin is indicated to:
- Reduce the risk of non-fatal myocardial infarction.
- Reduce the risk of fatal and non-fatal stroke.
- Reduce the risk for revascularization procedures.
- Reduce the risk of hospitalization for congestive heart failure.
- Reduce the risk of angina

Hyperlipidemia: Atorvastatin is indicated:
- As an adjunct to diet to reduce elevated total-C, LDL-C, apo B, and TG levels and to increase HDLC in patients with primary hypercholesterolemia (heterozygous familial and nonfamilial) and mixed dyslipidemia (Fredrickson Types IIa and IIb).
- As an adjunct to diet for the treatment of patients with elevated serum TG levels (Fredrickson Type IV).
- For the treatment of patients with primary dysbetalipoproteinemia (Fredrickson Type III) who do not respond adequately to diet.
- To reduce total-C and LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia as an adjunct to other lipid-lowering treatments (e.g., LDL apheresis) or if such treatments are unavailable.
- As an adjunct to diet to reduce total-C, LDL-C, and apo B levels in boys and postmenarchal girls, 10 to 17 years of age, with heterozygous familial hypercholesterolemia if after an adequate trial of diet therapy the following findings are present:

a. LDL-C remains ≥ 190 mg/dL or
b. LDL-C remains ≥ 160 mg/dL and:
• There is a positive family history of premature cardiovascular disease or
• Two or more other CVD risk factors are present in the pediatric patient.

Limitations of Use: Atorvastatin has not been studied in conditions where the major lipoprotein abnormality is elevation of chylomicrons (Fredrickson Types I and V).
Contraindications:
Active Liver Disease:
Atorvastatin is contraindicated in patients with active liver disease, which may include unexplained persistent elevations in hepatic transaminase levels.
Pregnancy:
Atorvastatin is contraindicated in women who are pregnant or may become pregnant. Atorvastatin may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Serum cholesterol and triglycerides increase during normal pregnancy, and cholesterol or cholesterol derivatives are essential for fetal development. Atherosclerosis is a chronic process and discontinuation of lipid-lowering drugs during pregnancy should have little impact on the outcome of long-term therapy of primary hypercholesterolemia.
Amlodipine/atorvastatin should be administered to women of childbearing age only when such patients are highly unlikely to conceive and have been informed of the potential hazard. If the patient becomes pregnant while taking this drug, therapy should be discontinued immediately and the patient apprised of the potential hazard to the fetus.
Nursing Mothers:
It is not known whether atorvastatin or amlodipine are excreted into human milk; however, a small amount of another statin does pass into breast milk. Because statins have the potential for serious adverse reactions in nursing infants, women taking Amlodipine/atorvastatin should not breastfeed their infants.
Side Effects: In general, treatment with amlodipine and atorvastatin combination is well tolerated. For the most part, adverse reactions have been mild or moderate in severity. No adverse reactions peculiar to this combination. Adverse reactions are similar in terms of nature, severity, and frequency to those reported previously with amlodipine and atorvastatin.
Amlodipine: The most commonly side effects are dizziness, edema, flushing, palpitations, fatigue, nausea, abdominal pain and somnolence.
The following events occurred in <1% but >0.1% of patients treated with amlodipine:
arrhythmia (including ventricular tachycardia and atrial fibrillation), bradycardia, chest pain, peripheral ischemia, syncope, tachycardia, vasculitis, hypoesthesia, neuropathy peripheral, paresthesia, tremor, vertigo, anorexia, constipation, dysphagia, diarrhea, flatulence, pancreatitis, vomiting, gingival hyperplasia, allergic reaction, asthenia, back pain, hot flushes, malaise, pain, rigors, weight gain, weight decrease ,arthralgia, arthrosis, muscle cramps, myalgia, sexual dysfunction (male and female), insomnia, nervousness, depression, abnormal dreams, anxiety, depersonalization, dyspnea, epistaxis, angioedema, erythema multiforme, pruritus, rash, rash erythematous, rash maculopapular, abnormal vision, conjunctivitis, diplopia, eye pain, tinnitus, micturition frequency, micturition disorder, nocturia, dry mouth, sweating increased, hyperglycemia, thirst, leukopenia, purpura, thrombocytopenia.
Atorvastatin: The five most common adverse reactions that led to treatment discontinuation were: myalgia, diarrhea, nausea, alanine aminotransferase increase, and hepatic enzyme increase.
The most commonly adverse reactions (incidence ≥ 2%): Nasopharyngitis, arthralgia, diarrhea, pain in extremity, urinary tract infection, dyspepsia, nausea, musculoskeletal pain, muscle spasms, myalgia, insomnia and pharyngolaryngeal pain.
Other adverse reactions reported include:
malaise, pyrexia; abdominal discomfort, eructation, flatulence, hepatitis, cholestasis; musculoskeletal pain, muscle fatigue, neck pain, joint swelling; transaminases increase, liver function test abnormal, blood alkaline phosphatase increase, creatine phosphokinase increase, hyperglycemia; nightmare; epistaxis; urticaria; vision blurred, tinnitus; white blood cells urine positive.
The following postmarketing events have been reported infrequently with amlodipine: gynecomastia, jaundice and hepatic enzyme elevations (mostly consistent with cholestasis or hepatitis), in some cases severe enough to require hospitalization.
Amlodipine has been used safely in patients with chronic obstructive pulmonary disease, well compensated congestive heart failure, coronary artery disease, peripheral vascular disease, diabetes mellitus, and abnormal lipid profiles.
Adverse reactions associated with atorvastatin therapy reported since market introduction that are not listed above include the following: anaphylaxis, angioneurotic edema, bullous rashes (including erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis), rhabdomyolysis, fatigue, tendon rupture, fatal and non-fatal hepatic failure, dizziness, depression, peripheral neuropathy, and pancreatitis.
There have been rare reports of immune-mediated necrotizing myopathy associated with statin use and cognitive impairment (e.g., memory loss, forgetfulness, amnesia, memory impairment, confusion). The reports are generally non- serious, and reversible upon statin discontinuation, with variable times to symptom onset (1 day to years) and symptom resolution (median of 3 weeks).
Warnings & Precautions:
Myopathy and Rhabdomyolysis: Rare cases of rhabdomyolysis with acute renal failure secondary to myoglobinuria have been reported with statines. A history of renal impairment may be a risk factor for the development of rhabdomyolysis. Such patients merit closer monitoring for skeletal muscle effects. Atorvastatin, like other statins, occasionally causes myopathy, defined as muscle aches or muscle weakness in conjunction with increases in creatine phosphokinase values >10 times upper limit of normal. The concomitant use of higher doses of atorvastatin with certain drugs such as cyclosporine and strong CYP3A4 inhibitors (e.g., clarithromycin, itraconazole, and HIV protease inhibitors) increases the risk of myopathy/rhabdomyolysis.
There have been rare reports of immune-mediated necrotizing myopathy, an autoimmune myopathy, associated with statin use. It is characterized by: proximal muscle weakness and elevated serum creatine kinase, which persist despite discontinuation of statin treatment; muscle biopsy showing necrotizing myopathy without significant inflammation; improvement with immunosuppressive agents. Myopathy should be considered in any patient with diffuse myalgias, muscle tenderness or weakness, or marked elevation of CPK. Patients should be advised to report promptly unexplained muscle pain, tenderness, or weakness, particularly if accompanied by malaise or fever or if muscle signs and symptoms persist after discontinuing Amlodipine/atorvastatin. Amlodipine/atorvastatin therapy should be discontinued if markedly elevated CPK levels occur or myopathy is diagnosed or suspected.
The risk of myopathy during treatment with statins is increased with concurrent administration of cyclosporine, fibric acid derivatives, erythromycin, clarithromycin, the hepatitis C protease inhibitor,telaprevir, combinations of HIV protease inhibitors, including saquinavir plus ritonavir, lopinavir plus ritonavir, tipranavir plus ritonavir, darunavir plus ritonavir, fosamprenavir, and fosamprenavir plus ritonavir, niacin, or azole antifungals. Physicians considering combined therapy with Amlodipine/atorvastatin and such drugs should carefully weigh the potential benefits and risks and should carefully monitor patients for any signs or symptoms of muscle pain, tenderness, or weakness, particularly during the initial months of therapy and during any periods of upward dosage titration of either drug. Lower starting and maintenance doses of atorvastatin should be considered when taken concomitantly with the aforementioned drugs. Periodic creatine phosphokinase determinations may be considered in such situations, but there is no assurance that such monitoring will prevent the occurrence of severe myopathy.
Cases of myopathy, including rhabdomyolysis, have been reported with atorvastatin co-administered with colchicine, and caution should be exercised when prescribing atorvastatin with colchicine.
Treatment using Amlodipine/atorvastatin should be withheld or discontinued in any patient with an acute, serious condition suggestive of a myopathy or having a risk factor predisposing to the development of renal failure secondary to rhabdomyolysis (e.g., severe acute infection; hypotension; major surgery; trauma; severe metabolic, endocrine, and electrolyte disorders; and uncontrolled seizures).
Liver Dysfunction: Statins, like atorvastatin, have been associated with biochemical abnormalities of liver function. Persistent elevations (>3 times the upper limit of normal occurring on 2 or more occasions) in serum transaminases occurred in patients who received atorvastatin. Upon dose reduction, drug interruption, or discontinuation, transaminase levels returned to or near pretreatment levels without sequelae. It is recommended that liver enzyme tests be obtained prior to initiating therapy with atorvastatin and repeated as clinically indicated. There have been rare postmarketing reports of fatal and non-fatal hepatic failure in patients taking statins, including atorvastatin. If serious liver injury with clinical symptoms and/or hyperbilirubinemia or jaundice occurs during treatment with Amlodipine-Atorvastatin combination, promptly interrupt therapy. If an alternate etiology is not found, do not restart this combination.
Active liver disease or unexplained persistent transaminase elevations are contraindications to the use of Amlodipine/atorvastatin.
Increased Angina and Myocardial Infarction: Worsening angina and acute myocardial infarction can develop after starting or increasing the dose of amlodipine, particularly in patients with severe obstructive coronary artery disease.
Hypotension: Symptomatic hypotension is possible with use of amlodipine, particularly in patients with severe aortic stenosis. Because of the gradual onset of action, acute hypotension is unlikely.
Endocrine Function: Increases in HbA1c and fasting serum glucose levels have been reported with HMG-CoA reductase inhibitors, including atorvastatin.
Avoid a statin with drugs that may decrease the levels or activity of endogenous steroid hormones such as ketoconazole, spironolactone, and cimetidine.
Hemorrhagic Stroke: In a study of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study where atorvastatin 80 mg vs. placebo was administered in subjects without coronary heart disease who had a stroke or transient ischemic attack within the preceding 6 months, a higher incidence of hemorrhagic stroke was seen in the atorvastatin 80 mg group compared to placebo.
DRUG INTERACTIONS: Data from a drug-drug interaction study involving 10 mg of amlodipine and 80 mg of atorvastatin in healthy subjects indicate that the pharmacokinetics of amlodipine are not altered when the drugs are coadministered. The effect of amlodipine on the pharmacokinetics of atorvastatin showed no effect on the Cmax, but the AUC of atorvastatin increased by 18% which is not clinically meaningful.
No drug interaction studies have been conducted with the combination Amlodipine-Atorvastatin and other drugs, although studies have been conducted in the individual amlodipine and atorvastatin components, as described below:
- Amlodipine:

