

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ДУПЛЕКОР®  
(DUPLECOR®)

## **Склад:**

*діючі речовини:* аторвастатин (у вигляді аторвастатину L-лізину) та амлодипін (у вигляді амлодипіну бесилату);

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою містить:

10 мг аторвастатину та 5 мг амлодипіну, або

10 мг аторвастатину та 10 мг амлодипіну, або

20 мг аторвастатину та 5 мг амлодипіну, або

20 мг аторвастатину та 10 мг амлодипіну;

*допоміжні речовини:*

ядро: кальцію карбонат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза, кальцію оксид, натрію крохмальгліколят (тип А), гідроксипропілцелюлоза, полісорбат 80, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка: опадрі II білий, спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол 4000, тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Гіполідемічні засоби, комбінації. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, комбінації (аторвастатин і амлодипін). Код АТС С10В Х03.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Для запобігання серцево-судинним порушенням у пацієнтів з гіпертензією з трьома супутніми факторами серцево-судинного ризику: з рівнями холестерину від нормальних до помірно підвищених, без клінічних проявів ішемічної хвороби серця, коли згідно з чинними вказівками щодо лікування вважається відповідним комбіноване застосування амлодипіну та низької дози аторвастатину.

У випадку неефективності дієти та інших нефармакологічних заходів.

### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до діючих речовин, дигідропіридинів або статинів, або до будь-якої з допоміжних речовин;
- тяжка артеріальна гіпотензія;
- шоківий стан (включаючи кардіогенний шок);
- абструпція шляхів відтоку лівого шлуночка (наприклад аортальний стеноз високого ступеня);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда;
- захворювання печінки в гострій формі або стійкі підвищення трансаміназ незрозумілої етіології, що перевищують верхню границю норми в 3 рази;
- комбінації з ітраконазолом, кетоназолом та телітроміцином;
- нестабільна стенокардія, а також перші 8 діб після інфаркту міокарда.

Не можна застосовувати вагітним жінкам; жінкам, які планують вагітність, або жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні контрацептивні засоби.

### **Спосіб застосування та дози.**

Застосовувати *Дуплекор*® для первинного лікування не рекомендується. Дозування препарату *Дуплекор*® необхідно визначати шляхом титрування дози окремих компонентів, ґрунтуючись на даних про дозування і методи введення амлодипіну та аторвастатину.

Відповідно до результатів титрування, дозою, що рекомендується, є 1 таблетка *Дуплекору*® 10 мг/

5 мг, 1 таблетка *Дуплекору*® 10 мг/10 мг, 1 таблетка *Дуплекору*® 20 мг/5 мг або 1 таблетка *Дуплекору*® 20 мг/10 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 1 таблетку *Дуплекору*® 20 мг/10 мг 1 раз на добу. Лікарський засіб *Дуплекор*® можна приймати в будь-який час доби і незалежно від прийому їжі. *Дуплекор*® можна застосовувати як окремо, так і в комбінації з гіпотензивними засобами, але його не можна застосовувати з іншим блокатором кальцієвих каналів або з іншим статином.

#### *Пацієнти літнього віку*

Пацієнтам літнього віку коригування дози лікарського засобу *Дуплекор*® не потрібне.

#### *Пацієнти з печінковою недостатністю*

*Дуплекор*® протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки в гострій формі або незрозумілим стійким підвищенням активності трансаміназ у сироватці крові, що перевищує верхню границю норми в 3 рази.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

Кореляції між змінами концентрації амлодипіну в плазмі крові і рівнем ниркової недостатності не відмічено, при цьому захворювання нирок не впливає ні на концентрацію амлодипіну в плазмі, ні на його вплив на ліпіди. Захворювання нирок не впливають на концентрацію аторвастатину або зниження рівня ЛПНЩ в плазмі крові, тому корекція дози не потрібна.

#### *Однчасна гіполіпідемічна терапія*

*Дуплекор*® можна використовувати з секвестрантами жовчних кислот. Необхідно уникати комбінації *Дуплекору*® з фібратами (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Дозування для пацієнтів, які приймають циклоспори́н, тира́навір або ритонаві́р, талапреві́р*

При одночасному застосуванні з циклоспорином, талапревіром (тиранавір або ритонавір) доза аторвастатину не повинна перевищувати 10 мг (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### ***Побічні реакції.***

Небажані явища, які можуть спостерігатися при прийомі аторвастатину або амлодипіну окремо, можна розглядати як потенційні побічні ефекти при прийомі препарату *Дуплекор*®.

