

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флодил 5 mg/10 mg филмирани таблетки
Флодил 10 mg/10 mg филмирани таблетки
Флодил 5 mg/20 mg филмирани таблетки
Флодил 10 mg/20 mg филмирани таблетки
амлодипин/аторвастатин

Flodil 5 mg/10 mg film-coated tablets
Flodil 10 mg/10 mg film-coated tablets
Flodil 5 mg/20 mg film-coated tablets
Flodil 10 mg/20 mg film-coated tablets
amlodipine/atorvastatin

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20170153154155156

Разрешение №

BG/MA/MP 41654/58/59/60/ -04- 2026

Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Флодил 5 mg/10 mg:	Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (<i>amlodipine</i>) (като амлодипинов безилат (<i>amlodipine besilate</i>)) и 10 mg аторвастатин (<i>atorvastatin</i>) (като аторвастатин калций трихидрат (<i>atorvastatin calcium trihydrate</i>)).
Флодил 10 mg/10 mg:	Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (<i>amlodipine</i>) (като амлодипинов безилат (<i>amlodipine besilate</i>)) и 10 mg аторвастатин (<i>atorvastatin</i>) (като аторвастатин калций трихидрат (<i>atorvastatin calcium trihydrate</i>)).
Флодил 5 mg/20 mg:	Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (<i>amlodipine</i>) (като амлодипинов безилат (<i>amlodipine besilate</i>)) и 20 mg аторвастатин (<i>atorvastatin</i>) (като аторвастатин калций трихидрат (<i>atorvastatin calcium trihydrate</i>)).
Флодил 10 mg/20 mg:	Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (<i>amlodipine</i>) (като амлодипинов безилат (<i>amlodipine besilate</i>)) и 20 mg аторвастатин (<i>atorvastatin</i>) (като аторвастатин калций трихидрат (<i>atorvastatin calcium trihydrate</i>)).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Флодил 5 mg / 10 mg: кръгли, двойноизпъкнали, сини филмирани таблетки.

Флодил 10 mg / 10 mg: елипсовидни, двойноизпъкнали, бели или почти бели филмирани таблетки.

Флодил 5 mg / 20 mg: кръгли, двойноизпъкнали, бели или почти бели филмирани таблетки.



Флодил 10 mg / 20 mg: елипсовидни, двойноизпъкнали, жълти филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Флодил е показан:

- като заместителна терапия при тези пациенти, които са адекватно контролирани с амлодипин и аторвастатин, прилагани едновременно при същото ниво на дозиране, както в комбинацията, за лечение на хипертония (със или без хронична стабилна коронарна болест на сърцето и/или ангина на Prinzmetal) при възрастни пациенти с едно от следните съответстващи състояния:
 - първична хиперхолестеролемия (включително фамилна хиперхолестеролемия (хегерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (съответстваща на Тип IIa и IIb по класификацията на Fredrickson);
 - хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия
- за превенция на сърдечно-съдови събития при пациенти с хипертония, с три едновременни рискови фактори, нормални, до леко повишени нива на холестерола, без клинично проявена коронарна болест на сърцето, за които се счита подходящо комбинираното използване на амлодипин и ниска доза на аторвастатин, в съответствие със съвременните терапевтични указания (вж. точка 5.1)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Заместителна терапия при тези пациенти, които са адекватно контролирани с амлодипин и аторвастатин, прилагани едновременно при същото ниво на дозиране

Флодил не се препоръчва за начална терапия. Дозата на Флодил трябва да бъде определена чрез титриране на отделните компоненти на базата на дозировка и начин на приложение на амлодипин и аторвастатин.

В съответствие с резултатите от дозовото титриране, препоръчителната доза е една таблетка.

В случай, че по някаква причина се налага корекция на дозата на някое от двете активни вещества в комбинацията (напр. новодиагностицирани съпътстващи заболявания, взаимодействия и т.н.), пациентите трябва да преминат на лечение с отделните компоненти, за повторно определяне на дозите. След постигане на стабилни дозови нива, може да се обсъди връщане на лечението с фиксираната комбинация.

Флодил може да се използва, както самостоятелно, така и в комбинация с други антихипертензивни лекарства, но не трябва да се приема в комбинация с друг блокатор на калциевите канали или друг статин.

Превенция на сърдечно-съдови събития при пациенти с хипертония

Обичайната начална доза е една таблетка от 5 mg/10 mg дневно.

При пациенти с установена нужда от по-строг контрол върху кръвното налягане, може да се прилага една таблетка от 10 mg/10 mg дневно.

Пациенти в старческа възраст

Ефикасността и безопасността при пациенти над 70-годишна възраст, използващи препоръчаните дози, са подобни на тези, наблюдавани в общата популация. Увеличаването на дозата на амлодипин трябва да се прави с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.2).



Педиатрична популация

Флодил не се препоръчва за употреба при деца и юноши, поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Пациенти с чернодробно увреждане

Аторвастатин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Аторвастатин е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Не са установени препоръки за дозиране при пациенти с леко, до умерено чернодробно увреждане; следователно изборът на дозировка трябва да се прави внимателно и да се започне с най-ниската доза от дозовия диапазон (вж. точки 4.4 и 5.2). За да се намери оптималната начална доза и поддържащата доза при пациенти с чернодробно увреждане, при тези пациенти дозата трябва да бъде индивидуално титрирана, чрез използване на съставките на комбинацията аторвастатин и амлодипин поотделно.

Фармакокинетиката на амлодипин не е проучвана при тежко чернодробно увреждане.

Амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се титрира бавно при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти с бъбречно увреждане

Промените в плазмените концентрации на амлодипин не корелират със степента на бъбречното увреждане, а бъбречното увреждане не оказва влияние върху плазмените концентрации или върху липидните ефекти на аторвастатин. Следователно не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 4.4).

Амлодипин не се отстранява чрез диализа.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

При пациенти, приемащи антивирусни средства за лечение на хепатит С antiviral като елбасвир/гразопревир, съпътстващо с аторвастатин, дозата на аторвастатин не трябва да превишава 20 mg/ден (вж. точки 4.4 и 4.5).

Начин на приложение

Флодил е за перорална употреба .

Флодил може да се приема по всяко време на деня, със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, дихидропиридинови или статини, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка хипотония
- Шок (включително кардиогенен шок)
- Обструкция на изходящия тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт
- Активно чернодробно заболяване или неясно персистиращо повишение на серумните трансаминази, повече от 3 пъти над горната граница на нормата. (вж. точка 4.4)
- Бременност, кърмене и жени с детероден потенциал, които не използват подходящи противозачатъчни средства (вж. точка 4.6).
- Едновременна употреба на итраконазол, кетоконазол или телитромицин (вж. точка 4.5).
- Аторвастатин е противопоказан при пациенти, лекувани с антивирусните средства за лечение на хепатит С глекапревир/пибрентасвир.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Флодил



трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с внимание. При дългосрочно плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA), съобщаваната честота на белодробен оток е била по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Хипертонична криза

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не се установени.

Употреба при пациенти с нарушена чернодробна функция

Трябва да се направят изследвания на функцията на черния дроб преди започване на лечение с аторвастатин и периодически след това. На пациентите, които развият признаци или симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб по време на терапия с Флодил трябва да се правят функционални чернодробни тестове. Пациентите с повишени нива на трансаминазите трябва да бъдат наблюдавани, докато стойностите се нормализират. Ако покачването на трансаминазите над 3 пъти над горната граница на нормата (ULN) продължава, се препоръчва спиране приема на Флодил (вж. точка 4.8).

Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Следователно амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се прояви внимание, както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.