CYP3A4 Inhibitors: Co-administration with CYP3A inhibitors (moderate and strong) results in increased systemic exposure to amlodipine and may require dose reduction. Monitor for symptoms of hypotension and edema when amlodipine is co-administered with CYP3A inhibitors to determine the need for dose adjustment.
CYP3A4 Inducers: No information is available on the quantitative effects of CYP3A4 inducers on amlodipine. Blood pressure should be closely monitored when amlodipine is co-administered with CYP3A4 inducers.
Sildenafil: Monitor for hypotension when sildenafil is co-administered with amlodipine.
Immunosuppressants: Amlodipine may increase the systemic exposure of cyclosporine or tacrolimus when co-administered. Frequent monitoring of trough blood levels of cyclosporine and tacrolimus is recommended and adjust the dose when appropriate.

- Atorvastatin:

The risk of myopathy during treatment with statins is increased with concurrent administration of fibric acid derivatives, lipid-modifying doses of niacin, cyclosporine, or strong CYP3A4 inhibitors.
Strong Inhibitors of CYP3A4:
Concomitant administration of atorvastatin with strong inhibitors of CYP3A4 can lead to increases in plasma concentrations of atorvastatin. The extent of interaction and potentiation of effects depend on the variability of effect on CYP3A4.
Clarithromycin: Atorvastatin AUC was significantly increased with concomitant administration of atorvastatin 80 mg with clarithromycin (500 mg twice daily) compared to that of atorvastatin alone. Therefore, in patients taking clarithromycin, avoid atorvastatin doses >20 mg.
Combination of Protease Inhibitors: Atorvastatin AUC was significantly increased with concomitant administration of atorvastatin with several combinations of HIV protease inhibitors, as well as with the hepatitis C protease inhibitor telaprevir, compared to that of atorvastatin alone. Therefore, in patients taking the HIV protease inhibitor tipranavir plus ritonavir, or the hepatitis C protease inhibitor telaprevir, concomitant use of atorvastatin should be avoided. In patients taking the HIV protease inhibitor lopinavir plus ritonavir, caution should be used when prescribing atorvastatin and the lowest dose necessary should be used. In patients taking the HIV protease inhibitors saquinavir plus ritonavir, darunavir plus ritonavir, fosamprenavir, or fosamprenavir plus ritonavir, the dose of atorvastatin should not exceed 20 mg. In patients taking the HIV protease inhibitor nelfinavir or the hepatitis C protease inhibitor boceprevir, the dose of atorvastatin should not exceed 40 mg and close clinical monitoring is recommended.
Itraconazole: Atorvastatin AUC was significantly increased with concomitant administration of atorvastatin 40 mg and itraconazole 200 mg. Therefore, in patients taking itraconazole, avoid atorvastatin doses >20 mg.
Grapefruit Juice: Grapefruit Juice can increase plasma concentrations of atorvastatin, especially with excessive grapefruit juice consumption (>1.2 liters per day).
Cyclosporine: Cyclosporine can increase the bioavailability of atorvastatin. The coadministration of atorvastatin with cyclosporine should be avoided.
Gemfibrozil: Because of an increased risk of myopathy/rhabdomyolysis when HMG-CoA reductase inhibitors are co-administered with gemfibrozil, avoid concomitant administration of atorvastatin with gemfibrozil.
Other Fibrates: The risk of myopathy during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors is increased with concurrent administration of other fibrates.
Niacin: The risk of skeletal muscle effects may be enhanced when atorvastatin is used in combination with niacin; consider a reduction in atorvastatin dosage in this setting.
Rifampin or other Inducers of CYP3A4: Concomitant administration of atorvastatin with inducers of CYP3A4 (e.g., efavirenz, rifampin) can lead to variable reductions in plasma concentrations of atorvastatin. Because of the dual interaction mechanism of rifampin, simultaneous co-administration of atorvastatin with rifampin is recommended, as delayed administration of atorvastatin after administration of rifampin has been associated with a significant reduction in atorvastatin plasma concentrations.
Digoxin: When multiple doses of atorvastatin and digoxin were co-administered, steady-state plasma digoxin concentrations increased by approximately 20%. Monitor digoxin levels.
Oral Contraceptives:
Co-administration of atorvastatin and an oral contraceptive increased AUC values for norethindrone and ethinyl estradiol). Consider these increases when selecting an oral contraceptive for a woman taking the combination Amlodipine-Atorvastatin.
Warfarin: Atorvastatin had no clinically significant effect on prothrombin time when administered to patients receiving chronic warfarin treatment.
Colchicine: Cases of myopathy, including rhabdomyolysis, have been reported with atorvastatin co-administered with colchicine.
Pregnancy: Pregnancy Category X
Atorvastatin is contraindicated in women who are pregnant or may become pregnant. Atorvastatin may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Amlodipine-Atorvastatin should be administered to women of child bearing potential only when such patients are highly unlikely to conceive and have been informed of the potential hazards. If the woman becomes pregnant while taking Amlodipine-Atorvastatin, it should be discontinued immediately and the patient advised again as to the potential hazards to the fetus, and the lack of known clinical benefit with continued use during pregnancy.
Serum cholesterol and triglycerides increase during normal pregnancy, and cholesterol products are essential for fetal development. Atherosclerosis is a chronic process, and discontinuation of lipid lowering drugs during pregnancy should have little impact on long-term outcomes of primary hypercholesterolemia therapy.
Nursing Mothers: It is not known whether amlodipine is excreted in human milk. In the absence of this information, it is recommended that nursing be discontinued while Amlodipine-Atorvastatin is administered.
It is not known whether atorvastatin is excreted in human milk, but a small amount of another drug in this class does pass into breast milk. Because another drug in this class passes into human milk and because statins have a potential to cause serious adverse reactions in nursing infants, women taking Amlodipine-Atorvastatin should be advised not to nurse their infants.
Pediatric Use: The safety and effectiveness of Amlodipine-Atorvastatin have not been established in pediatric populations.
Amlodipine: Amlodipine (2.5 to 5 mg daily) is effective in lowering blood pressure in patients 6 to 17 years The effect of amlodipine on blood pressure in patients less than 6 years of age is not known.
Atorvastatin: Safety and effectiveness in patients 10–17 years of age with heterozygous familial hypercholesterolemia have been evaluated in a controlled clinical trial of 6 months' duration in adolescent boys and postmenarchal girls. Patients treated with atorvastatin had an adverse experience profile generally similar to that of patients treated with placebo. The most common adverse experiences observed in both groups, regardless of causality assessment, were infections. Doses greater than 20 mg have not been studied in this patient population. Adolescent females should be counseled on appropriate contraceptive methods while on atorvastatin therapy.

Qualitas International Certification Ltd.UK ISO 9001 : 2008 | Qualitas International Certification Ltd.UK OHSAS 18001:2007 | Qualitas International Certification Ltd.UK ISO 14001 : 2004

Geriatric Use: Safety and effectiveness of Amlodipine-Atorvastatin have not been established in geriatric populations.
Amlodipine: In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy. Elderly patients have decreased clearance of amlodipine with a resulting increase of AUC of approximately 40–60%, and a lower initial dose may be required.
Atorvastatin: No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older adults cannot be ruled out. Advanced age (≥65 years) is a predisposing factor for myopathy.
Hepatic Impairment: Amlodipine-Atorvastatin is contraindicated in patients with active liver disease which may include unexplained persistent elevations in hepatic transaminase levels.
Doses & Administration:
- Amlodipine-Atorvastatin :

Dosage of Amlodipine-Atorvastatin must be individualized on the basis of both effectiveness and tolerance for each individual component in the treatment of hypertension/angina and hyperlipidemia. Select doses of amlodipine and atorvastatin independently.
Amlodipine-Atorvastatin may be substituted for its individually titrated components. Patients may be given the equivalent dose of Amlodipine-Atorvastatin or a dose of Amlodipine-Atorvastatin with increased amounts of amlodipine, atorvastatin, or both for additional antianginal effects, blood pressure lowering, or lipid-lowering effect.
Amlodipine-Atorvastatin may be used to provide additional therapy for patients already on one of its components.
Amlodipine-Atorvastatin may be used to initiate treatment in patients with hyperlipidemia and either hypertension or angina.