Небажані явища, наведені нижче у таблиці, де небажані явища розбиті на групи відповідно до класу систем органів.

<b>Клас систем органів за MedDRA</b>	<b>Побічні реакції Аторвастатину</b>	<b>Побічні реакції Амлодипіну</b>
Інфекції та інвазії	Назофарингіт	
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Тромбоцитопенія	Тромбоцитопенія, лейкопенія
Порушення з боку імунної системи	Алергічні реакції Анафілактична реакція	Гіперчутливість
Порушення обміну речовин та харчування	Гіперглікемія Гіпоглікемія, анорексія	Гіперглікемія
Психічні розлади	Безсоння, нічні кошмари Депресія	Безсоння, зміни настрою (включаючи тривожний розлад), депресія Сплутаність свідомості
Порушення з боку нервової системи	Головний біль Запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, втрата пам'яті, забудькуватість, розлади пам'яті, сплутаність свідомості Периферична нейропатія	Сонливість, запаморочення, головний біль (особливо на початку лікування) Непритомність, тремор, дисгевзія, гіпестезія, парестезія М'язовий гіпертонус, периферична нейропатія Екстрапірамідний синдром

Клас систем органів за MedDRA	Побічні реакції Аторвастатину	Побічні реакції Амлодипіну
Порушення з боку органів зору  Порушення з боку органів слуху та рівноваги	Нечіткість зору Порушення зору (включаючи диплопію) Дзвін у вухах Втрата слуху	Порушення зору (включаючи диплопію)  Дзвін у вухах
Порушення з боку серця		Прискорене серцебиття Біль при стенокардії, інфаркт міокарда, аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію та фібриляцію передсердь), пальпітація
Порушення з боку судинної системи		Гіперемія Артеріальна гіпотензія Васкуліт
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки і середостіння	Фаринголарингеальний біль, носова кровотеча Інтерстиціальне захворювання легенів, особливо при тривалому лікуванні	Задишка, риніт Кашель
Порушення з боку травної системи	Діарея, запор, метеоризм, нудота, диспепсія Бльовання, дискомфорт в животі, болі в животі, відрижка, панкреатит	Біль в ділянці живота, нудота Бльовання, диспепсія, зміна функції кишечника (включаючи діарею і запор), сухість слизової оболонки ротової порожнини Панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Гепатит Холестаз Печінкова недостатність	Гепатит, жовтяниця
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Кропив'янка, алопеція, шкіряне висипання, свербіж  Ангіоневротичний набряк, бульозний висип (включаючи ексудативну мультиформну еритему, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз)	Алопеція, пурпура, зникнення пігментації шкіри, гіпергідроз, свербіж, висипання, екзантема Ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, мультиформна еритема, кропив'янка, ексфолювативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряки суглобів, біль у спині Біль у шії, стомлюваність м'язів Міопатія, міозит, тендинопатія, іноді ускладнені розривом сухожилля, імунна опосередкована некротична міопатія, рабдоміоліз	Набряк гомілковостопних суглобів Артралгія, міалгія, м'язові спазми, біль у попереку

<b>Клас систем органів заMedDRA</b>	<b>Побічні реакції Аторвастатину</b>	<b>Побічні реакції Амлодипіну</b>
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Імпотенція Гінекомастія	Порушення сечовипускання, нічна поліурія, полакіурія Еректильна дисфункція, гінекомастія
Системні порушення і ускладнення в місці введення	Стомлюваність, біль у грудях Набряк Нездужання, астенія, периферичний набряк, гіпертермія	Набряк, стомлюваність Біль у грудях, астенія, біль, загальне нездужання
Лабораторні дослідження	Відхилення від норми показників функції печінки*, підвищення активності креатин-фосфокінази в крові** Збільшення маси тіла Наявність лейкоцитів в сечі	Збільшення маси тіла, зменшення маси тіла Підвищення активності печінкових ферментів***

\* При призначенні деяких статинів повідомлялося про випадки цукрового діабету: частота буде залежати від наявності або відсутності факторів ризику (глюкоза в крові натще  $\geq 5,6$  ммоль/л, індекс маси тіла  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищення рівня тригліцеридів, гіпертонія в анамнезі).

### **Передозування.**

Про випадки передозування не повідомлялося.

#### *Амлодипін*

**Симптоми.** Наявні дані свідчать про те, що передозування дуже великими дозами може спричинити надмірне розширення периферичних судин та існує ймовірність виникнення рефлекторної тахікардії. Відмічалось виникнення тривалої системної гіпотензії, що могла призвести до шоку з подальшим летальним наслідком.