Флодил трябва да се прилага внимателно при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Профилактика на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола (SPARCL)

При post-hoc анализ на подтиповете инсулт при пациенти без коронарна болест на сърцето (КБС), които наскоро са имали инсулт или преходни исхемични атаки (ПИА), има по-висока честота на хеморагичен инсулт при пациенти, започнали с аторвастатин 80 mg, в сравнение с плацебо. Повишеният риск е особено забележим при пациенти с прекаран преди включването в изпитването хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт. При пациенти с прекаран хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт, балансът на рисковете и ползите от аторвастатин 80 mg е несигурен и потенциалният риск от хеморагичен инсулт следва да се обмисли внимателно преди започване на лечението (вж. точка 5.1).

Ефект върху скелетната мускулатура

Аторвастатин подобно на другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори може в редки случаи да повлияе на скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които може да прогресират до рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се с изразено повишаване на нивата на креатин киназата е (СК) (> 10 над ULN), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност.

По време на или след лечение с някои статини, включително аторвастатин, е имало много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персистират, въпреки прекъсването на лечението със статини.



Преди започване на лечението

Флодил трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза.

Нивото на креатин фосфокиназата (СРК) трябва да се измери преди започване на лечението със статини в следните случаи:

- бъбречно увреждане
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения
- анамнеза за мускулна токсичност при статин или фибрат
- анамнеза за чернодробно заболяване или когато се консумират значителни количества алкохол
- в старческа възраст (>70 години), трябва да се помисли за необходимостта от такова измерване според наличието на други предразполагащи фактори за развитието на рабдомиолиза
- ситуации, при които може да се появи повишаване на плазмените нива, като взаимодействия (вж. точка 4.5). и специални популации, включително генетични субпопулации (вж. точка 5.2.)

В тези случаи трябва да се прецени внимателно рискът от лечението спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично проследяване. Не трябва да се започва лечение, ако стойностите на СРК на изходно ниво са значително повишени (> 5 пъти ULN).

Измерване на креатинин фосфокиназата

Креатинин фосфокиназата (СРК) не трябва да се изследва след физическо натоварване или при наличието на други вероятни причини за нейното повишаване, тъй като това затруднява интерпретацията на резултатите. Ако нивата на СРК са значително повишени на изходно ниво (> 5 пъти ULN), нивата трябва да се измерят отново в рамките на 5 до 7 дни по-късно, за потвърждаване на резултатите.

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат помолени да съобщават своевременно за мускулни болки, слабост или спазми, особено ако са придружени от неразположение или температура.
- Ако се появят такива симптоми, докато се прилага лечението, нивата на СРК трябва да бъдат измерени. Ако се намери, че тези нива са значително повишени (> 5 пъти ULN), лечението трябва да бъде спряно.
- Ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват ежедневен дискомфорт, дори и нивата на СРК да са повишени до $\leq 5 \times \text{ULN}$, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.
- Ако симптомите отшумят и стойностите на СРК се нормализират, може да се помисли за повторно въвеждане на Флодил при най-ниската доза и внимателно наблюдение.
- Флодил трябва да се преустанови, ако се получи клинично значимо повишаване на стойностите на СРК ($> 10 \times \text{ULN}$) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

Едновременно лечение с други лекарства

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременен прием на Флодил с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощните инхибитори на CYP3A4 или транспортните протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирепентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол или HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индиравир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия може също да бъде повишен при едновременното приложение с гемфиброзил и други фибрати, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир) еритромицин, ниацин или есетимиб. Ако е възможно, вместо тези лекарства трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии.



В случаи, когато е необходимо едновременно прилагане на тези лекарства с аторвастатин, ползата и рискът от съпътстващото лечение трябва да бъдат обмислени внимателно. Когато пациентите получават лекарства, повишаващи плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска начална доза на аторвастатин. В случаите на едновременно прилагане с мощни инхибитори на СYP3A4 трябва да се обсъди по-ниска начална доза на аторвастатин и се препоръчва съответно клинично проследяване на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Рискът от миопатия и/или рабдомиолиза може да се повиши при съпътстващо приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. аторвастатин) и даптомицин (вж. точка 4.5). Трябва да се обмисли временно спиране на Флодил при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от съпътстващото приложение не превишават риска. Ако едновременно приложение не може да се избегне, нивата на КК трябва да се измерват 2-3 пъти седмично и пациентите трябва да се проследяват внимателно за всякакви признаци или симптоми, които биха могли да са изява на миопатия.

Едновременно прилагане на комбинацията аторвастатин и фузидова киселина не се препоръчва, ето защо по време на терапия с фузидова киселина трябва да се обмисли временно прекратяване на приема на аторвастатин (вж. точка 4.5).

Интерстициална белодробна болест

При прием на статини са съобщавани отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Проявите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и общо влошаване на здравето (умора, загуба на тегло и треска). Терапията със статини трябва да се преустанови, ако се подозира, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест.

Захарен диабет

Според някои данни се предполага, че лекарствата от класа на статините повишават нивото на кръвната захар, като при някои пациенти, изложени на висок риск от развитие на диабет, може да предизвикат ниво на хипергликемия, при което е необходимо клинично противодиабетно лечение. Въпреки това, рискът се превъзхожда от понижението на съдовия риск при употреба на статини и поради това не бива да бъде причина за спиране на лечението със статини. При пациентите, изложени на риск (кръвна захар на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, ИТМ > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да се проследяват клиничните и биохимичните показатели, съгласно местните указания.

Флодил съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В проучване за лекарствени взаимодействия при здрави доброволци, едновременно приложение са аторвастатин 80 mg и амлодипин 10 mg е довело до 18% увеличение на AUC на аторвастатин. Едновременно приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин с 80 mg аторвастатин не е довело до значима промяна в равновесните фармакокинетични параметри на аторвастатин. Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с комбинацията от аторвастатин и амлодипин и други лекарства, но са провеждани проучвания с отделните компоненти амлодипин и аторвастатин, както е описано по-долу:

Взаимодействия с амлодипин

Действие на други лекарства върху амлодипин



Баклофен: предизвиква повишение на антихипертензивния ефект. Трябва да се проследява кръвното налягане и да се коригира дозата, ако е необходимо.

CYP3A4 инхибитори: едновременното приложение на амлодипин с мощни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични продукти, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата

CYP3A4 индуктори: плазмената концентрация на амлодипин може да варира в зависимост от едновременното прилагане на познати индуктори на CYP3A4. Следователно трябва да се проследява кръвното налягане и да се регулира дозата по време на и след едновременна употреба, особено на силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, *Hypericum perforatum*).

Не се препоръчва едновременната употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия, след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали, като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите на понижаване на артериалното налягане на амлодипин се наслагват към понижавашите кръвното налягане ефекти на други лекарствени средства с антихипертензивни свойства.

При клинични проучвания за взаимодействия, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

Симвастатин: многократното приложение на амлодипин 10 mg едновременно със симвастатин 80 mg повишава със 77% експозицията на симвастатин спрямо самостоятелното приложение на симвастатин. Намалете дозата на симвастатин до 20 mg дневно при пациентите на лечение с амлодипин..

Комбинации, които трябва да се имат предвид

Алфа-1 блокери в урологията (працозин, алфузозин, доксazosин, тамсулозин, теразосин): усилване на хипотензивния ефект. Риск от тежка ортостатична хипотония..

Амифостин: усилване на хипотензивния ефект, чрез прибавяне на нежелани събития.

Имипраминови антидепресанти, невролептици: антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).

Бета-блокери при сърдечна недостатъчност (бисопролол, карведиол, метопролол): риск от хипотония и сърдечна недостатъчност при пациенти с латентна или неконтролирана сърдечна недостатъчност (*in vitro* негативен инотропен ефект на дихидропиридините, различно зависим от продуктите, който може да усили негативните инотропни ефекти на бета-блокери). Наличието на лечение с бета-блокери може да намали до минимум рефлексната симпатикова реакция, задействана в случай на прекомерно хемодинамично въздействие.



Кортикостероиди, тетракозактид: намаляване на антихипертензивния ефект (ефект на задържане на вода и натрий при кортикостероидите).