- Amlodipine

The usual initial antihypertensive oral dose of amlodipine is 5 mg once daily, and the maximum dose is 10 mg once daily.
Pediatric (age > 6 years), small adult, fragile, or elderly patients, or patients with hepatic insufficiency: may be started on 2.5 mg once daily and this dose may be used when adding amlodipine to other antihypertensive therapy. Adjust dosage according to blood pressure goals. In general, wait 7 to 14 days between titration steps. Titration may proceed more rapidly, however, if clinically warranted, provided the patient is assessed frequently.
Angina: The recommended dose of amlodipine for chronic stable or vasospastic angina is 5 –10 mg, with the lower dose suggested in the elderly and in patients with hepatic insufficiency. Most patients will require 10 mg for adequate effect.
Coronary artery disease: The recommended dose range of amlodipine for patients with coronary artery disease is 5–10 mg once daily. In clinical studies, the majority of patients required 10 mg.
Pediatrics: The effective antihypertensive oral dose of amlodipine in pediatric patients ages 6 –17 years
is 2.5 mg to 5 mg once daily. Doses in excess of 5 mg daily have not been studied in pediatric patients.

- Atorvastatin (Hyperlipidemia)

Hyperlipidemia (Heterozygous Familial and Nonfamilial) and Mixed Dyslipidemia (Fredrickson Types IIa and IIb): The recommended starting dose of atorvastatin is 10 or 20 mg once daily. Patients who require a large reduction in LDL-C (more than 45%) may be started at 40 mg once daily. The dosage range of atorvastatin is 10 to 80 mg once daily. Atorvastatin can be administered as a single dose at any time of the day, with or without food. The starting dose and maintenance doses of atorvastatin should be individualized according to patient characteristics such as goal of therapy and response. After initiation and/or upon titration of atorvastatin, lipid levels should be analyzedwithin 2 to 4 weeks and dosage adjusted accordingly.
Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The dosage range of atorvastatin in patients with homozygous hypercholesterolemia is 10 to 80 mg daily. Atorvastatin should be used as an adjunct to other lipid-lowering treatments (e.g., LDL apheresis) in these patients or if such treatments are unavailable.
Concomitant Lipid Lowering Therapy: Atorvastatin may be used with bile acid resins. Monitor for signs of myopathy in patients receiving the combination of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and fibrates.
Patients with Renal Impairment: Dosage adjustment is not necessary.
Use with Cyclosporine, Clarithromycin, Itraconazole, or Certain Protease Inhibitors: In patients taking cyclosporine or the HIV protease inhibitors (tipranavir plus ritonavir) or the hepatitis C protease inhibitor (telaprevir), avoid therapy with atorvastatin . In patients with HIV taking lopinavir plus ritonavir, use the lowest necessary dose of atorvastatin. In patients taking clarithromycin, itraconazole, or in patients with HIV taking a combination of saquinavir plus ritonavir, darunavir plus ritonavir, or fosamprenavir plus ritonavir, limit therapy with atorvastatin to 20 mg, and make appropriate clinical assessment to ensure that the lowest dose necessary of atorvastatin is employed. In patients taking the HIV protease inhibitor nelfinavir or the hepatitis C protease inhibitor boceprevir, limit therapy with atorvastatin to 40 mg, and make appropriate clinical assessment to ensure that the lowest dose necessary of atorvastatin is employed.
Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Pediatric Patients (10 –17 years of age): The recommended starting dose of atorvastatin is 10 mg/day; the maximum recommended dose is 20 mg/day (doses greater than 20 mg have not been studied in this patient population). Doses should be individualized according to the recommended goal of therapy. Adjustments should be made at intervals of 4 weeks or more.
Overdosage: There is no information on overdosage with Amlodipine-Atorvastatin in humans.
Amlodipine: Overdosage might be expected to cause excessive peripheral vasodilation with marked hypotension and possibly a reflex tachycardia.
If overdose should occur with amlodipine, initiate active cardiac and respiratory monitoring. Perform frequent blood pressure measurements. Should hypotension occur, provide cardiovascular support including elevation of the extremities and administration of fluids. If hypotension remains unresponsive to these conservative measures, consider administration of vasopressors (such as phenylephrine) with specific attention to circulating volume and urine output. As amlodipine is highly protein bound, hemodialysis is not likely to be of benefit.
Atorvastatin: There is no specific treatment for atorvastatin overdosage. In the event of an overdose, the patient should be treated symptomatically, and supportive measures instituted as required. Because of extensive drug binding to plasma proteins, hemodialysis is not expected to significantly enhance atorvastatin clearance.
Packaging: 1 blister Aluminum/Aluminum contains 10 film-coated tablets of all strengths of CARDEF.
2 blisters Aluminum/Aluminum contain 20 film-coated tablets of all strengths of CARDEF.
Storage Conditions: Store at room temperature, below 25° C, away from light.
Keep out of reach of children.

TPP1800000 **THIS IS A MEDICAMENT**

– A medicament is a product but unlike any other products.
– A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
– Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
– Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
– Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN
(Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Manufactured by:
HAMA PHARMA Hama - Syria
Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943

HAMA PHARMA

– **HAMAPHARMA**/LEAF/ACARDEF (**Q:**340x240mm)
– Create 19.9.2018/T25.9.2018/

كارديف (أقــراص ملبسة بالفيلم)

(أملوديبين/أتورفاستاتين)

التركيب الكيميائي: تحوي كل مضغوطة ملبسة بالفيلم على:
أملوديبين (بشكل بيسيلات) / أتورفاستاتين (بشكل كالسيوم) ٥/١٠، ٥/٢٠، ٥/٤٠، ٥/٨٠، ١٠/١٠، ١٠/٢٠، ١٠/٤٠، ١٠/٨٠ ملغ.
السواغات: كربونات الكالسيوم، كروس كارميلوز الصوديوم، ميكروكريستالين سيللوز، نشاء مجلتن، بولي سوربات ٨٠، هيدروكسي بروبيل سيللوز، ثاني أوكسيد السيليكون اللامائي، شمعات المغنيزيوم، ملون أوبادراي أبيض وأزرق وأصفر.

آلية التأثير:
كارديف هو مشاركة بين دوائين، دايهيدروبيريدين(الأملوديبين) حاصر قنوات الكالسيوم ولأنزيم HMG-CoA ريداكتاز (الأتورفاستاتين). يثبط الأملوديبين تدفق شوارد الكالسيوم عبر جدار العضلات الملساء الوعائية في العضلة القلبية. الأتورفاستاتين هو مثبط نوعي وتنافسي لأنزيم HMG-CoA ريداكتاز، وهي الأنزيم المسؤول عن الحد من سرعة تحويل الـ 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A إلى الميفالونات التي تعتبر بادئة الستيرولات بما فيها الكوليستيرول.

الحركية الدوائية:

الامتصاص:
الأملوديبين: بعد إعطاء الأملوديبين لوحده عن طريق الفم بجرعات علاجية، تنتج قمة التراكيز البلاسمية بين ٦ – ١٢ ساعة. يقدر التوافر الحيوي المطلق بين ٦٤ ٪ وحتى ٩٠٪.
الأتورفاستاتين: يمتص الأتورفاستاتين بعد إعطائه لوحده بسرعة، ويصل إلى التراكيز البلاسمية الأعظمية خلال ١ – ٢ ساعة. يزداد مدى الامتصاص بشكل يتناسب طرداً مع جرعة الأتورفاستاتين. التوافر الحيوي المطلق للأتورفاستاتين (الدواء الأب) حوالي ١٤ ٪ والتوافر الجهازي للفعالية المثبطة لـ HMG-CoA ريداكتاز حوالي ٣٠ ٪. يعزى التوافر الجهازي المنخفض إلى التصفية ما قبل الجهازية في مخاطية الأنبوب الهضمي و/أوالاستقلاب بالعبور الكبدي الأول. تكون مستويات الأتورفاستاتين البلازمية أخفض (أقل بحوالي ٣٠٪ للتركيز البلازمي الأعظمي والمساحة تحت المنحني) بعد تناول الدواء مساءً مقارنة مع تناوله صباحاً. على أي حال فإن انخفاض مستويات LDL-C يبقى نفسه بغض النظر عن الوقت الذي يتم فيه تناول الدواء خلال اليوم.
أملوديبين /أتورفاستاتين:
بعد الإعطاء عن طريق الفم ل أملوديبين/أتورفاستاتين، تشاهد قمم التراكيز البلاسمية لكل من الأملوديبين والأتورفاستاتين بعد ٦ – ١٢ ساعة وبعد ١ – ٢ ساعة، حسب الترتيب.
إن التوافر الحيوي المطلق للأملوديبين والأتورفاستاتين من أملوديبين /أتورفاستاتين لايختلف بشكل ملحوظ عن التوافر الحيوي لكل منهما عند إعطائهما بشكل منفصل.
لايتأثر التوافر الحيوي للأملوديبين من أملوديبين /أتورفاستاتين بالطعام. ينقص الطعام سرعة ومدى امتصاص الأتورفاستاتين من أملوديبين /أتورفاستاتين بحوالي ٣٢ ٪ و١١ ٪، حسب الترتيب، وذلك عما لو أعطي الأتورفاستاتين لوحده. يكون انخفاض LDL-C متشابهاً فيما لو أعطي الأتورفاستاتين مع أوبدون الطعام.