**Лікування.** Лікування клінічно значимої артеріальної гіпотензії, що розвинулася внаслідок передозування амлодипіну, вимагає вжиття активних заходів з підтримки серцево-судинної діяльності, що включають постійний контроль дихання та роботи серця, контроль об'єму циркулюючої крові і об'єму сечі; при цьому необхідно укласти пацієнта в горизонтальне положення з підняттям нижніх кінцівок. Для відновлення судинного тонуусу і нормалізації артеріального тиску показано введення судинозвужувального засобу за умови відсутності протипоказань до його застосування. Для усунення блокади кальцієвих каналів показано внутрішньовенне введення глюконату кальцію.

Оскільки амлодипін активно зв'язується з білками плазми, діаліз буде неефективним.

#### *Аторвастатин*

Специфічного лікування при передозуванні аторвастатином немає. У разі передозування показане симптоматичне лікування і вжиття підтримуючих заходів залежно від конкретного випадку. Необхідне проведення функціональних печінкових проб і контроль активності КК. Враховуючи, що аторвастатин активно зв'язується з білками плазми, значного прискорення кліренсу аторвастатину в результаті гемодіалізу не очікується.

### **Застосування в період вагітності або годування груддю.**

*Дуплекор®* протипоказаний в період вагітності та годування груддю.

#### *Жінки репродуктивного віку*

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати необхідні заходи контрацепції в період лікування препаратом.

#### *Вагітність*

Безпека аторвастатину та амлодипіну для вагітних жінок не встановлена.

Аторвастатин протипоказаний під час вагітності та жінкам, які можуть завагітніти.

Статини можуть завдавати шкоди плоду при застосуванні вагітним жінкам, *Дуплекор*® можна застосовувати жінкам репродуктивного віку, тільки якщо дуже мало ймовірно, що такі пацієнтки завагітніють та вони були проінформовані про потенційні фактори ризику. Якщо жінка завагітніла у період лікування препаратом *Дуплекор*®, слід негайно припинити прийом препарату та повторно проконсультувати пацієнтку стосовно потенційних факторів ризику для плода та відсутності відомої клінічної користі від продовження прийому препарату у період вагітності.

При нормальному протіканні вагітності рівні сироваткового холестерину та тригліцеридів підвищуються. Прийом гіполіпідемічних лікарських засобів у період вагітності не матиме корисного ефекту, оскільки холестерин та його похідні необхідні для нормального розвитку плода. Атеросклероз – це хронічний процес, а, отже, перерва у прийомі гіполіпідемічних препаратів у період вагітності не повинна мати значного впливу на результати довгострокового лікування первинної гіперхолестеринемії.

#### *Період годування груддю*

Невідомо, чи проникають амлодипін, аторвастатин та їх метаболіти в грудне молоко у людини. Невелика кількість інших статинів, як відомо, виділяється в грудне молоко і так як вони можуть потенційно викликати серйозні негативні наслідки в немовлят на грудному вигодовуванні, жінки, що вимагають лікування з *Duplescor*® не повинні годувати своїх дітей грудьми з грудним молоком (дивіться розділ «Протипоказання»).

#### *Діти.*

Оскільки недостатньо даних про безпеку та ефективність лікарського засобу *Дуплекор*®, пацієнтам дитячого віку не рекомендується, приймати цей препарат.

#### *Особливості застосування.*

##### *Серцева недостатність.*

Пацієнтам із серцевою недостатністю слід призначати з обережністю. Є дані, що у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю (клас III і IV згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) частота виникнення набряку легенів у пацієнтів, яких лікували амлодипіном, була вищою, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Блокатори кальцієвих каналів, у тому числі амлодипін, слід застосовувати з обережністю пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик виникнення майбутніх серцево-судинних ускладнень та смертності.

##### *Вплив на функцію печінки*

Перед початком лікування аторвастатином та періодично після початку необхідно проводити проби функції печінки. Пацієнтам, у яких в процесі лікування препаратом *Дуплекор*® розвинулися ознаки або симптоми, що підтверджують ушкодження печінки, необхідно провести проби функції печінки. Пацієнти, у яких було відзначено підвищення активності трансамінази, повинні перебувати під пильним спостереженням до моменту нормалізації показників. Якщо активність аланін-або аспартат-амінотрансферази перевищує верхню межу норми (ВМН) в 3 рази, прийом препарату слід припинити. Амлодипін метаболізується в печінці. У пацієнтів з порушеною функцією печінки період напіввиведення амлодипіну подовжений і вищий, рекомендації щодо дозування не досліджувалися, що також підтверджує, що призначати *Дуплекор*® таким пацієнтам потрібно з особливою обережністю.