Други антихипертензивни лекарства: едновременното прилагане на амлодипин с друго антихипертензивно лекарство (бета-блокери, блокери на ангиотензин II, диуретици, АСЕ инхибитори) може да усилва хипотензивния ефект на амлодипин. Лечение с тринитрат, нитрати или други вазодилататори трябва да бъде внимателно обмислено.

Силденафил: еднократна доза от 100 mg силденафил при пациенти с есенциална хипертония няма ефект върху фармакокинетичните параметри на амлодипин. При комбинирано използване на амлодипин и силденафил, всяко средство оказва независимо собствения си ефект, понижаващ кръвното налягане.

При проучване на взаимодействия е показано също, че симетидин, аторвастатин, алуминиеви/магнезиеви соли и дигоксин не повлияват фармакокинетиката на амлодипин.

Взаимодействия с аторвастатин

Ефекти на едновременно приложени лекарствени продукти върху аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони (Organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3)). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност 1 (Multi-drug resistance protein 1, MDR1) и на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistance protein, BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2). Съпътстващото прилагане на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може да се повиши също при едновременно прилагане на аторвастатин с други лекарствени продукти, притежаващи потенциал да индуцират миопатия като фибрати и езетимиб (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP3A4

Има данни, че мощните инхибитори на CYP3A4 водят до значително повишени концентрации на аторвастатин (виж Таблица 1 и специфичната информация по-долу). Едновременното прилагане на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства за лечение на хепатит С (напр. елбасвир/гразопревир) и на HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.) по възможност трябва да се избягва. В случаи, когато не може да се избегне едновременното прилагане на тези лекарствени продукти с аторвастатин, трябва да се обмислят по-ниски начална и максимална дози на аторвастатин, и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента (вж. Таблица 1).

Умерените инхибитори на CYP3A4 (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Наблюдаван е повишен риск от миопатия при употреба на еритромицин в комбинация със статини. Не са провеждани проучвания на взаимодействията, които да оценят ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че амиодарон и верапамил инхибират активността на CYP3A4 и едновременното прилагане с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Ето защо, при едновременна употреба с умерени инхибитори на CYP3A4, трябва да се обсъди по-ниска максимална доза на аторвастатин и да се проведе подходящо клинично проследяване на пациента. Клинично проследяване се препоръчва както при започване на терапията, така и при последваща промяна на дозировката на инхибитора.



Индуктори на CYP3A4

Едновременното прилагане на аторвастатин с индуктори на цитохром Р 450 3А4 (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променливо понижение на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампин (индукция на цитохром Р-450 3А4 и инхибиране на транспортера на хепатоцитното захващане OATP1B1) се препоръчва едновременно прилагане на аторвастатин с рифампин, тъй като по-късното приложение на аторвастатин след прием на рифампин се свързва със значимо намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Влиянието на рифампин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестно и, ако едновременното прилагане не може да се избегне, пациентите трябва да се проследяват внимателно за оценка на ефикасността.

Инхибитори на транспортерите

Инхибиторите на транспортните протеини (напр. циклоспорин) може да повишат системната наличност на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът от инхибирането на транспортерите на хепатоцитното захващане върху концентрацията на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, се препоръчва понижаване на дозата и клинично наблюдение на ефектите (вж. Таблица 1).

Гемфиброзил /фибрати

Самостоятелната употреба на фибрати се свързва понякога с миопатия, включително рабдомиолиза. Рискът от такива състояния може да се повиши при едновременното прилагане на фибрати и аторвастатин. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, трябва да се прилага най-ниската терапевтична доза аторвастатин и пациентът трябва да се мониторира внимателно (вж. точка 4.4).

Дантомицин

Съобщавани са случаи на миопатия и/или рабдомиолиза при едновременно приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. аторвастатин) и дантомицин. Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, се препоръчва подходящо клинично проследяване (вж. точка 4.4).

Езетимиб

Самостоятелното приложение на езетимиб се свързва с миопатия, включително рабдомиолиза. Затова рискът от такива състояния може да бъде повишен при едновременното прилагане на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се внимателно клинично мониториране на тези пациенти.

Колестипол

Плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са били по-ниски (приблизително с 25%), когато колестипол е прилаган едновременно с аторвастатин. Ефектът спрямо липидните нива обаче е бил по-изразен, когато аторвастатин и колестипол са прилагани едновременно, отколкото при самостоятелно приложение на двата лекарствени продукта.

Фузидова киселина

Не са провеждани проучвания на взаимодействията на аторвастатин с фузидова киселина. Както с останалите статини, миопатия, включително рабдомиолиза, са съобщавани при постмаркетинговата употреба, при едновременно прилагане на аторвастатин и фузидова киселина. Механизмът на това взаимодействие не е известен. Пациентите трябва внимателно да се мониторират и може да бъде уместно временно преустановяване на приема на аторвастатин.

Колхицин

Въпреки че не са провеждани проучвания за взаимодействие на аторвастатин и колхицин, има съобщения за случаи на миопатия при едновременно приложение на аторвастатин с колхицин и е необходимо повишено внимание, когато се предписва аторвастатин с колхицин.



Ефект на аторвастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти

Дигоксин

При многократно прилагане на дигоксин едновременно с 10 mg аторвастатин стационарните концентрации на дигоксин се повишават леко. Пациенти, които приемат дигоксин, трябва да бъдат внимателно проследявани.

Перорални контрацептиви

Едновременното прилагане на аторвастатин с перорален контрацептив води до повишена плазмена концентрация на норетиндрон и етинилестрадиол.

Варфарин

В клинично проучване при пациенти, приемащи продължителна терапия с варфарин, едновременното прилагане на 80 mg аторвастатин дневно с варфарин причинява леко понижение от 1,7 секунди на протромбиновото време в първите 4 дни на лечението и връщане към нормата до 15-тия ден от лечението с аторвастатин. Въпреки че много рядко са съобщавани клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, протромбиновото време трябва да бъде определено преди започване на аторвастатин при пациенти, получаващи кумаринови антикоагуланти и достатъчно често в началото на терапията, за да се подсигури, че не възниква значима промяна в протромбиновото време. Когато се документира стабилно протромбиново време, то може да бъде мониторирано на интервали, които обикновено се препоръчват при пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастатин се промени или се прекрати приемът, трябва да се повтори същата процедура. Терапията с аторвастатин не се свързва с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

Таблица 1: Ефекти на едновременно прилагани лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

Едновременно прилаган лекарствен продукт и режим на дозиран	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Промяна в AUC	Клинична препоръка#
Тирпанавир 500 mg два пъти дневно/Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от ден 14 до 21)	40 mg от ден 1, 10 mg от ден 20	↑ 9,4 пъти	Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, не превишавайте 10 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Телапревир 750 mg q8h, 10 дни	20 mg, SD	↑ 7,9 пъти	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, постоянна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 8,7 пъти	
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 5,9 пъти	Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин, надвишаващи 20 mg, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	↑ 4,4 пъти	



Саквинавир 400 mg два пъти дневно/Ритонавир (300 mg два пъти дневно от дни 5-7, повишен до 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 5-18, 30 min след дозата на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,9 пъти	Когато едновременно се прилага с аторвастатин е необходимо, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин надвишаващи 40 mg, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,3 пъти	
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 4 дни	40 mg еднократна доза	↑ 3,3 пъти	
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,5 пъти	
Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,3 пъти	
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 1,7 пъти	Няма специални препоръки.
Сок от грейпфрут, 240 ml веднъж дневно*	40 mg, еднократна доза	↑ 37%	Не се препоръчва едновременния прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, еднократна доза	↑ 51%	След започването на терапията или след промяна на дозировката на дилтиазем, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	↑ 33%^	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично проследяване на пациентите..
Амлодипин 10 mg, веднъж дневно	80 mg, еднократна доза	↑ 18%	Няма специални препоръки.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ по-малко от 1%^	Няма специални препоръки.
Антиацидна суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксида, 30 ml четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ 35%^	Няма специални препоръки.
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	↓ 41%	Няма специални препоръки.