التوزع:
الأملوديبين: حوالي ٩٣٪ من الأملوديبين الجوال يرتبط ببروتينات البلاسما عند مرضى ضغط الدم المرتفع. تصل مستويات الأملوديبين البلاسمية إلى حالة الثبات بعد ٧ – ٨ أيام من الإعطاء اليومي المتتالي للجرعة.
الأتورفاستاتين: حجم التوزع الوسطي للأتورفاستاتين هوحوالي ٣٨١ لتر. يرتبط الأتورفاستاتين ببروتينات البلاسما بنسبة ≤ ٩٨٪.

الاستقلاب:
الأملوديبين: يستقلب الأملوديبين بشدة (حوالي ٩٠ ٪) متحولاً إلى مستقلبات غير فعالة عن طريق الاستقلاب الكبدي.
الأتورفاستاتين: يستقلب الأتورفاستاتين بشدة إلى مشتقات أورثووباراهيدروكسي والعديد من نواتج الاستقلاب التأكسدي بيتا. يُعزى حوالي ٧٠٪ من الفعالية الجوالة المثبطة لأنزيم الريدوكتاز HMG-CoA إلى المستقلبات الفعالة.

الإطراح:
الأملوديبين: الإطراح ثنائي الطور مع نصف عمر إطراحي نهائي حوالي ٣٠ – ٥٠ ساعة. يُطرح ١٠ ٪ من مركب الأملوديبين الأساسي و٦٠ ٪ من مستقلباته عن طريق البول.
الأتورفاستاتين: يطرح الأتورفاستاتين ومستقلباته بشكل أساسي عن طريق الصفراء بعد الاستقلاب في الكبد و/أو خارج الكبد، لكن، لايبدو أن الأتورفاستاتين يخضع لتأثير لإعادة دوران معوي–كبدي. يبلغ زمن نصف عمر إطراح الأتورفاستاتين عند الإنسان حوالي ١٤ ساعة، لكن نصف عمر الفعالية المثبطة لأنزيم الريدوكتاز HMG-CoA حوالي ٢٠ – ٣٠ ساعة بسبب مساهمة المستقلبات الفعالة. أقل من ٢ ٪ من جرعة الأتورفاستاتين تطرح عن طريق البول بعد الأخذ عن طريق الفم.

المرضى المصابين بالاعتلال الكلوي:
الأملوديبين: لاتتأثر الحرائك الدوائية للأملوديبين بشكل كبير بالاعتلال الكلوي. لذلك يمكن أن يتلقى مرضى الفشل الكلوي الجرعة البدئية الاعتيادية من الأملوديبين.
الأتورفاستاتين: ليس للمرض الكلوي تأثير على التراكيز البلاسمية أوعلى خفض LDL-C للأتورفاستاتين، لذلك، من غير الضروري إعادة ضبط جرعة الأتورفاستاتين عند مرضى الخلل الوظيفي للكلية.

التحال الدموي:
من غير المتوقع أن يسمح التحال الدموي بتصفية الأتورفاستاتين أوالأملوديبين على اعتبار أن الدواءين يرتبطان بشدة ببروتينات البلاسما.

المرضى المصابين بالاعتلال الكبدي:
الأملوديبين: ينخفض إطراح الأملوديبين عند المرضى المسنين والمرضى المصابين بقصور في الكبد وينتج عن ذلك زيادة في المساحة تحت المنحني بمقدار ٤٠ – ٦٠ ٪.
الأتورفاستاتين: عند المرضى المصابين بمرض كبدي كحولي مزمن، تزداد التراكيز البلاسمية للأتورفاستاتين بشكل ملحوظ. يصل التركيز البلاسمي الأعظمي والمساحة تحت المنحني حتى أكبر بـ ٤ أضعاف عند مرضى الكبد التصنيف Childs-Pugh A. يزداد التراكيز البلاسمية الأعظمية والمساحة تحت المنحني للأتورفاستاتين بحوالي ١٦ ضعف وحوالي ١١ ضعف عند مرضى الكبد Childs-Pugh B.
لايجوز استعمال الأتورفاستاتين عند المرضى المصابين بمرض كبدي نشط.

الفشل القلبي:
الأملوديبين: لدى المرضى المصابين بفشل قلبي متوسط إلى شديد كانت الزيادة في المساحة تحت المنحني للأملوديبين مشابهة تلك التي كانت لدى كبار السن والمرضى المصابين بقصور كبدي.

الاستطبابات: يستطب أملوديبين /أتورفاستاتين عند المرضى ممن يكون علاجهم بكل من الأملوديبين والأتورفاستاتين مناسباً.

فرط الضغط: يستطب الأملوديبين من أجل علاج فرط ضغط الدم.

أمراض الشريان التاجي:
الذبحة المزمنة المستقرة: يستطب الأملوديبين من أجل علاج أعراض الذبحة المزمنة المستقرة. يمكن أن يستعمل الأملوديبين لوحده أوبالمشاركة مع الأدوية الأخرى المضادة للذبحة.
الذبحة الوعائية التشنجية (ذَبْحَةُ برينزميتال أوالذبحة المخالفة): يستطب الأملوديبين من أجل علاج الذبحة الوعائية التشنجية المؤكدة أو المشكوك بوجودها. يمكن أن يستعمل الأملوديبين لوحده أوبالمشاركة مع الأدوية الأخرى المضادة للذبحة.
مرض الشريان التاجي الموثق بتصوير الأوعية: يستطب الأملوديبين عند المرضى الذين وثق لديهم حديثاً بالتصوير الوعائي مرض في الشريان التاجي وبدون فشل قلبي أو قذف جزئي < ٤٠ ٪ لخفض خطر دخول المشفى من أجل الذبحة ولخفض خطر إجراء إعادة التوعية التاجي.

الوقاية من المرض القلبي الوعائي:
يستطب الأتورفاستاتين عند المرضى البالغين بدون دليل سريري عن مرض شريان تاجي ولكن مع عوامل إخطار للمرض القلبي التاجي مثل العمر، التدخين، ارتفاع الضغط، انخفاض في HDL-C، أو تاريخ عائلي بالإصابة المبكرة في المرض القلبي التاجي من أجل:
- خفض خطر احتشاء العضلة القلبية.
- خفض خطر السكتة.
- خفض خطر إجراءات إعادة التوعية والذبحة.

يستطب الأتورفاستاتين عند مرضى داء السكري من النمط ٢ وبدون دليل سريري عن مرض شريان تاجي ولكن مع عوامل اختطار للمرض القلبي التاجي مثل اعْتِلاَل الشَّبَكِيَّة، البِيلَة الأَلْبومينِيَّة، التدخين أوارتفاع الضغط من أجل:
- خفض خطر احتشاء العضلة القلبية.
- خفض خطر السكتة.

يستطب الأتورفاستاتين عند المرضى ممن مصابين بمرض شريان تاجي واضح سريرياً من أجل:
- خفض خطر احتشاء العضلة القلبية غير المميت.
- خفض خطر السكتة المميت وغير المميت.
- خفض خطر إجراءات إعادة التوعية.
- خفض خطر دخول المشفى من أجل فشل القلب الاحتقاني.
- خفض خطر الذبحة.

فرط شحميات الدم: يستطب الأتورفاستاتين:
- كعلاج مساعد للحمية لخفض الكوليستيرول الكلي المرتفع، LDL-C، الأبوليبوبروتين B والشحوم الثلاثية ولزيادة HDLC عند المرضى المصابين بفرط كوليستيرول الدم الأساسي (العائلي متخالف اللواقح وغير العائلي) وفرط دسم الدم المختلط (المطابق للأنماط IIa وIIb لتصنيف فريدريكسون).
- كعلاج مساعد للحمية عند المرضى المصابين بارتفاع في مستويات الشحوم الثلاثية المصلية (النمط IV لتصنيف فريدريكسون).
- لعلاج المرضى المصابين بشُذُوْذ البروتينِ الشَّحْمِيِّ بيتا فِي الدَّم (النمط III لتصنيف فريدريكسون) الذين لايستجيبون بشكل ملائم للحمية.
- لخفض الكوليستيرول الكلي، LDL-C عند مرضى فرط كوليستيرول الدم العائلي متماثل اللواقح كعلاج مساعد للعلاجات الأخرى الخافضة للشحوم (مثل فصادة LDL-C) أو إذا كانت هكذا علاجات غير متوفرة.
- لخفض مستويات الكوليستيرول الكلي، LDL-C والأبوليبوبروتين B عند الصبية والبنات بعد بدء الحيض ممن هم بعمر ١٠ – ١٧ سنة والمصابين بفرط كوليستيرول الدم العائلي متخالف اللواقح وذلك إذا وجدت النتائج التالية بعد محاولة مناسبة للعلاج بالحمية:
١- يبقي LDL-C ≥ ١٩٠ ملغ/دسل أو
٢- يبقي LDL-C ≥ ١٦٠ ملغ/دسل و:
• يوجد تاريخ عائلي إيجابي لمرض قلبي وعائي أو
• وجود اثنين أو أكثر من عوامل الإخطار أخرى للمرض القلبي الوعائي عند المرضى الأطفال.

محدودات الاستعمال:
لم يدرس الأتورفاستاتين في الحالات التي يكون فيها الشذوذ الرئيسي في البروتن الشحمي هو ارتفاع في الكيلوميكرونات (النمط I وV لتصنيف فريدريكسون).