Пацієнти, які вживали великі кількості алкоголю і/або мають в анамнезі захворювання печінки повинні приймати *Дуплекор*® з обережністю.

##### *Дослідження профілактики інсульту за допомогою агресивної терапії, спрямованої на зниження рівня холестерину (SPARCL)*

Вторинний аналіз підтипів інсульту у пацієнтів без коронарної хвороби серця (КБС), які нещодавно перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), показав, що у пацієнтів, які почали терапію аторвастатином в дозі 80 мг, частота геморагічних інсультів була вищою порівнянно з такою у пацієнтів, які отримували плацебо. Ризик був помітно вищим у пацієнтів, які перенесли геморагічний інсульт або лакунарний інфаркт до початку участі в дослідженні. У пацієнтів з перенесеним геморагічним інсультом або лакунарним інфарктом співвідношення ризиків і користі лікування аторвастатином 80 мг залишається невизначеним, тому перед початком лікування слід з особливою ретельністю враховувати потенційний ризик геморагічного інсульту.

##### *Вплив на скелетні м'язи*

Подібно до інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, аторвастатин у поодиноких випадках може впливати на скелетні м'язи, призводячи до розвитку міалгії, міозиту та міопатії, які можуть прогресувати в рабдоміоліз – стан, що потенційно загрожує життю і характеризується значним підвищенням активності креатинкінази (КК) (більш ніж у 10 разів перевищує ВМН), міоглобінемією і міоглобінурією, які в кінцевому підсумку можуть призвести до ниркової недостатності.

#### *Перед початком лікування*

*Дуплекор®*, а також аторвастатин як монотерапію слід призначати з обережністю пацієнтам, схильним до розвитку рабдоміолізу. Перед початком лікування статинами в зазначених нижче випадках необхідне вимірювання активності КК:

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- спадкові захворювання м'язів в особистому або сімейному анамнезі;
- токсичні явища з боку м'язів в анамнезі при застосуванні статинів або фібратів;
- захворювання печінки в анамнезі і/або зловживання алкоголем;
- у пацієнтів літнього віку (більше 70 років) необхідність проведення даного аналізу залежить від наявності інших факторів ризику рабдоміолізу;
- можливе збільшення плазмових концентрацій препарату, наприклад, у випадку лікарських взаємодій і в особливих популяціях пацієнтів, включаючи субпопуляції пацієнтів з певними генетичними особливостями.

У зазначених вище випадках пов'язані з лікуванням ризику слід зіставляти з можливою користю; крім того, рекомендовано проведення клінічного моніторингу. Лікування не слід починати в тому випадку, якщо рівень КК у вихідний момент значно перевищує нормальні значення (більш ніж у 5 разів перевищує ВМН).

#### *Вимірювання рівня креатинкінази*

Активність креатинкінази (КК) не слід вимірювати після інтенсивного фізичного навантаження або при наявності будь-якої іншої ймовірної причини підвищення даного показника, оскільки це утруднить інтерпретацію результатів вимірювання. У випадку значно підвищеної активності КК у вихідний момент (>5 разів вище ВМН) даний результат необхідно підтвердити ще одним аналізом, виконаним повторно через 5-7 днів.

#### *У період лікування*

- Пацієнти повинні знати, що їм слід негайно повідомляти лікаря про всі випадки виникнення м'язового болю, слабкості або спазмів, особливо таких, що супроводжуються нездужанням або жаром.
- У випадку розвитку у пацієнта даних симптомів в період лікування *Дуплекором®* необхідно вимірювати активність КК. Якщо цей показник буде значно перевищувати нормальні значення (> 5 разів вище ВМН), лікування слід припинити.
- У випадку, якщо м'язові симптоми значно виражені і є джерелом щоденного дискомфорту, а також якщо активність КК перевищує ВМН у 5 і більше разів, то слід розглянути необхідність припинення лікування *Дуплекором®*.
- У разі зникнення симптомів і нормалізації активності КК можна розглядати питання про поновлення лікування *Дуплекором®* з мінімальної дози і за умови постійного клінічного моніторингу.
- Лікування аторвастатином потрібно припинити у разі клінічно значимого підвищення активності КК (до значень, що більш ніж у 10 разів перевищують ВМН) або в разі виявлення рабдоміолізу або підозри на нього.