Рифампин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (едновременно приложен)	40 mg еднократна доза	↑ 30%	Ако едновременното прилагане не може да се избегне, се препоръчва клинично проследяване при едновременно прилагане на аторвастатин и рифампин.
Рифампин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (дозите са разделени)	40 mg еднократна доза	↓ 80%	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	↑ 35%	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти.
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	↑ 3%	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти.
Боцепревир 800 mg три пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	↑ 2,3 пъти	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти. Дозата аторвастатин не трябва да превишава 20 mg дневно, когато се прилага едновременно с боцепревир.
Глекапревир 400 mg веднъж дневно/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно за 7 дни	↑ 8,3 пъти	Едновременното прилагане с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир, е противопоказано (вж. точка 4.3).
Елбасвир 50 mg веднъж дневно / газопревирг 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg единична доза	↑ 1,95 пъти	Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg при едновременно прилагане на продукти, съдържащи елбасвир или газопревир.

& Стойностите, дадени като x-пъти промяна, представят просто съотношение между съпътстващо прилагане и самостоятелно прилагане на аторвастатин (т.е. 1 - път = няма промяна). Стойностите, дадени като % промяна, представят % разлика по отношение на самостоятелно приложен аторвастатин (т.е. 0% = няма промяна).

вж. точки 4.4 и 4.5 за клиничната значимост.

* Съдържа една или повече съставки, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4. Приемът на една чаша 240 ml сок от грейпфрут също води до понижаване на AUC от 20,4% за активния ортохидрокс метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 l дневно за 5 дни) повишава AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните съставки (аторвастатин и метаболити).

^ Сумарна аторвастатин еквивалентна активност
Повишението е означено като "↑", понижението като "↓"

Таблица 2: Ефект на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно приложени лекарствени продукт

Аторвастатин и схема на дозиране	Едновременно приложен лекарствен продукт
----------------------------------	--



	Лекарствен продукт/Доза (mg)	Промяна в AUC&	Клинични препоръки
80 mg веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg веднъж дневно, 20 дни	↑15%	Пациенти, приемащи дигоксин трябва да бъдат внимателно проследявани.
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Перорални контрацептиви веднъж дневно, 2 месеца - норетиндрон 1 mg - етинилестрадиол 35 µg	↑28% ↑19%	Няма специални препоръки.
80 mg веднъж дневно за 15 дни	* Феназон, 600 mg еднократна доза	↑3%	Няма специални препоръки.
10 mg, еднократна доза	Типранавир 500 mg два пъти дневно/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 7 дни	Няма промяна	Няма специални препоръки.
10 mg, веднъж дневно, за 4 дни	Фосампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	↓ 27%	Няма специални препоръки.
10 mg веднъж дневно, за 4 дни	Фосампренавир 700 mg два пъти дневно/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	Няма промяна	Няма специални препоръки.

& Стойностите, дадени като % промяна представят % разлика по отношение на самостоятелно приложен аторвастатин (т.е. 0% = няма промяна) * Едновременното прилагане на многократни дози аторвастатин и феназон показват малък или недоловим ефект върху клирънса на феназон. Повишението е означено като "↑", понижението като "↓"

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Флодил е противопоказан по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението (вж. точка 4.3).

Бременност

Безопасността на аторвастатин и амлодипин при бременни жени не е установена.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози на амлодипин (вж. точка 5.3).

Аторвастатин е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Рядко са получавани съобщения за вродени аномалии след интраутеринна експозиция на HMG-CoA-редуктазни инхибитори. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Лечението на майката с аторвастатин може да понижи феталните нива на мевалонат, който е прекурсор на холестеролия биосинтез. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекратяването на липидопонижаващия лекарствен продукт по време на бременност, би трябвало да има малък ефект по отношение на дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролия. По тези причини Флодил не трябва да се прилага при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с Флодил трябва да се преустанови за периода на бременността или докато се установи липса на бременност (вж. точка 4.3.) Ако по време на лечението се установи, че жената е бременна, лечението с Флодил трябва веднага да се прекрати.



Кърмене

Амлодипин се екскретира в майчиното мляко при човека. Пропорцията на майчината доза, получена от кърмачето е определена с интеркартилен обхват 3 – 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин при кърмачета не е известен.

Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са близки до тези в млякото (вж. точка 5.3). Поради възможността за сериозни нежелани реакции, жените приемащи Флодил трябва да преустановят кърменето (вж. точка 4.3). Аторвастатин е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Проучванията при животни не показват влияние на аторвастатин върху мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3).

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания за установяване ефекта на фиксираната комбинация амлодипин/аторвастатин върху способността за шофиране и работа с машини

Амлодипин може да повлияе в слаба до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин, получат замаяване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

Аторвастатин повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, които се наблюдават поотделно с аторвастатин или амлодипин, могат да бъдат потенциални нежелани реакции с Флодил.

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с амлодипин са сомнолентност, замаяност, главоболие, палпитации, зачервяване, коремна болка, гадене, отоци на глезените, оток и умора.

Според базата данни от плацебо контролирани клинични проучвания с аторвастатин, от 16 066 (8755 аторвастатин срещу 7311 плацебо) пациенти, лекувани в продължение на средно 53 седмици, 5,2% от пациентите на аторвастатин са прекратили лечението поради нежелани реакции в сравнение с 4,0% при пациентите, приемали плацебо.

Въз основа на данните от клинични проучвания и обширния постмаркетингов опит, по-долу е представен профилът на нежеланите лекарствени реакции на аторвастатин и амлодипин.

Изчислените честоти на нежеланите лекарствени реакции са групирани съгласно следната конвенция: чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), много редки ($\leq 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Аторвастатин	Амлодипин
Инфекции и инфестации	Чести	назофарингит	



Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	тромбоцитопения	
	Много редки		тромбоцитопения, левкопения
Нарушения на имунната система	Чести	алергични реакции	
	Много редки	анафилаксия	алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	хипергликемия*	
	Нечести	хипогликемия, повишаване на телото, анорексия	
	Много редки		хипергликемия
Психични нарушения	Нечести	безсъние, кошмари,	безсъние, промени в настроението (вкл. тревожност), депресия
	Редки		объркване
	С неизвестна честота	депресия	
Нарушения на нервната система	Чести	главоболие	Сънливост, замайване, главоболие, (особено в началото на лечението)
	Нечести	замаяност, парестезия, хипоестезия, дисгеузия, амнезия	Синкоп, тремор, дисгеузия, хипоестезия, парестезия
	Редки	периферна невропатия	
	Много редки		повишен мускулен тонус, периферна невропатия
	С неизвестна честота	миастения гравис	екстрапирамидален синдром
Нарушения на очите	Нечести	замъглено зрение	зрителни нарушения (включително диплопия)
	Редки	зрителни нарушения	
	С неизвестна честота	очна миастения	
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	тинитус	тинитус
	Много редки	Загуба на слуха	
Нарушения на сърцето	Чести		палпитации
	Редки		стенокардия
	Много редки		инфаркт на миокарда, аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
Съдови нарушения	Чести		зачервяване
	Нечести		хипотония
	Много редки		васкулит



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Фаринголарингеална болка, епистаксис	
	Нечести		диспнея, ринит,
	Много редки		кашлица
	С неизвестна честота	Интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочно лечение	
Стомашно-чревни нарушения	Чести	диария, запек, флатуленция, диспепсия, гадене,	коремна болка, гадене
	Нечести	повръщане, болка в горната и долна част на корема, оригване, панкреатит	повръщане, диспепсия, промяна във функцията на червата (включително диария и запек), сухота в устата
	Много редки		панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	хепатит	
	Редки	холестаза	
	Много редки	чернодробна недостатъчност	хепатит, жълтеница, повишение на чернодробните ензими (главно свързано с холестаза)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	уртикария, алоpecia, кожен обрив, пруритус	алопеция, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, пруритус, обрив, екзантем.
	Редки	ангионевротичен оток, булозен дерматит, включително еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, лихеноидна лекарствена реакция	
	Много редки		ангиоедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, едем на Quincke, фоточувствителна реакция