مضادات الاستطباب:
المرض الكبدي النشط: لايجوز استعمال الأتورفاستاتين عند المرضى المصابين بمرض كبدي نشط والذي يمكن أن يشمل ارتفاعاً مستديماً وغير مفسر في مستويات الترانس أميناز الكبدية.
الحمل: لايجوز استعمال الأتورفاستاتين عند النساء الحوامل أو اللواتي يمكن أن يصبحن حوامل. يمكن أن يسبب الأتورفاستاتين أذية جنينية عند إعطائه للمرأة الحامل. يزداد كل من الكوليستيرول والشحوم الثلاثية في المصل خلال الحمل الطبيعي، والكوليستيرول ومشتقات الكوليستيرول ضرورية لتطور الجنين. إن التصلب العصيدي هو عملية مزمنة وإيقاف الأدوية الخافضة للدسم خلال فترة الحمل يجب أن يكون له تأثير بسيط على العلاج طويل الأمد لفرط كولستيرول الدم الأساسي. يجب إعطاء أملوديبين/أتورفاستاتين للنساء اللواتي هن في عمر الحمل فقط عندما يكون الحمل غير محتمل عند مثل هؤلاء المريضات ويجب أن يعلمن عن الخطر الكامن. عندما تصبح المريضة حاملاً أثناء تناول الدواء، يجب إيقاف العلاج بسرعة وأن تعلم المريضة بالخطر الكامن على الجنين.
الأمهات المرضعات: من غير المعروف فيما إذا كان الأتورفاستاتين أو الأملوديبين يطرحان في الحليب البشري، لكن، كميات قليلة من ستاتين آخر تعبر إلى حليب الأم المرضع. بسبب أن للستاتينات تأثيرات سلبية كامنة خطيرة على الأطفال الرضع، يجب على الأمهات المرضعات اللواتي يتناولن أملوديبين/أتورفاستاتين أن يوقفن إرضاع أبنائهن.

التأثيرات الجانبية: بشكل عام، العلاج بالمشاركة بين الأملوديبين والأتورفاستاتين تكون جيدة التحمل. في معظم الحالات، تكون الآثار السلبية خفيفة إلى متوسطة الشدة. لايوجد آثار سلبية خاصة لهذه المشاركة. تكون الآثار السلبية مشابهة من حيث الطبيعة، الشدة والتكرارية لتلك المسجلة سابقاً مع الأملوديبين والأتورفاستاتين.
الأملوديبين: الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي دوخة، وذمة، توهج، خفقان، تعب، غثيان، ألم بطني ونعاس.
تحدث الآثار الجانبية التالية عند أقل من ١ ٪ ولكن أكثر من ٠,١ ٪ من المرضى المعالجين بالأملوديبين:
لانظمية (تشمل تَسَرُّعُ قَلْب بُطَينِيّ ورَجَفانٌ أُذَينِيّ)، بطء قلب، ألم في الصدر، نقص تروية محيطي، غشي، تسرع قلب، التهاب وعائي، نقص في الحس، اعتلال عصبي محيطي، مذل، رعاش، دوار ،فقدان شهية، إمساك، عسر بلع، إسهال، تطبل بطن، التهاب بنكرياس، إقياء، فرط تنسج اللثة، تفاعلات تحسسية، وهن، ألم في الظهر، بَيغ حار (احمرار الوجه والعنق العابر)، توعك، ألم، رعشات، زيادة في الوزن، نقص في الوزن، ألم مفصلي، فصال، معص عضلي، ألم عضلي، خلل وظيفي جنسي (الذكر والأنثى)، أرق، عصبية، اكتئاب، أحلام غير طبيعية، قلق، تَبَدُّد في الشَّخْصِيَّة ،زلة تنفسية، رعاف، وذمة وعائية، حُمامَى عَديدَةُ الأَشْكال، حكة، طفح، طفح حمامي، طفح بقعي حطاطي، تشوش في الرؤية، التهاب ملتحمة، ازدواج رؤية، ألم في العين، طنين،تبول متكرر، اضطرابات في التبول، بوال ليلي، جفاف في الفم، زيادة في التعرق، فرط سكر الدم، عطش، قلة الكريات البيض، فرفرية، قلة الصفيحات.
الأتورفاستاتين:
التأثيرات الجانبية الخمسة الأكثر شيوعاً والتي أدت إلى إيقاف العلاج هي: ألم عضلي، إسهال، غثيان، زيادة في أنزيم الألانين أمينوترانسفيراز، وزيادة في أنزيمات الكبد.
إن التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً (تواترها ≤ ٢٪): التهاب بلعومي أنفي، ألم مفصلي، إسهال، ألم في الأطراف، إنتان في المجاري بولية، عسر بلع، غثيان، ألم عضلات هيكلية، تشنجات عضلية، ألم عضلي، نعاس، وألم بلعومي حنجري.
تشمل الآثار الجانبية الأخرى المسجلة:
توعك، ترفع حروري؛ انزعاج بطني، تجشؤ، تطبل بطن، التهاب كبد، ركود صفراوي؛ ألم في العضلات الهيكلية، ألم عضلي، ألم في الرقبة، تورم في المفاصل؛ زيادة في الترانس أميناز، شذوذ في اختبار وظيفة الكبد، زيادة في فوسفاتاز الدم القلوية، زيادة في الكرياتين فوسفوكيناز، فرط سكر الدم؛ كابوس؛ رعاف؛ شرى، تشوش في الرؤية، طنين، إيجابية على اختبار الكريات البيض في البول.
تشمل الآثار الجانبية نادرة الحدوث والتي سجلت بعد تسويق الأملوديبين:
التثدي عند الرجال، اليرقان وارتفاع في الأنزيمات الكبدية (غالباً تتوافق مع الركود الصفراوي أوالتهاب الكبد)، في بعض الحالات الشديدة تكون هناك حاجة إلى دخول المستشفى.
يستعمل الأملوديبين بأمان عند المرضى المصابين بمرض الانسداد الرئوي المزمن، فشل القلب الاحتقاني حسن المعاوضة، مرض الشريان التاجي، المرض الوعائي المحيطي، داء السكري، والنمط الشاذ للدسم.
الآثار السلبية التي ترافق الأتورفاستاتين والتي سجلت منذ تسويقه ولم تذكر في الأعلى تشمل ما يلي: تأق، وذمة وعائية عصبية، طفح فقاعي (يشمل حمامي عديدة الشكل، متلازمة ستيفنس–جونسون، ونخر بشروي سمي)، انحلال الربيدات، تعب، تمزق وتر، فشل كبدي مميت وغير مميت، دوخة، اكتئاب، اعتلال عصبي محيطي، والتهاب بنكرياس.
يوجد تقارير نادرة عن نخر عضلي مرتبط بالمناعة مترافق مع استعمال الستاتينات واختلال في المعرفة (مثل فقدان ذاكرة، نسيان، خرف، اعتلال في الذاكرة، تخليط). التقارير عادة غير خطيرة، وعكوسة عند إيقاف العلاج بالستاتينات، مع أزمنة متنوعة لبدء الأعراض (من يوم وحتى سنوات) وزوال الأعراض يستغرق وسطياً ٣ أسابيع.

التحذيرات والاحتياطات:
الاعتلال العضلي وانحلال الربيدات: سجلت حالات نادرة من انحلال الربيدات مع فشل كلوي حاد ثانوي للبِيْلَةُ المَيُوغْلوبينِيَّة عند استعمال الستاتينات. يمكن أن يكون وجود تاريخ لاعتلال في وظيفة الكلية عامل إخطار لتطوير انحلال للربيدات. يستحق مثل هؤلاء المرضى المراقبة عن قرب من أجل التأثيرات على العضلات الهيكلية.
يسبب الأتورفاستاتين بشكل عرضي، مثل باقي الستاتينات، اعتلالاً عضلياً والذي يعرف على أنه آلام عضلية أو ضعف في العضلات بالتزامن مع زيادات في قيم الكرياتين فوسفوكيناز >١٠ أضعاف الحد الطبيعي الأعلى. إن الاستعمال المتزامن لجرعات أعلى من الأتورفاستاتين مع أدوية محددة مثل السايكلوسبورين والمثبطات القوية للسيتوكروم أكسيداز CYP3A4 (مثل الكلاريثرومايسين، الإيتراكونازول، ومثبطات بروتياز الـ HIV) يزيد من خطر الاعتلال العضلي/انحلال الربيدات.
يوجد تقارير نادرة عن اعتلال عضلي نخري بوساطة مناعية، اعتلال عضلي ذاتي المناعة، يرافق استعمال الستاتينات. يتميز بضعف العضلات الدانية وارتفاع في مستويات الكرياتين كسناز المصلية والتي تدوم على الرغم من إيقاف العلاج بالستاتين، تظهر الخزعة العضلية اعتلالاً عضلياً نخري بدون التهاب واضح، التحسن يكون بالأدوية المثبطة للمناعة.
يجب أخذ الاعتلال العضلي بعين الاعتبار عند أي مريض مصاب بوهن عضلي منتشر، ألم أوضعف في العضلات، ارتفاع ملحوظ في الكرياتين فوسفوكيناز. يجب نصح المرضى بالإعلام وبسرعة عن الألم، الإيلام والضعف غير المفسر في العضلات، وخاصة في حال ترافقها مع توعك أوترفع حروري أوأن العلامات والأعراض العضلية تدوم بعد إيقاف العلاج ب أملوديبين /أتورفاستاتين. يجب إيقاف العلاج ب أملوديبين /أتورفاستاتين في حال ارتفاع مستويات الكرياتين فوسفوكيناز بشكل ملحوظ أوفي حال تشخيص وجود اعتلال عضلي أوالشك بوجوده.
يزداد خطر الاعتلال العضلي خلال العلاج بالستاتينات عند الإعطاء المتزامن للسايكلوسبورين، مشتقات حمض الفيبريك، الإريثرومايسين، الكلاريثرومايسين، مثبط بروتياز التهاب الكبد C، تيلابريفير، المشاركة بين مثبطات بروتياز فيروس نقص المناعة البشرية بما فيها ساكوينافير مع ريتونافير، لوبينافير مع ريتونافير، تيبرانافير مع ريتونافير، دارونافير مع ريتونافير، فوسابرينافير مع ريتونافير، النياسين، أومضادات الفطور الآزولية. ينبغي على الأطباء الذين يأخذون بعين الاعتبار علاجاً تشاركياً بين أملوديبين /أتورفاستاتين ومثل هذه الأدوية أن يقوموا بإجراء موازنة بين المنافع والأخطار المحتملة ويجب مراقبة المرضى بدقة من أجل أي علامات أوأعراض الألم، الإيلام أوالضعف العضلي وخاصة خلال الأشهر الأولية من العلاج وخلال أي فترات لزيادة الجرعة لأي من الأدوية. يجب الأخذ بعين الاعتبار الجرعة البدئية وجرعات الصيانة الأقل من الأتورفاستاتين عند الإعطاء بشكل متزامن مع الأدوية المذكورة سابقاً. يمكن الأخذ بعين الاعتبار تحديد مستويات الكرياتين فوسفوكيناز بشكل دوري في مثل هذه الحالات، ولكن لا يوجد ضمان بأن مثل هذه المراقبة ستمنع حدوث الاعتلال العضلي الشديد.
سجلت حالات من الاعتلال العضلي، بما فيها انحلال الربيدات عند استعمال الأتورفاستاتين مع الكولشيسين ويجب الحذر عند وصف الأتورفاستاتين مع الكولشيسين.