#### *Супутнє лікування іншими лікарськими засобами*

Ризик рабдоміолізу збільшується в разі застосування аторвастатину одночасно з певними лікарськими препаратами, які можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі, наприклад з потужними інгібіторами системи цитохрому СYP3A4 або транспортних білків (циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, позаконазол та інгібітори протеази ВІЛ, включаючи ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір тощо). Ризик міопатії може бути також підвищений при супутньому застосуванні гемфіброзилу та інших похідних фіброевої кислоти, боцепревіру, еритроміцину, ніацину і езетимібу. Замість вищезазначених лікарських засобів слід призначати альтернативні (що не проявляють взаємодії) препарати. Повідомлялося про поодинокі випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (NMN) під час або після лікування статинами, в тому числі

аторвастатином. Імуноопосередкована некротизуюча міопатія має такі клінічні характеристики: слабкість проксимальних м'язів та підвищений рівень креатинкінази у сироватці, які зберігаються навіть після припинення лікування статинами.

При необхідності одночасного застосування даних лікарських засобів і аторвастатину слід ретельно оцінювати користь і ризик такого лікування. У тих випадках, коли пацієнти приймають лікарські засоби, що підвищують концентрацію аторвастатину в плазмі, рекомендується призначити більш низьку максимальну дозу аторвастатину.

Аторвастатин не рекомендується застосовувати одночасно з фузидовою кислотою, тому терапію аторвастатином рекомендується переривати на період лікування фузидовою кислотою.

#### *Інтерстиціальне захворювання легенів*

У виняткових випадках при прийомі деяких статинів, особливо у разі тривалого лікування, спостерігались випадки інтерстиціального захворювання легенів. Симптоми можуть виражатися задишкою, непродуктивним кашлем і погіршенням загального стану здоров'я (втому, зниженням маси тіла і гарячкою). У разі підозри на розвиток у пацієнта інтерстиціального захворювання легенів, лікування статинами слід припинити.

#### *Цукровий діабет.*

Деякі дані свідчать про те, що статини як клас підвищують рівень глюкози крові і у деяких пацієнтів з високим ризиком виникнення діабету можуть викликати такий рівень гіперглікемії, при якому доречним є відповідне лікування діабету. Однак цей ризик переважається зниженням судинного ризику внаслідок застосування статинів і тому не є підставою для припинення лікування статинами. Згідно з державними стандартами потрібно проводити клінічний та біохімічний моніторинг пацієнтів групи ризику (рівень глюкози натще від 5,6 до 6,9 моль/л, індекс маси тіла > 30 км<sup>2</sup>, підвищений рівень тригліцеридів, гіпертензія).

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Досліджень впливу препарату на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами не проводилось. Амлодипін може виявляти незначний або помірно виражений вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами. Якщо при прийомі амлодипіну, спостерігається запаморочення, головний біль, стомлюваність або нудота, то можливе зниження швидкості психомоторних реакцій у пацієнтів, що необхідно враховувати при керуванні автомобілем та при роботі з механізмами

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

##### Взаємодії, пов'язані з комбінованим препаратом

Дані щодо дослідження взаємодії лікарських препаратів, яке включало прийом 10 мг амлодипіну та 80 мг аторвастатину здоровими добровольцями, свідчать, що фармакокінетика амлодипіну не змінюється, коли ці препарати приймають сумісно. Не було продемонстровано жодного впливу амлодипіну на C<sub>max</sub> аторвастатину, але AUC аторвастатину у присутності амлодипіну зростала на 18 % (D<sub>90%</sub> [109-127 %]).

Дослідження лікарської взаємодії *Дуплекору*®, з іншими препаратами не проводилися, хоча були проведені дослідження з окремо взятими амлодипіновим та аторвастатиновим компонентами, як описано нижче.

##### Взаємодії, пов'язані з амлодипіном Несумісні (нерекомендовні) комбінації

*Дантролен (інфузія)*: після введення верапамілу та дантролену внутрішньовенно у тварин спостерігалась летальна шлуночкова фібриляція та серцево-судинна недостатність у поєднанні з гіперкаліємією. Через ризик гіперкаліємії у пацієнтів зі схильністю до злоякісної гіпертермії та під час лікування злоякісної гіпертермії рекомендується уникати одночасного застосування блокаторів кальцієвих каналів, наприклад амлодипіну.

В результаті екстраполяції зроблено висновок, що слід уникати комбінації амлодипіну і дантролену (див. розділ «Особливості застосування»).

##### Комбінації, що потребують обережності

*Баклофен*: посилення антигіпертензивної дії. За необхідності - моніторинг артеріального тиску та корекція дози антигіпертензивного препарату.