	С неизвестна честота		Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъка	Чести	миалгия, артралгия, болка в крайниците, мускулни спазми, подуване на ставите, болка в гърба	подуване на глезените
	Нечести	болки във врата, мускулна слабост	артралгия, миалгия, мускулни крампи, болка в гърба
	Редки	миопатия, миозит, рабдомиолиза, тендинопатия, понякога усложнени с разкъсване, разкъсване на мускулите	
	Много редки	Лупус-подобен синдром	
	С неизвестна честота	Имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)	
Нарушения на бъбреците и пикочопроводните пътища	Нечести		нарушено уриниране, нощно уриниране, повишена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдат	Нечести	импотентност	импотентност, гинекомастия
	Много редки	гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложения	Чести		едем, умора
	Нечести	неразположение, астения, болка в областта на гръдния кош, периферен оток, умора, висока температура	болка в областта на гръдния кош, астения, болка, неразположение
Изследвания	Чести	нарушени стойности на чернодробните функционални показатели**, повишена серумна креатинфосфокиназа***	
	Нечести	левкоцити в урината	повишаване на теглото, намаляване на теглото

* При използването на някои статини е съобщавано за диабет: честотата му зависи от присъствието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза на гладно ≥ 5.6 mmol/L, ИТМ > 30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

** Както и при другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, при пациенти, лекувани с аторвастатин, е съобщавано за повишени серумни трансминази. Тези промени обикновено са били леки и преходни и не са налагали преустановяване на терапията..



Клинично значими (повече от 3 пъти над нормалните стойности) повишения на серумните трансаминази са установени при 0,8% от болните, лекувани с аторвастатин. Тези повишения са били дозозависими и обратими при всички пациенти..

***Повишени нива на серумната креатинфосфокиназа (СК) 3 пъти над горната граница на нормата са установени при 2,5% от болните, лекувани с аторвастатин, подобно на другите HMGCoA-редуктазни инхибитори в клинични проучвания. Нива, 10 пъти по-високи от горната граница на нормата, е имало при 0,4% от лекуваните с аторвастатин пациенти (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма данни относно предозирането на лекарствения препарат Флодил при хора.

Амлодипин

Опитът с преднамерено предозиране с амлодипин при хора е ограничен.

Симптоми:

Наличните данни за амлодипин предполагат, че значително предозиране може да доведе до ексцесивна периферна вазодилатация и вероятна рефлекторна тахикардия. Има съобщени случаи на изразена и вероятно продължителна системна хипотония и достигаща включително до шок с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение:

Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква активно поддържане на сърдечно-съдовите функции, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функции, повдигане на крайниците и поддържане на циркулаторния обем и диурезата.

При условие, че няма противопоказания, за възстановяване на тонуса на съдовете и кръвното налягане може да е от полза приложението на вазоконстриктор. Интравенозен калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта на блокада на калциевите канали.

В някои случаи може да е от полза стомашната промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци до 2 часа след прием на 10 mg амлодипин е показало намаляване степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висок процент с плазмените протеини, диализата вероятно няма да има полза.

Аторвастатин

Специфично лечение при предозиране с аторвастатин няма. При предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се предприемат поддържащи мерки според



необходимостта. Трябва да се направят чернодробни функционални тестове и да се мониторира нивата на серумната СРК. Поради високата степен на свързване на аторвастатин с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да ускори значително клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA-редуктазни инхибитори, други комбинации, аторвастатин и амлодипин, АТС код: C10BX03

Аторвастатин

Аторвастатин е селективен, компетитивен инхибитор на HMG-CoA-редуктазата - скоростоопределящият ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарилкоензим А до мевалонат, прекурсор на стеролите, включително на холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб се включват в състава на липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се отделят в плазмата за пренасяне до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се катаболизират преди всичко чрез рецептори с висок афинитет за LDL (LDL рецептор).

Аторвастатин понижава плазмените нива на холестерола и липопротеините чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и последващата биосинтеза на холестерол в черния дроб и увеличава броя на чернодробните рецептори за LDL върху клетъчната повърхност за усилено усвояване и катаболизъм на LDL.

Аторвастатин намалява образуването на LDL и броя на LDL-частиците. Аторвастатин причинява значително и дълготрайно повишаване на активността на рецепторите за LDL, придружено с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL-частици. Аторвастатин е ефикасен за понижаване на LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия - група болни, които обикновено не се влияят от понижаващи липидите лекарства.

Установено е, че аторвастатин понижава общия холестерол (30-46%), LDL-холестерола (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%), като същевременно води до вариабилни повишения на HDL-холестерола и аполипопротеин А1 в дозозависимо проучване. Тези резултати се потвърждават при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Доказано е, че понижението на общия холестерол, LDL-холестерола и аполипопротеин В намалява риска от сърдечно-съдови инциденти и сърдечно-съдова смъртност.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В мултицентрово 8-седмично отворено проучване с милосърдна цел и с факултативен удължителен период с различна продължителност, са били включени 335 пациенти, 89 от които са с установена хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. При тези 89 пациенти, средното понижение на LDL-холестерола е приблизително 20%. Аторвастатин е прилаган в дози до 80 mg/ден.

Атеросклероза

В клиничното проучване Обратно развитие на атеросклерозата чрез агресивно липидно понижаване (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid –Lowering Study (REVERSAL) ефектът на интензивно понижаване на липидите с аторвастатин 80 mg и стандартно ниво на понижаване на липидите с правастатин 40 mg при коронарна атеросклероза е оценен чрез



вътресъдово ултразвуково изследване (IVUS) по време на ангиография при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС). В това рандомизирано, двойносляпо, мултицентрово, контролирано клинично проучване IVUS е направен в началото на проучването и на 18-ия месец при 502 пациенти. В групата на аторвастатин (n=253) няма прогресия на атеросклерозата.

Медианата на процента на промяна в общия обем на атеросклеротичната плака от началото на проучването (първичен критерий на проучването) е -0,4 % (p=0,98) в групата на аторвастатин и +2,7% (p=0,001) в групата на правастатин (n=249). При сравнение с правастатин ефектите на аторвастатин са статистически значими (p=0,02). Ефектът на интензивното липидно понижаване върху сърдечно-съдовата крайна точка (напр. необходимост от реваскуларизация, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смърт) не е изследван в това проучване.

В групата на аторвастатин LDL-холестеролът се е понижил до средна стойност от 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28), а в групата на правастатин LDL-холестеролът се е понижил до средна стойност от 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p<0,0001). Аторвастатин също така значително е намалил средните стойности на общия холестерол с 34,1% (правастатин: -18,4%, p<0,0001), средните нива на триглицеридите с 20% (правастатин: -6,8%, p<0,0009) и средния аполипопротеин В с 39,1% (правастатин: -22,0%, p=0,0001). Аторвастатин е повишил средния HDL- холестерол с 2,9% (правастатин: +5,6%, p=NS). Има средно намаление от 36,4% на С-реактивния протеин в групата на аторвастатин, в сравнение с намаление от 5,2% в групата на правастатин (p<0,0001).

Резултатите от проучването са получени при дозировка от 80 mg. Следователно, те не могат да се екстраполират върху по-ниските дозировки.

Профилите на безопасност и поносимост в двете лекувани групи са били сравними.

Ефектът от интензивното понижаване на липидите върху основните сърдечно-съдови крайни цели не е изследван в това проучване. Ето защо клиничната значимост на тези „въображаеми“ резултати по отношение на първичната и вторичната профилактика на сърдечно-съдови събития не е известна.