يجب سحب أوإيقاف العلاج بأملوديبين /أتورفاستاتين عند أي مريض بأي حالة حادة وخطيرة توحي بالاعتلال العضلي أوممن لديهم عامل إخطار مؤهب لتطور فشل كلوي ثانوي لانحلال الربيدات (مثل إنتان شديد حاد، هبوط ضغط، جراحة كبرى، رضح، اضطرابات استقلابية، صماوية وشاردية شديدة ونوبات صرعية غير مضبوطة).
اختلال الوظيفة الكبدية: تترافق الستاتينات، مثل الأتورفاستاتين، بشذوذات كيميائية حيوية في وظيفة الكبد. تحدث ارتفاعات مستديمة (> ٣ مرات من الحد الأعلى الطبيعي على مرتين أوأكثر) في الترانس أميناز المصلية وذلك عند المرضى الذين تلقوا الأتورفاستاتين. عند خفض الجرعة، سحب الدواء أو إيقافه ، تعود مستويات الترانس أميناز إلى مستوياتها التي كانت عليها قبل العلاج أو إلى مستوى قريب منها دون عقابيل. يوصى بالحصول على اختبارات أنزيم الكبد قبل بدء العلاج بالأتورفاستاتين وتكرارها عندما تُستطب سريرياً.
يوجد تقارير نادرة عن فشل كلوي مميت وغير مميت عند المرضى الذين يأخذون الستاتينات، بما فيها الأتورفاستاتين. في حال حدوث أذية كبدية خطيرة مع أعراض سريرية و/ أوفَرْط بِيليروبينِ الدَّم أويرقان خلال العلاج بالمشاركة أملوديبين–أتورفاستاتين، يجب إيقاف العلاج بسرعة. في حال عدم إيجاد سبب بديل، لا يجوز إعادة البدء بالمشاركة. إن وجود مرض كبدي نشط أوارتفاعات مستديمة غير مفسرة في الترانس أميناز هي مضاد استطباب لاستعمال الأملوديبين /أتورفاستاتين.
زيادة الذبحة واحتشاء في عضلة القلب:
يمكن أن يزيد سوء حالة الذبحة واحتشاء عضلة القلب الحاد بعد بدء العلاج أوزيادة جرعة الأملوديبين خاصة عند المرضى المصابين بمرض الشريان التاجي الانسدادي الشديد.
هبوط الضغط:
من الممكن حدوث هبوط ضغط مترافق بأعراض عند استعمال الأملوديبين وخاصة عند المرضى المصابين بتضيق شديد في الشريان الابهر. بسبب البدء التدريجي للتأثير، من غير المحتمل حدوث هبوط شديد في الضغط.
الوظيفة الصماوية: سجلت زيادات في مستويات خضاب الدم الغلوكوزي A1c وغلوكوز المصل الصيامي مع مثبطات الـ HMG-CoA ريداكتاز بما فيها الأتورفاستاتين.
يجب تجنب الستاتين مع الأدوية التي تنقص مستويات أوفعالية الهرمونات الستيروئيدية الداخلية مثل الكيتوكونازول، السبيرونولاكتون والسيميتيدين.
السكتة النزفية: في دراسة عن الوقاية من السكتة بالخفض الشديد لمستويات الكوليستيرول تم إعطاء ٨٠ ملغ أتورفاستاتين بالمقارنة مع الغفل لأفراد غير مصابين بمرض قلبي تاجي ممن أصيبوا بسكتة أوبهجمة إقفارية عابرة خلال الأشهر الستة السابقة، لوحظ حدوث أعلى للسكتة النزفية في مجموعة المرضى المعالجين بالأتورفاستاتين بالمقارنة مع مجموعة الغفل.

التداخلات الدوائية: تشير بيانات دراسة التداخلات الدوائية التي تشمل ١٠ ملغ من الأملوديبين و٨٠ ملغ من الأتورفاستاتين عند الأفراد الأصحاء على أن الحرائك الدوائية للأملوديبين لا تتبدل عند إعطاء الدوائين بشكل متزامن. يظهر تأثير الأملوديبين على الحرائك الدوائية للأتورفاستاتين عدم وجود تأثير على التركيز الأعظمي ولكن تزداد مساحة السطح تحت المنحني للأتورفاستاتين بمقدار ١٨ ٪ والتي ليس لها تأثير سريري جدي.
لم تجرَ دراسات للتداخلات الدوائية عند المشاركة بين أملوديبين–أتورفاستاتين والأدوية الأخرى، على الرغم من أن الدراسات أجريت بشكل منفرد على الأملوديبين والأتورفاستاتين كما هو مذكور فيما يلي:
- الأملوديبين:
مثبطات أنزيم السيتوكروم أكسيداز CYP3A4: يؤدي الإعطاء المتزامن مع مثبطات إنزيم السيتوكروم أكسيداز (المتوسطة والقوية) إلى زيادة التعرض الجهازي للأملوديبين وقد يتطلب القيام بتخفيض الجرعة. يجب مراقبة أعراض هبوط الضغط والوذمة عند إعطاء الأملوديبن بشكل متزامن مع مثبطات السيتوكروم أكسيداز CYP3A4 لتقييم الحاجة لتعديل الجرعة.
محرضات السيتوكروم أكسيداز CYP3A4: لايوجد معلومات عن التأثيرات الكمية لمحرضات السيتوكروم أكسيداز CYP3A4 على الأملوديبين. يجب مراقبة ضغط الدم عن قرب عند الإعطاء المتزامن للأملوديبين مع محرضات السيتوكروم أكسيداز CYP3A4.
السيلدينافيل: يجب مراقبة ارتفاع ضغط الدم عند إعطاء السيلدينافيل بشكل مشترك مع الأملوديبين.
مثبطات المناعة: قد يزيد الأملوديبين من التعرض الجهازي للسيكلوسبورين أوالتاكروليموس عند إعطاءه بشكل مشترك مع أحدهما. ينصح بالقيام بمراقبة متكررة لمستويات الدم قبل الجرعة التالية للسيكلوسبورين والتاكروليموس وتعديل الجرعة إن كان هناك حاجة لذلك.
- الأتورفاستاتين: يزداد خطر الاعتلال العضلي خلال المعالجة بالستاتينات عند الإعطاء المتزامن مع مشتقات حمض الفيبريك أوالجرعات المعدلة لليبيدات من النياسين أوالسيكلوسبورين أومثبطات إنزيم سيتوكروم CYP3A4 القوية.
المثبطات القوية للسيتوكروم أكسيداز CYP3A4: إن الإعطاء المتزامن للمثبطات القوية لـ CYP3A4 يمكن أن يؤدي إلى زيادة التراكيز البلاسمية للأتورفاستاتين. إن مدى التداخل ومدى تعزيز التأثيرات يعتمد على تغير التأثير على السيتوكروم أكسيداز CYP3A.
الكلاريثرومايسين: تزداد المساحة تحت المنحني الخاصة بالأتورفاستاتين بشكل ملحوظ عند الإعطاء المتزامن لجرعة ٨٠ ملغ من الأتورفاستاتين مع الكلاريثرومايسين (٥٠٠ ملغ مرتين يومياً) بالمقارنة مع الأتورفاستاتين لوحده. لذلك، يجب تجنب تناول جرعات أعلى من ٢٠ ملغ من الأتورفاستاتين من قبل المرضى الذين يتناولون الكلاريثرومايسين.
مشاركة مثبطات البروتيئاز: تزداد المساحة تحت المنحني الخاصة بالأتورفاستاتين بشكل ملحوظ عند الإعطاء المتزامن للأتورفاستاتين مع العديد من مشاركات مثبطات بروتياز فيروس نقص المناعة البشرية وكذلك مثبطات بروتياز التهاب الكبد C تيلابريفير بالمقارنة مع الأتورفاستاتين لوحده. لذلك، يجب تجنب الاستعمال المتزامن للأتورفاستاتين عند المرضى الذين يتناولون مثبطات بروتياز فيروس نقص المناعة البشرية تيلابريفير مع ريتونافير، يجب الحذر عند وصف الأتورفاستاتين ويجب استعمال الجرعة الضرورية الأدنى. في حالة المرضى الذين يتناولون مثبطات بروتياز فيروس نقص المناعة البشرية ساكوينافير مع ريتونافير، دارونافير مع ريتونافير، أوفوسامبرينافير مع ريتونافير، يجب ألا تتجاوز جرعة الأتورفاستاتين الموصوفة ٢٠ ملغ. في حالة المرضى الذين يتناولون مثبطات بروتياز فيروس نقص المناعة البشرية نيلفينافير أومثبطات بروتياز التهاب الكبد C بوسيبريفير، يجب ألا تتجاوز جرعة الأتورفاستاتين الموصوفة ٤٠ ملغ ويوصى بالمراقبة السريرية عن قرب.
الإيتراكونازول: تزداد المساحة تحت المنحني الخاصة للأتورفاستاتين بجرعة ٤٠ ملغ والإيتراكونازول بجرعة ٢٠٠ ملغ. لذلك، يجب يجنب وصف جرعة من الأتورفاستاتين أكثر من ٢٠ ملغ عند المرضى المعالجين بالإيتراكونازول.
عصير الكريفون: يمكن أن يزيد عصير الكريفون من التراكيز البلاسمية للأتورفاستاتين، خاصة عند استهلاك كميات كبيرة من عصير الكريفون (> ١,٢ لتر يومياً).
السيكلوسبورين: يمكن أن يزيد السيكلوسبورين من التوافر الحيوي للأتورفاستاتين. يجب تجنب الإعطاء المتزامن للأتورفاستاتين مع السيكلوسبورين.
الجيمفيبروزيل: بسبب وجود خطر زائد في الاعتلال العضلي/انحلال الربيدات عند الإعطاء المتزامن لمثبطات الـ HMG-CoA مع الجيمفيبروزيل يجب تجنب الإعطاء المتزامن للأتورفاستاتين والجيمفيبروزيل.
الفيبرات الأخرى: يزداد خطر الاعتلال العضلي عند الإعطاء المتزامن لمثبطات الـ HMG-CoA مع الفيبرات الأخرى.
النياسين: يمكن أن يتعزز خطر التأثيرات على العضلات الهيكلية عند استعمال الأتورفاستاتين بالمشاركة مع النياسين، يجب الأخذ بعين الاعتبار خفض جرعة الأتورفاستاتين في هذه الحالة.
الريفامبين ومحرضات السيتوكروم CYP3A4: يمكن أن يؤدي الإعطاء المتزامن للأتورفاستاتين مع محرضات السيتوكروم أكسيداز CYP3A4(مثل الإيفافيرنز، الريفامبين) إلى انخفاضات متنوعة في التراكيز البلاسمية للأتورفاستاتين. بسبب آلية تداخل الريفامبين الثنائية، يوصى بالإعطاء المتزامن للريفامبين مع الأتورفاستاتين على اعتبار أن الإعطاء المتأخر للأتورفاستاتين بعد إعطاء الريفامبين يترافق مع انخفاض ملحوظ في التراكيز البلاسمية للأتورفاستاتين.
الديجوكسين: عند إعطاء جرعات متكررة من الأتورفاستاتين والديجوكسن بشكل متزامن، تزداد تراكيز الديجوكسين في حالة الاستقرار بحوالي ٢٠ ٪. يجب مراقبة مستويات الديجوكسين.
مانعات الحمل الفموية: إن الإعطاء المتزامن للأتورفاستاتين مع مانعات الحمل الفموية ينتج زيادة في قيم المساحة تحت المنحني للنوراثيندرون والإيتينيل إستراديول. يجب أخذ هذه الزيادات بعين الاعتبار عند اختيار مانع الحمل الفموي من أجل المرأة التي تتناول المشاركة أملوديبين–أتورفاستاتين.
الوارفارين: ليس للأتورفاستاتين تأثير سريري ملحوظ على زمن البروثرومبين عند إعطاءه للمرضى الذين يتناولون علاجاً مزمنا بالوارفارين.
الكولشيسين: سجلت حالات من الاعتلال العضلي بما فيها انحلال الربيدات عند الإعطاء المتزامن للأتورفاستاتين مع الكولشيسين.