*Інгібітори СYP3A4*: одночасне застосування амлодипіну із сильними або помірними інгібіторами СYP3A4 (інгібітори протеази, антимикотики групи азолів, такі макроліди, як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може спричинити значне збільшення дії амлодипіну.

Клінічний зсув цих змін фармакокінетики може бути більш вираженим у літніх пацієнтів. Тому може виникнути необхідність клінічного моніторингу та корекції дози.

*Індуктори СУР3А4:* немає даних про вплив індукторів СУР3А4 на амлодипін.

Одночасне застосування індукторів СУР3А4 (таких як рифампіцин, звіробій продріявлений) може викликати знижену концентрацію амлодипіну в плазмі. Амлодипін слід застосовувати з обережністю з індукторами СУР3А4.

Не рекомендується застосовувати амлодипін разом з грейпфрутом або грейпфрутовим соком, оскільки у деяких пацієнтів може зростати його біодоступність, що призведе до збільшення гіпотензивного ефекту.

#### Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби

Гіпотензивний ефект амлодипіну посилює дію інших лікарських засобів з антигіпертензивними властивостями.

Під час клінічних досліджень взаємодії лікарських засобів амлодипін не показав впливу на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину, варфарну або циклоспорину.

#### Комбінації, які слід враховувати

*Альфа-1 блокатори в урології* (празозин, альфузозин, доксазозин, тамзулозин, теразозин): підвищення гіпотензивної дії. Ризик тяжкої ортостатичної гіпотензії.

*Аміфостин:* підвищення гіпотензивної дії через додаткові побічні ефекти.

*Іміпрамінові антидепресанти, нейролептики:* підвищення антигіпертензивної дії та ризик ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).

*Бета-блокатори при серцевій недостатності* (бісопролол, карведілол, метопролол): у пацієнтів з латентною або неконтрольованою серцевою недостатністю ризик гіпотензії і серцевої недостатності (*in vitro*): негативний інотропний ефект дигідропіридинів, що змінюється залежно від препаратів, які можуть збільшувати негативний інотропний ефект бета-блокаторів). Лікування бета-блокаторами може мінімізувати рефлекторну симпатичну реакцію, яка приводиться в дію при надмірній гемодинамічній реперкусії.

*Кортикостероїди, тетракозактид:* зниження антигіпертензивної дії (ефект кортикостероїдів щодо затримання води та натрію).

*Інші протигіпертензивні засоби:* одночасне застосування амлодипіну з іншим антигіпертензивним препаратом (бета-блокатором, блокатором ангіотензину II, діуретиком, інгібітором АПФ) може підвищити гіпотензивний ефект амлодипіну.

*Лікування тринітратами, нітратами або іншими судинорозширювальними засобами* потребує уважного розгляду.

*Силденафіл:* одноразова доза 100 мг силденафілу при гіпертонічній хворобі не мала впливу на фармакокінетичні параметри амлодипіну. Коли амлодипін і силденафіл застосовували у комбінації, кожен з препаратів мав свій незалежний гіпотензивний ефект.

Дослідження взаємодії лікарських засобів також показали, що циметидин, аторвастатин, солі алюмінію /магнію і дигоксин не впливають на фармакокінетику амлодипіну.

#### Вплив лікарських засобів, що вводяться разом з аторвастатином

Аторвастатин метаболізується за допомогою цитохрому Р450 3А4 (СУР3А4) і є субстратом для транспортних протеїнів, наприклад транспортера печінкового поглинання ОАТР1В1. Одночасне застосування лікарських засобів, що є інгібіторами СУР3А4, або транспортних протеїнів може призвести до підвищення концентрації аторвастатину в плазмі і збільшення ризику міопатії. Ризик може також збільшуватися при одночасному введенні аторвастатину з іншими лікарськими засобами, які мають потенціал щодо спричинення міопатії, такими як похідні фібринової кислоти та езетиміб (див. розділ « Особливості застосування »).

#### *Інгібітори СУР3А4*

Сильні інгібітори СУР3А4 призводять до значно збільшеної концентрації аторвастатину в плазмі (див. таблицю 1 і конкретну інформацію нижче). Якщо можливо, слід уникати одночасного призначення сильних інгібіторів СУР3А4 (наприклад циклоспорину, телітроміцину, кларитроміцину, делавірдину, стирипентолу, кетоконазолу, воріконазолу, ітраконазолу, позаконазолу та інгібіторів протеази ВІЛ, включаючи ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір тощо). Коли неможливо уникнути одночасного призначення цих лікарських засобів з аторвастатином, слід розглянути зниження початкової і максимальної дози аторвастатину, а також рекомендується відповідний клінічний моніторинг (див. таблицю 1).