Остър коронарен синдром

В проучването MIRACL се оценява аторвастатин 80 mg при 3086 пациенти (аторвастатин n=1538; плацебо n=1548) с остър коронарен синдром (поп-Q миокарден инфаркт или нестабилна ангина пекторис). Лечението е започнато по време на острата фаза след хоспитализиране и е продължило за период от 16 седмици. Лечението с аторвастатин 80 mg дневно увеличава времето до поява на комбинираната първична крайна точка, определена като смърт, независимо от причината, нефатален миокарден инфаркт, ресусцитиран сърдечен арест или ангина пекторис с данни за исхемия на миокарда, налагаща хоспитализация, показвайки редукция на риска с 16% (p=0,048). Това е предимно вследствие на 26% редукция на рехоспитализацията за ангина пекторис с данни за исхемия на миокарда (p=0,018). Другите вторични крайни цели не достигат статистическа значимост сами по себе си (общо: плацебо: 22,2%, аторвастатин: 22,4%).

Профилът на безопасност на аторвастатин в проучването MIRACL съответства на описания в точка 4.8.

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

Ефектът на аторвастатин върху фатална и нефатална исхемична болест на сърцето е оценен в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване Англо-скандинавско проучване за сърдечно-съдов изход – клон с понижаване на липидите (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)). Пациентите са с хипертония, 40-79-годишни, без предходен миокарден инфаркт или лечение за стенокардия и с нива на общ холестерол $\leq$ 6,5



mmol/l (251 mg/dl). Всички пациенти са имали най-малко 3 предварително дефинирани сърдечно-съдови рискови фактори: мъжки пол, възраст ≥ 55 години, пушене, диабет, анамнеза за ИБС при родственик от първа линия, общ холестерол: HDL-C > 6 , периферно съдово заболяване, левокамерна хипертрофия, предходен мозъчно-съдов инцидент, специфична ЕКГ аномалия, протеинурия/албуминурия. Не всички включени пациенти са преценени като пациенти с висок риск за първи сърдечно-съдов инцидент.

Пациентите са лекувани с антихипертензивна терапия (или схема, основаваща се на амлодипин, или схема, основаваща се на атенолол), в комбинация или с аторвастатин 10 mg дневно (n=5,168), или с плацебо (n=5,137).

Ефектът на намаляване на абсолютния и относителния риск при употреба на аторвастатин е бил както следва:

Инцидент	Относително намаление на риска (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска ¹ (%)	Стойност на p
Фатална ИБС плюс нефатален МИ	36%	100 спрямо 154	1,1%	0,0005
Общо сърдечно-съдови инцидентни и ревакуларизационни процедури	20%	389 спрямо 483	1,9%	0,0008
Общо коронарни инциденти	29%	178 спрямо 247	1,4%	0,0006

¹ Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно проследяване от 3,3 години. ИБС - исхемична болест на сърцето; МИ - миокарден инфаркт.

Общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност не са били значимо намалени (185 спрямо 212 инцидента, $p=0,17$ и 74 спрямо 82, $p=0,51$). В анализа на подгрупата по пол (81% мъже, 19% жени) благоприятен ефект на аторвастатин е бил наблюдаван при мъжете, но не може да се установи при жените, вероятно поради ниската честота на инциденти в женската подгрупа. Общата и сърдечно-съдовата смъртност е числено по-висока при жените (38 спрямо 30 и 17 спрямо 12), но това не е било статистически значимо. Имало е значително терапевтично взаимодействие от страна на основната антихипертензивна терапия. Първичната крайна точка (фатална ИБС плюс нефатален МИ) е значимо редуцирана от аторвастатин при пациенти, лекувани с амлодипин (HR 0,47 (0,320,69), $p=0,00008$), но не и при тези, лекувани с атенолол (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Ефектът на аторвастатин върху фатално и нефатално сърдечно-съдово заболяване е също оценен в рандомизирано, двойнослепо, мултицентрово, плацебо-контролирано проучване Проучване на аторвастатин при диабет (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)) при пациенти с тип 2 диабет, 40-75-годишни, без предходна анамнеза за сърдечно-съдово заболяване и с LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) и триглицериди $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Всички пациенти са имали поне 1 от следните рискови фактори: хипертония, настоящо пушене, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.

Пациентите са лекувани с аторвастатин 10 mg дневно (n=1,428) или плацебо (n=1,410) при медиана на проследяване 3,9 години.

Ефектът на намаляване на абсолютния и относителния риск при употреба на аторвастатин е бил



както следва:

Инцидент	Относително намаление на риска (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска ¹ (%)	Стойност на p
Големи сърдечно-съдови инциденти (фатален и нефатален остър МИ, тих МИ, внезапна смърт вследствие на ИБС, нестабилна стенокардия, САВГ, РТСА, реваскулизация, инсулт)	37%	83 спрямо 127	3,2%	0,0010
МИ (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ)	42%	38 спрямо 64	1,9%	0,0070
Инсулти (фатални и нефатални)	48%	21 спрямо 39	1,3%	0,0163

¹ Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно проследяване от 3,9 години; САВГ - коронарен артериален байпас; ИБС - исхемична болест на сърцето; МИ - миокарден инфаркт; РТСА - перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

Няма доказателство за разлика в ефекта от лечението според пола, възрастта или изходното ниво на LDL-холестерола на пациента. Благоприятна тенденция е наблюдавана по отношение нивото на смъртност (82 смъртни случаи при плацебо групата спрямо 61 в групата на аторвастатин, $p=0,0592$).

Рецидивиращ инсулт

В проучването Предотвратяване на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) (SPARCL) е бил оценен ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо по отношение появата на инсулт при 4 731 пациенти с инсулт или преходна исхемична атака (TIA) в рамките на предходните 6 месеца и без анамнеза за ИБС. Пациентите са 60% мъже, 21-92 години (средна възраст 63 години) и средно изходно ниво на LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Средната стойност на LDL-C е била 73 mg/dl (1,9 mmol/l) по време на лечението с аторвастатин и 129 mg/dl (3,3 mmol/l) по време на лечението с плацебо. Медианата на проследяване е 4,9 години.

Аторвастатин 80 mg е намалил риска от първичната крайна точка фатален и нефатален инсулт с 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72 -1,00; $P=0,05$ или 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; $p=0,03$ след адаптиране на изходните характеристики) в сравнение с плацебо. Общата смъртност е 9,1% (216/2365) при аторвастатин спрямо 8,9% (211/2366) при плацебо.

В post-hoc анализ аторвастатин 80 mg е намалил честотата на исхемичен инсулт (218/2365, 9,2% спрямо 274/2 366, 11,6%, $p=0,01$) и е повишил честотата на хеморагичен инсулт (55/2 365, 2,3% спрямо 33/2 366, 1,4%, $p=0,02$) в сравнение с плацебо.

- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациентите, които са с предшестващ хеморагичен инсулт при включване в проучването (7/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 4,06; CI 0,84-19,57) и рискът от исхемичен инсулт е сходен в двете групи (3/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациенти, които са с предшестващ лакунарен инфаркт при включване в проучването (20/708 при аторвастатин спрямо 4/701



при плацебо; HR 4,99; 95% CI, 1,71–14,6), но рискът от исхемичен инсулт при тези пациенти също е намалял (79/708 при аторвастатин спрямо 102/701 при плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Възможно е крайният риск от инсулт да е повишен при пациентите с предходен лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg на ден.

Общата смъртност е 15,6% (7/45) при лечение с аторвастатин спрямо 10,4% (5/48) при прилагане на плацебо в подгрупата пациенти с предходен хеморагичен инсулт. Общата смъртност е 10,9% (77/708) при аторвастатин спрямо 9,1% (64/701) при плацебо в подгрупата пациенти с предходен лакунарен инфаркт

Педиатрична популация

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при педиатрични пациенти на възраст 6-17 години

Проведено е 8-седмично, отворено изпитване за оценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката и безопасността и поносимостта на аторвастатин при деца и юноши с генетично потвърдена хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходно ниво на LDL-C ≥ 4 mmol/L. Включени са общо 39 деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. В кохорта А са включени 15 деца на възраст от 6 до 12 години и стадий на развитие 1 по Танер. В кохорта В са включени 24 деца на възраст от 10 до 17 години и стадий на развитие ≥ 2 по Танер.