الحمل: الحمل الزمرة **X**
لايجوز استعمال الأتورفاستاتين عند النساء الحوامل أواللواتي يمكن أن يحملن. يمكن أن يسبب الأتورفاستاتين أذية جنينية عند إعطائه للمرأة الحامل. يجب إعطاء أملوديبين/أتورفاستاتين للنساء ممن لديهن إمكانية الحمل فقط عندما يكون عدم احتمال حملهن كبيراً ويجب إعلامهن بالمخاطر الكامنة. في حال أصبحت المرأة حاملاً أثناء العلاج ب أملوديبين /أتورفاستاتين، يجب إيقاف العلاج فوراً وإعلام المريضة بالمخاطر الكامنة على الجنين ونقص المعلومات عن المنفعة السريرية من متابعة الاستعمال خلال الحمل.
يزداد كل من الكوليستيرول والشحوم الثلاثية خلال الحمل الطبيعي، ومنتجات الكوليستيرول ضرورية من أجل تطور الجنين. إن التصلب العصيدي هو عملية مزمنة، وعادة يجب أن يكون لإيقاف الدواء الخافض للدسم خلال فترة الحمل وقع ضعيف على النتائج طويلة الأمد لعلاج لفرط كوليستيرول الدم الأساسي.

الإرضاع: من غير المعروف فيما إذا كان الأملوديبين يطرح عن طريق الحليب البشري. بسبب عدم وجود هذه المعلومات، يوصى بإيقاف الإرضاع عند إعطاء أملوديبين /أتورفاستاتين.
من غير المعروف فيما إذا كان الأتورفاستاتين يطرح عن طريق الحليب البشري ولكن كميات صغيرة من دواء آخر من هذه الزمرة تعبر إلى حليب الإرضاع. بسبب أن دواء آخر من هذه الزمرة يمر إلى الحليب البشري وبسبب أن الستاتينات يمكن أن تسبب آثاراً جانبية خطيرة كامنة عند الأطفال الرضع، يجب نصح النساء المعالجات ب أملوديبين /أتورفاستاتين ألا يرضعن أطفالهن.

Qualitas International Certification Ltd.UK — ISO 9001 : 2008
Qualitas International Certification Ltd.UK — OHSAS 18001:2007
Qualitas International Certification Ltd.UK — ISO 14001 : 2004

المرضى الأطفال: لم تجر دراسات أمان وفعالية أملوديبين /أتورفاستاتين عند المرضى الأطفال.
الأملوديبين: إن الأملوديبين (٢,٥ و٥ ملغ يومياً) فعال في خفض ضغط الدم عند المرضى بعمر ٦ – ١٧ سنة. إن تأثير الأملوديبين على ضغط الدم عند الأطفال ممن هم بعمر أقل من ٦ سنوات غير معروف.
الأتورفاستاتين: تم تقييم أمان وفعالية الأتورفاستاتين عند المرضى بعمر ١٠ – ١٧ سنة والمصابين بفرط كوليستيرول الدم العائلي متخالف اللواقح في تجربة سريرية مضبوطة خلال مدة ٦ أشهر عند الصبية المراهقين والفتيات بعد بدء الحيض. تشبه الآثار الجانبية التي تظهر عند المرضى بشكل عام تلك التي تظهر عند المرضى المعالجين بالغفل. إن الأثر الجانبي الأكثر شيوعاً والملاحظ في كلا المجموعتين بغض النظر عن تقييم السبب كان الإنتانات. لم تدرس الجرعات الأعلى من ٢٠ ملغ في هذه الفئة العمرية من المرضى.
التداخلات الدوائية إلا عند البالغين. إن مدى التداخلات الدوائية عند المرضى الأطفال غير معروف. يجب الأخذ بعين الاعتبار التحذيرات والتداخلات المذكورة سابقاً عند البالغين من أجل المرضى الأطفال. ينبغي نصح المراهقات على استخدام وسائل منع الحمل المناسبة أثناء العلاج أتورفاستاتين.
الاستعمال عند المسنين: لم يتم دراسة أمان وفعالية أملوديبين /أتورفاستاتين عند المرضى المسنين.
الأملوديبين: بشكل عام، يجب اختيار الجرعة عند المرضى المسنين بحذر وعادة يتم البدء بالجرعة الأدنى والتي تعكس التواتر الأكبر لنقص الوظيفة الكبدية، الكلوية أوالقلبية والمرض المرافق أوالعلاج الدوائي الآخر.
يكون الإطراح الكلوي للأملوديبين عند المرضى المسنين منقوصاً مما ينتج عنه زيادة في المساحة تحت المنحني بحوالي ٤٠ – ٦٠ ٪ ويمكن أن يتطلب الأمر جرعة بدئية أدنى.
الأتورفاستاتين: لم يلاحظ أي فروق في الأمان أوالفعالية بين هؤلاء الأفراد والأفراد الأصغر سناً، ولم تسجل في التجارب السريرية الأخرى فروق في الاستجابة بين كبار السن والمرضى الأصغر سناً، ولكن لايمكن استبعاد حساسية أكبر عند بعض المرضى المسنين. أن كبر السن (≤ ٦٥ سنة) هوعامل مؤهب للاعتلال عضلي.
الاعتلال الكبدي: لايجوز استعمال أملوديبين/أتورفاستاتين عند المصابين بمرض كبدي نشط والذي يمكن أن يشمل ارتفاع مستديم غير مفسر في مستويات الترانس أميناز الكبدية.