*Помірні інгібітори СУР3А4* (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флуконазол): можуть збільшувати концентрацію аторвастатину в плазмі (див. таблицю 1). При комбінованому застосуванні еритроміцину зі статинами спостерігався підвищений ризик міопатії. Дослідження взаємодії лікарських засобів, що оцінюють вплив аміодарону або верапамілу на аторвастатин, не проводились. Як аміодарон, так і верапаміл інгібують дію СУР3А4 і їхнє одночасне призначення з аторвастатином може призвести до



збільшення впливу аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні з помірними інгібіторами СУРЗА4 потрібно розглянути зменшення максимальної дози аторвастатину та рекомендується відповідний клінічний моніторинг. Належний клінічний моніторинг рекомендовано після початку або після корекції дози інгібітору.

#### *Індуктори СУРЗА4*

Одночасне призначення аторвастатину з індукторами цитохрому Р450 3А (такими як ефавіренц, рифампін, звіробій продірявлений) може призводити до зниження концентрації аторвастатину в плазмі. Через подвійний механізм взаємодії рифампіну (індукція цитохрому Р450 3А та інгібування транспортера печінкового поглинання ОАТР1В1) рекомендовано вводити аторвастатин одночасно з рифампіцином, оскільки відкладене введення аторвастатину після введення рифампіну було пов'язане зі значним зниженням концентрації аторвастатину в плазмі. Однак вплив рифампіну на аторвастатин в гепатоцитах невідомий, і якщо неможливо уникнути одночасного призначення, слід ретельно спостерігати за ефективністю препарату у таких пацієнтів.

#### *Інгібітори транспортного протеїну*

Інгібітори транспортних протеїнів (наприклад циклоспорин) можуть посилювати системний вплив аторвастатину (див. таблицю 1). Вплив інгібування транспортерів печінкового поглинання на концентрацію аторвастатину в гепатоцитах невідомий. Якщо неможливо уникнути одночасного призначення, рекомендується зниження дози і клінічний моніторинг ефективності (див. таблицю 1).

#### *Гемфіброзил /похідні фібринової кислоти*

Застосування фібратів у монотерапії іноді пов'язано з розвитком явищ з боку м'язової системи, включаючи рабдоміоліз. Ризик розвитку цих явищ може зростати при одночасному призначенні похідних фібринової кислоти і аторвастатину. Якщо неможливо уникнути одночасного призначення, слід використовувати найменшу дозу аторвастатину для досягнення терапевтичної мети і треба проводити належний моніторинг стану пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Езетиміб*

Застосування езетимібу як монотерапії іноді пов'язано з розвитком явищ з боку м'язової системи, включаючи рабдоміоліз. Тому ризик розвитку цих явищ може зростати при одночасному призначенні езетимібу і аторвастатину.

Рекомендовано проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.

#### *Холестіпол*

При одночасному застосуванні холестіполу з аторвастатином рівень концентрації аторвастатину в плазмі та його активних метаболітів був нижче (приблизно на 25%). Однак вплив на ліпіди був більшим при одночасному застосуванні аторвастатину і холестіполу порівняно з таким при монотерапії кожним з цих препаратів.

#### *Фусидова кислота*

Дослідження взаємодії аторвастатину з фусидовою кислотою не проводились. У післяреєстраційних дослідженнях при одночасному застосуванні аторвастатину з фусидовою кислотою повідомлялось про розвиток явищ з боку м'язової системи, в тому числі рабдоміолізу, так само, як і з іншими статинами. Механізм цієї взаємодії невідомий. Необхідно проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів і тимчасово припинити прийом аторвастатину.

#### Вплив аторвастатину на лікарські засоби, що вводяться одночасно

##### *Дигоксин*

При одночасному застосуванні багаторазових доз дигоксину та 10 мг аторвастатину стійка концентрація дигоксину дещо збільшувалася. Необхідно проводити належний моніторинг стану пацієнтів, які приймають дигоксин.

##### *Пероральні контрацептиви*

Одночасне застосування аторвастатину з пероральними контрацептивами викликало збільшення концентрації норетиндрону та етинілестрадіолу в плазмі.