Началната доза аторвастатин е 5 mg дневно под формата на таблетка за дъвчене в кохорта А и 10 mg дневно в таблетна форма в кохорта В. Разрешава се двойно повишаване на дозата аторвастатин, в случай че участник не е постигнал прицелната стойност на LDL-C of $< 3,35$ mmol/L на седмица 4, като аторвастатин е показал добра поносимост.

Средните стойности на LDL-C, TC, VLDL-C, и Apo B са се понижали през Седмица 2 при всички участници. При участниците с удвоена доза е наблюдавано допълнително понижение още на втора седмица, при първата оценка след повишението на дозата. Средното процентно понижение на липидните параметри е сходно при двете кохорти, независимо дали участниците продължават да приемат първоначалната си или удвоена доза. На седмица 8 средният процент на промяна спрямо изходното ниво при LDL-C и TC е съответно приблизително 40% и 30%, при различните дозировки.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при педиатрични пациенти на възраст 10-17 години

В двойнослепо, плацебо-контролирано проучване, последвано от фаза на отворен прием 187 момчета и момичета с менструация на възраст 10-17 години (средна възраст 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ФХ) или тежка хиперхолестеролемия са рандомизирани за прием на аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) за 26 седмици, след което всички са приемали аторвастатин в продължение на 26 седмици. Дозата на аторвастатин (веднъж дневно) е 10 mg през първите 4 седмици, след което е възходящо титрирана до 20 mg, ако нивото на LDL-C е $> 3,36$ mmol/L. Аторвастатин значително понижава плазмените нива на общия холестерол, LDL-C, триглицеридите и аполипопротеин В по време на 26 седмичната двойно-заслепена фаза. Постигната е средна стойност на LDL-C 3,38 mmol/L (обхват: 1,81-6,26 mmol/L) в групата с аторвастатин, в сравнение с 5,91 mmol/L (обхват: 3,93-9,96 mmol/L) в групата на плацебо по време на 26 седмичната двойно-заслепена фаза

В допълнително педиатрично изпитване на аторвастатин спрямо колестипол при пациенти с хиперхолестеролемия на възраст 10-18 години е показано, че аторвастатин (N=25) предизвиква значително намаляване на LDL-C на Седмица 26 ($p < 0.05$) в сравнение с колестипол (N=31).

В проучване с милосърдна цел при пациенти с тежка хиперхолестеролемия (в т.ч. хомозиготна хиперхолестеролемия) са включени 46 педиатрични пациенти, лекувани с аторвастатин, титриран според степента на повлияване (някои участници са приемали 80 mg аторвастатин дневно). Изпитването е продължило 3 години: LDL-холестеролът е понижен с 36%.



Не е установена дългосрочната ефикасност на лечението с аторвастатин при деца върху намаляването на заболяемостта и смъртността при възрастни.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължение за предоставяне на резултати от проучванията с аторвастатин при деца на възраст от 0 до под 6 години, за лечение на хетерозиготна хиперхолестеролемия и при деца на възраст от 0 до под 18 години за лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, комбинирана (смесена) хиперхолестеролемия, първична хиперхолестеролемия, както и за профилактика на сърдечно-съдови инциденти (вж. точка 4.2).

Амлодипин

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони, от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевия йон) и потиска трансмембранното навлизане на калциеви йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовите гладки мускули. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардията не е напълно установен, но амлодипин намалява тоталния исхемичан товар чрез следните две действия:

- Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и така редуцира общото периферно съпротивление (след натоварването), срещу което сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това отбремняване на сърцето намалява енергийната консумация и кислородните нужди на миокарда.
- Механизмът на действие на амлодипин също така вероятно включва дилатация на главните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните области. Тази дилатация повишава доставката на кислород при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

При пациенти с хипертония, приложението еднократно дневно, осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане, както в легнало, така и в изправено положение, за интервал от 24-часа. Поради бавното начало на действие, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

Еднократното дневно приложение на амлодипин при пациенти със стенокардия повишава общото време на физическо натоварване, времето до началото на ангинозен пристъп и времето за депресия на ST-сегмента с 1 mm и намалява както честотата на стенокардните пристъпи, така и приема на таблетки нитроглицерин.

Амлодипин не се свързва с никакви метаболитни нежелани ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за лечение на пациенти с астма, диабет и подагра.

Приложение при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС):

Ефективността на амлодипин за профилактика на клинични инциденти при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) е оценена в независимо, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при 1997 пациенти: Сравнение на амлодипин спрямо еналаприл за ограничаване на появата на тромбоза (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) (CAMELOT). От тези пациенти, 663 са лекувани с амлодипин 5-10 mg, 673 пациенти са лекувани с еналаприл 10-20 mg, а 655 пациенти са лекувани с плацебо, в допълнение към стандартна терапия със статини, бета-блокери, диуретици и аспирин, в продължение на 2 години. Основните резултати за ефикасността от лечението са представени в Таблица 1. Резултатите показват, че лечението с амлодипин е свързано с по-малко хоспитализации за стенокардия и процедури за реваскуларизация при пациенти с ИБС.

Таблица 1. Честота на значимите клинични събития при CAMELOT



	<u>Честота на сърдечно-съдовите събития, брой (%)</u>			<u>Амлодипин срещу плацебо</u>	
Клинични събития	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Относителен риск (95% ДИ)	р - стойност
<u>Първична крайна точка</u> Нежелани сърдечно-съдови събития	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Отделни компоненти</u>					
Коронарна реваascularизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Хоспитализация за стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нефатален МИ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)		0,37
Инсулт или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,73 (0,37-1,46)	0,15
Сърдечно-съдова смърт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	0,50 (0,19-1,32)	0,27
Хоспитализация за ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	2,46 (0,48-12,7)	0,46
Преживян сърдечен арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)		0,04
Новопоявила се периферна съдова болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	0,59 (0,14-2,47)	0,24
				NA	
				2,6 (0,50-13,4)	

Съкращения: ЗСН, застойна сърдечна недостатъчност; ДИ, доверителен интервал; МИ, миокарден инфаркт; ТИА, транзиторни исхемични атаки.

Приложение при пациенти със сърдечна недостатъчност

Хемодинамични изследвания и контролирани клинични проучвания с физическо натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA показват, че амлодипин не води до клинично влошаване, оценено чрез толеранса към физическо натоварване, фракцията на изтласкване на лявата камера и клиничната симптоматика.

Плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE), предназначено за оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и ACE-инхибитори, е показало, че амлодипин не води до повишаване на риска за смъртност или комбинирана смъртност и заболяемост при сърдечна недостатъчност.

В проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA без клинични симптоми или обективни находки за възможна или налична исхемична болест на сърцето, на постоянна терапия с ACE-инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата сърдечно-съдова смъртност. При същата популация, приложението на амлодипин е свързано с увеличена честота на съобщения за белодробен оток.



Профилактично лечение на остър сърдечен пристъп (ALLHAT):

Рандомизирано двойнослепо проучване за заболяемост и смъртност ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) е проведено с цел сравняване на по-новите терапии: амлодипин 2,5-10mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40mg/ден (АСЕинхибитор) с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25mg/ден като лечение от първа линия при пациенти с лека до умерена хипертензия.

Общо 33357 пациенти с хипертензия навъзраст 55 години и повече са били рандомизирани и проследени за средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително предшестващ миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включване в проучването) или доказано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (над 51,5%), захарен диабет тип 2 (36,1%), липопротеини с висока плътност - холестерол <35mg/dl или <0,906 mmol/l (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиографски (20,9%), настоящи пушачи (21,9%).