الجرعة وطريقة الاستعمال:
- أملوديبين /أتورفاستاتين :
يجب أن تحدد جرعة أملوديبين /أتورفاستاتين بشكل فردي على أساس كل من فعالية وتحمل كل مكون لوحده في علاج فرط الضغط / الذبحة وفرط دسم الدم. يتم اختيار الأملوديبين والأتورفاستاتين بشكل مستقل.
يمكن أن يكون أملوديبين /أتورفاستاتين بديلاً عن كل مكون من مكوناته بشكل فردي. يمكن أن يعطى المرضى جرعة معادلة من أملوديبين /أتورفاستاتين أوجرعة من أملوديبين /أتورفاستاتين مع زيادة في كميات الأملوديبين، الأتورفاستاتين أوكلاهما من أجل تأثيرات إضافية مضادة للذبحة، التأثير الخافض لضغط الدم أوالتأثير الخافض للدسم.يمكن أن يستعمل أملوديبين /أتورفاستاتين لتزويد علاج إضافي للمرضى المعالجين سابقاً بواحد من مكوناته.
يمكن أن يستعمل أملوديبين /أتورفاستاتين للعلاج البدئي عند المرضى المصابين بفرط دسم الدم وفرط ضغط دم أوذبحة.
- الأملوديبين:
الجرعة البدئية الفموية الخافضة للضغط من الأملوديبين هي ٥ ملغ مرة واحدة يومياً والجرعة القصوى هي ١٠ ملغ مرة واحدة يومياً.
الأطفال (بعمر > ٦ سنوات)، البالغين الصغار، الضعاف، أوالمرضى المسنين أوالمرضى المصابين بقصور في الكبد: يمكن البدء بجرعة ٢,٥ ملغ مرة واحدة يومياً ويمكن أن تستعمل هذه الجرعة عند إضافة الأملوديبين للعلاج الآخر الخافض للضغط. تضبط الجرعة حسب أهداف ضغط الدم. بشكل عام يتم الانتظار بين ٧ – ١٤ يوم بين خطوات معايرة الجرعة. يمكن إجراء المعايرة بسرعة أكبر، ولكن، في حال وجود تحذيرات سريرية، يجب تقييم المريض بشكل متكرر.
الذبحة: الجرعة الموصى بها من الأملوديبين للذبحة المستقرة المزمنة أوالتشنجية الوعائية هي من ٥ – ١٠ ملغ مع اقتراح الجرعة الأدنى عند المرضى المسنين وعند المرضى المصابين بقصور كبدي. معظم المرضى يحتاجون لـ ١٠ ملغ من أجل تأثير مناسب.
مرض الشريان التاجي: مجال الجرعة الموصى بها من الأملوديبين للمرضى المصابين بمرض في الشريان التاجي هي ٥ – ١٠ ملغ مرة واحدة يومياً. في التجارب السريرية، يحتاج معظم المرضى لجرعة ١٠ ملغ.
الأطفال: الجرعة الفعالة الخافضة للضغط من الأملوديبين عند الأطفال ممن هم بعمر ٦ – ١٧ سنة عي ٢,٥ ملغ – ٥ ملغ مرة واحدة يومياً. الجرعات الزائدة عن ٥ ملغ يومياً لم تدرس عند المرضى الأطفال.
- الأتورفاستاتين (فرط دسم الدم):
فرط دسم الدم (العائلي وغير العائلي متخالف اللواقح) وشذوذات استقلاب الدسم المختلط (أنماط فريدريكسون IIa وIIb): الجرعة البدئية الموصى بها من الأتورفاستاتين هي ١٠ أو٢٠ ملغ يومياً. في حال المرضى الذين يحتاجون خفضاً أكبر لـ LDL-C (أكثر من ٤٥ ٪) يمكن البدء عندها بجرعة ٤٠ ملغ مرة واحدة يومياً. مجال جرعة الأتورفاستاتين هي من ١٠ وحتى ٨٠ ملغ يومياً. يمكن إعطاء الأتورفاستاتين كجرعة وحيدة في أي وقت من اليوم، مع أوبدون الطعام. يجب تحديد الجرعة البدئية وجرعات الصيانة من الأتورفاستاتين على أساس فردي حسب خصائص المريض مثل الهدف العلاجي والاستجابة. بعد بدء العلاج وعند معايرة الأتورفاستاتين، يجب معايرة مستوى الدسم خلال ٢ – ٤ أسابيع وضبط الجرعة بناء على ذلك.
فرط الكوليستيرول العائلي متماثل اللواقح: إن جرعة الأتورفاستاتين عند مرضى فرط الكوليستيرول العائلي متماثل اللواقح هي من ١٠ ملغ وحتى ٨٠ ملغ. يجب استعمال الأتورفاستاتين كمساعد لوسائط العلاج الأخرى الخافضة للدسم (مثل فصادة LDL) عند هؤلاء المرضى أوعند عدم توفر مثل هذه الوسائط العلاجية.
العلاج المتزامن بخافضات الدسم: يمكن أن يستعمل الأتورفاستاتين مع راتينات الحمض الصفراوي. يجب مراقبة علامات الاعتلال العضلي عند المرضى الذين يتناولون بشكل متزامن مثبطات الـ HMG-CoA ريداكتاز (الستاتينات) والفيبرات.
المرضى المصابين باعتلال في الكلية: لاحاجة لضبط الجرعة.
الاستعمال مع السايكلوسبورين، الكلاريثرومايسين، الإيتراكونازول أوبعض مثبطات البروتيئاز: في حالة المرضى الذين يتناولون السايكلوسبورين أومثبطات بروتياز فيروس نقص المناعة البشرية (تيبرانافير مع ريتونافير) أومثبط بروتياز التهاب الكبد C (تيلابريفير)، تجنب العلاج بالأتورفاستاتين. في حالة المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية المعالجين بلوبينافير مع ريتونافير، يجب استعمال الجرعة الأدنى الضرورية من الأتورفاستاتين. في حالة المرضى المعالجين بالكلاريثرومايسين، الإيتراكونازول، أوعند المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة المكتسبة المعالجين بمشاركة بين ساكوينافير مع ريتونافير، دارونافير مع ريتونافير، أوفوسامبرينافير مع ريتونافير، يحد العلاج بالأتورفاستاتين بجرعة ٢٠ ملغ، ويجب إتباع تقييم سريري مناسب للتأكد من أن الجرعة الأدنى من الأتورفاستاتين هي المستخدمة.في حالة المرضى الذين يتناولون مثبط بروتياز فيروس نقص المناعة البشرية نيلفينافير أومثبط بروتياز التهاب الكبد C بوسيبريفير، يتم حد جرعة الأتورفاستاتين بِ٤٠ ملغ مع التقييم السريري الملائم للتأكد من أن الجرعة الضرورية الأدنى هي المستخدمة.
فرط كوليستيرول الدم العائلي متخالف اللواقح عند المرضى الأطفال (ممن هم بعمر١٠ – ١٧ سنة):
الجرعة البدئية الموصى بها من الأتورفاستاتين هي ١٠ ملغ/اليوم، الجرعة القصوى الموصى بها هي ٢٠ ملغ/اليوم (لم تدرس الجرعات الأعلى من ٢٠ ملغ عند هذه المجموعة من المرضى). يجب تحديد الجرعات بشكل فردي حسب الهدف العلاجي الموصى به. يجب ضبط الفواصل الزمنية لِـ ٤ أسابيع أوأكثر.

فرط الجرعة: لايوجد معلومات عن فرط جرعة الأملوديبين /الأتورفاستاتين عند الإنسان.
الأملوديبين: يتوقع أن تسبب الجرعة المفرطة توسعاً وعائياً محيطياً بشكل مفرط مع هبوط واضح في الضغط ومن الممكن منعكس تسرع القلب. في حال حدوث فرط جرعة بالأملوديبين، يتم الشروع بمراقبة نشاط القلب والتنفس. إجراء قياسات متكررة لضغط الدم. في حال حدوث هبوط في ضغط الدم، يجب تقديم الدعم القلبي الوعائي الذي يشمل رفع الأطراف وإعطاء السوائل. في حال بقي هبوط الضغط دون استجابة لهذه الإجراءات الوقائية، يجب الأخذ بعين الاعتبار إعطاء مقبضات وعائية (مثل الفينيل إفرين) مع انتباه خاص للحجم الدوار والنتاج البولي. بما أن الأملوديبين يرتبط بشكل كبير بالبروتين، من غير المحتمل أن يكون التحال الدموي مفيداً.
الأتورفاستاتين: لايوجد معالجة نوعية لفرط جرعة الأتورفاستاتين. في حال حدوث فرط جرعة، يجب معالجة المريض معالجة عرضية مع اتخاذ إجراءات داعمة حسب الحاجة. من غير المتوقع أن يكون للتحال الدموي فعالية كبيرة في تحسين إطراح الأتورفاستاتين بسبب ارتباط هذا الأخير الكبير ببروتينات المصل.

التعبئة: عبوة تحوي ١٠ أقراص ملبسة ضمن ظرف بليستر نوع (ألمنيوم/ألمنيوم) يحوي ١٠ مضغوطات ملبسة بالفيلم.
عبوة تحوي ٢٠ قرص ملبس ضمن ظرفي بليستر نوع (ألمنيوم/ألمنيوم) يحوي كل ظرف ١٠ مضغوطات ملبسة بالفيلم.

شروط الحفظ: يحفظ في درجة حرارة الغرفة، أقل من ٢٥° م، بعيداً عن الضوء.
يحفظ بعيداً عن متناول الأطفال.

إنتـــاج :
حماة فارما حماة – سورية
هاتف: ٨٦٧٣٩٤١ ٣٣ ٩٦٣+ فاكس: ٨٦٧٣٩٤٣ ٣٣ ٩٦٣+
HAMA PHARMA