Първичната крайна точка е била съставен показател от фатален коронарен инцидент или нефатален миокарден инфаркт. Не са наблюдавани значими различия по отношение на първичната крайна точка между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: коефициент на риск 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. При вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна точка) е била статистически значимо по-висока в групата на амлодипин, отколкото в групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $P<0,001$). Въпреки това, не се наблюдават значими различия по отношение на общата смъртност между групата на терапия с амлодипин и тази на терапия с хлорталидон RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Педиатрична популация

При проучване, включващо 268 деца на възраст 6-17 години, предимно с вторична хипертония, сравняването на доза от 2,5 mg и 5,0 mg амлодипин, с плацебо показва, че и двете дози понижават систоличното кръвно налягане значително повече от плацебо. Разликата между двете дози не е статистически значима.

Дългосрочните ефекти на амлодипин върху растежа, пубертета и общото развитие не са проучвани. Дългосрочната ефикасност на амлодипин при терапия в детска възраст и за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност при възрастни, също не е установена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Аторвастатин

Абсорбция

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение; максимална плазмена концентрация (C_{max}) се постига за 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се покачва пропорционално на дозата на аторвастатин. След перорално приложение бионаличността на аторвастатин филмирани таблетки е 95 до 99% в сравнение с тази на пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12% и системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 30%. Ниската системна наличност се отдава на пресистемен клирънс в гастроинтестиналната мукоза и/или на first-pass метаболизъм в черния дроб.

Разпределение

Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 L. Аторвастатин се свързва с плазмените протеини в $\geq 98\%$.



Биотрансформация

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P-450 3A4 до орто- и парахидроксилирани деривати и различни бета-окислителни продукти. Освен другите пътища, тези лекарства се метаболизират допълнително чрез глюкурониране. *In vitro* инхибицирането на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентна на тази от аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се отдава на активните метаболити.

Елиминиране

Аторвастатин се излъчва предимно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда, обаче, че лекарството не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният плазмен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 20 до 30 часа, поради участието на активните метаболити.

Аторвастатин е субстрат на чернодробните транспортери, полипептидите, транспортиращи органични аниони 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксните транспортери на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност 1 (MDR1) и на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин.

Специални популации

Старческа възраст:

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-високи при здрави хора в напреднала възраст, отколкото при млади пациенти, а ефектите по отношение на липидите са сравними с тези при по-млади пациенти.

Педиатрична популация:

В 8-седмично изпитване по скалата на Танер 1 (N=15) и скала на Танер ≥ 2 (N=24) са били включени педиатрични пациенти (възраст 6-17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходно ниво LDL-C ≥ 4 mmol/L, лекувани съответно с 5 или 10 mg чупещи се или 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Телесното тегло е било единствената значима коварианта в популацията на аторвастатин PK модела. Видимият перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични субекти изглежда сходен с този при възрастни, когато се отчита алометрично чрез телесното тегло. Наблюдава се значително намаление на LDL-C и TC под влиянието на аторвастатин и o-hydroxy аторвастатин.

Пол:

Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити при жените се различават от тези при мъжете (жени: приблизително с 20% по-високи за C_{max} и с около 10% по-ниски за AUC). Тези разлики нямат клинично значение и няма клинично значими разлики между ефектите по отношение на липидите при мъже и жени.

Бъбречно нарушение:

Бъбречните заболявания нямат влияние върху плазмените концентрации или върху липидните ефекти на аторвастатин и неговите активни метаболити

Чернодробно нарушение:

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са значително по-високи (приблизително 16 пъти за C_{max} и 11 пъти за AUC) при пациенти с хронична алкохолна чернодробна болест (Child-Pugh B).

SLOC1B1 полиморфизъм:



Чернодробното захващане на всички HMG-CoA-редуктазни инхибитори, включително аторвастатин, се извършва посредством OATP1B1 транспортен протеин. При пациенти със SLCO1B1 полиморфизъм има риск от повишена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизмът при гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) е свързан с 2,4 пъти по-висока системна наличност на аторвастатин (AUC) в сравнение с индивиди без този генотипен вариант (c.521TT). При тези пациенти е възможно също генетично да е нарушено чернодробното захващане на аторвастатин. Възможните последствия върху ефикасността са неизвестни.

Амлодипин

Абсорбция

След перорално приложение на терапевтична доза амлодипин, максималните концентрации в плазмата се достигат за 6-12 часа. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение

Обема на разпределение е приблизително 21 l/kg. Приблизително 97,5% от циркулиращото лекарство се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация/елиминиране

Крайният плазмен полуживот е около 35-50 часа и се достига при еднократно дневно приложение. Амлодипин се метаболизира в значителна степен от черния дроб до неактивни метаболити, като в урината се екскретират 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите.

Специални популации

Старческа възраст:

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации е сходно при индивиди в старческа възраст и по-млади индивиди.

При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин е с тенденция към намаляване, която води до увеличаване на AUC и на елиминационния полуживот. Нарастването на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за съответната възрастова група.

Педиатрична популация

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония на възраст от 1 до 17 години (34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациенти на възраст от 13 до 17 години), получаващи амлодипин в дози между 1,25 mg и 20 mg, приемани еднократно или двукратно дневно. При децата от 6 до 12 години и при юношите от 13 до 17 години, типичният перорален клирънс (CL/F) е бил съответно 22,5 и 27,4 l/час при момчета и 16,4 и 21,3 l/час при момичета. Наблюдавана е голяма вариабилност на експозицията между индивидите. Съобщените данни при деца под 6 години са ограничени.

Чернодробно нарушение:

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин, с последващо покачване на AUC с приблизително 40-60%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин



Аторвастатин не е показал мутагенен или кластогенен потенциал в батерия от 4 *in vitro* тестове и в един анализ *in vivo*. Аторвастатин не е канцерогенен за плъхове, но при прилагане на високи дози при мишки (довели до 6-11 пъти по-високи стойности на AUC (0 до 24 часа) в сравнение с тези при хора, приемали най-високата препоръчителна доза) са се появили случаи на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските животни. Има данни от проучвания при животни, че HMG-CoA-редуктазните инхибитори може да влияят върху развитието на ембрионите и фетусите. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин няма ефект върху фертилитета и не е тератогенен, но при токсични за майката дози, при плъхове и зайци е наблюдавана фетална токсичност. Развитието на поколението при плъхове е забавено и постнаталното оцеляване намалено при експозиция на майката на високи дози аторвастатин. При плъхове има доказателство за преминаване на лекарството през плацентата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин са близки до тези в млякото. Не е известно дали аторвастатин и неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитет

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени стойности на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон в плазмата, както и понижени плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиевы клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в храната, в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки -близка до, а при плъхове –два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина

Микрокристална целулоза (тип 1)

Микрокристална целулоза (тип 2)

Магнезиев карбонат, тежък

Натриев лаурилсулфат

Хидроксипропилцелулоза

Кроскармелоза натрий

Манитол

Магнезиев оксид



Колоиден, безводен силициев диоксид,
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Флодил 5 mg/10 mg:

синя обвивка, съставена от:
поливинилов алкохол
титанов диоксид (E171)
макрогол
талк
индиго кармин (E132)

Флодил 10 mg/10 mg and 5 mg/20 mg:

бяла обвивка, съставена от:
поливинилов алкохол
титанов диоксид (E171)
макрогол
талк

Флодил 10 mg/20 mg:

жълта обвивка, съставена от:
поливинилов алкохол
титанов диоксид (E171)
макрогол
талк
жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

24 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от от алуминий//ОРА/алуминий/PVC фолио, опаковани в картонени опаковки
съдържащи 30 филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки може да са пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърля в
съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Флодил 5 mg/10 mg: 20170153
Флодил 10 mg/10 mg: 20170154
Флодил 5 mg/20 mg: 20170155
Флодил 10 mg/20 mg: 20170156

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 май 2017
Дата на последно подновяване: 05 януари 2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2026