##### *Варфарин*

Під час клінічного дослідження пацієнтів, які приймають тривалу терапію варфарином, щоденне застосування 80 мг аторвастатину одночасно з варфарином викликало незначне (1,7 секунди) зменшення протромбінового часу протягом перших 4 діб введення, яке повернулось до норми протягом 15 діб лікування аторвастатином. Незважаючи на дуже рідкі повідомлення про випадки клінічно значущої взаємодії з антикоагулянтами, щоб впевнитись у відсутності значних змін протромбінового часу у пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти, потрібно визначати протромбіновий час до початку і доволі часто після початку лікування аторвастатином. Після підтвердження досягнення стабільного протромбінового часу його можна перевіряти зі звичайно рекомендованими інтервалами для пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти. Якщо змінюється доза аторвастатину або припиняється його

приймання, має бути повторена така сама процедура. Лікування аторвастатином не пов'язане з кровотечею або зі змінами протромбінового часу у пацієнтів, якіне приймають антикоагулянти.

Таблиця 1.

Вплив одночасного застосування лікарських засобів на фармакокінетику аторвастатину

Лікарські засоби, що застосовуються одночасно, і режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Зміна площі під кривою*	Клінічні рекомендації
Типранавір 500 мг два рази на добу/ритонавір 200 мг два рази на добу протягом 8 днів (з 14 до 21 дня)	40 мг в 1 день, 10 мг на 20 день	↑ 9,4 раза	Коли одночасне застосування з аторвастатином необхідне, не перевищувати 10 мг на добу. Рекомендовано клінічний моніторинг цих пацієнтів.
Циклоспорин 5,2 мг/кг на добу, стабільна доза	10 мг один раз на добу протягом 28 днів	↑ 8,7 раза	
Лопінавір 400 мг два рази на добу/ритонавір 100 мг два рази на добу протягом 14 днів	20 мг один раз на добу протягом 4 днів	↑ 5,9 раза	Без особливих рекомендацій. Дуплекор® містить 10 мг аторвастатину.
Кларитроміцин 500 мг два рази на добу протягом 9 днів	80 мг один раз на добу протягом 8 днів	↑ 4,4 раза	
Саквінавір 400 мг два рази на добу/ритонавір (300 мг два рази на добу, починаючи з 5-7 дня, збільшити до 400 мг два рази на добу на 8 день), 5-18 дні - 30 хв після прийому аторвастатину	40 мг один раз на добу протягом 4 днів	↑ 3,9 раза	Без особливих рекомендацій. Дуплекор® містить 10 мг аторвастатину.
Данмавір 300 мг два рази на добу/ритонавір 100 мг два рази на добу протягом 9 днів	10 мг один раз на добу протягом 4 днів	↑ 3,3 раза	
Ітраконазол 200 мг один раз на добу протягом 4 днів	40 мг одноразово	↑ 3,3 раза	
Фосемпренавір 700 мг два рази на добу/ритонавір 100 мг два рази на добу протягом 14 днів	10 мг один раз на добу протягом 4 днів	↑ 2,5 раза	
Фосемпренавір 1400 мг два рази на добу протягом 14 днів	10 мг один раз на добу протягом 4 днів	↑ 12,3 раза	
Нелфмавір 1250 мг два рази на добу протягом 14 днів	10 мг один раз на добу протягом 28 днів	↑ 1,7 раза ^	Без особливих рекомендацій.
Грейпфрутовий сік, 240 мл один раз на добу*	40 мг одноразово	↑ 37%	
Дилтіазем 240 мг один раз на добу протягом 28 днів	40 мг одноразово	↑ 51%	Рекомендовано проведення належного клінічного моніторингу цих пацієнтів після початку лікування або корекції дози дилтіазему.
Еритроміцин 500 мг чотири рази на добу протягом 7 днів	10 мг одноразово	↑ 33% ^	Рекомендовано клінічний моніторинг цих пацієнтів.
Амлодипін 10 мг одноразово	80 мг одноразово	↑ 18%	Без особливих рекомендацій.

Циметидин 300 мг чотири рази на добу протягом 2 тижнів	10 мг один раз на добу протягом 4 тижнів	↓ менше, ніж 1% ^	Без особливих рекомендацій.
Антацидна суспензія гідроксидів магнію або алюмінію, чотири рази на добу по 30 мл протягом 2 тижнів	Один раз на добу по 10 мг протягом 4 тижнів	↓ 35% ^	Без особливих рекомендацій.
Ефавіренц 600 мг один раз на добу щоденно протягом 14 днів	10 мг протягом 3 днів	↓ 41%	Без особливих рекомендацій.
Рифампін 600 мг один раз на добу щоденно протягом 7 днів (одночасно)	40 мг одноразово	↑ 30%	Якщо неможливо уникнути одночасного призначення, рекомендовано одночасне застосування аторвастатину з рифампіном з клінічним моніторингом.
Рифампін 600 мг один раз на добу щоденно протягом 5 днів (دوزи розділені)	40 мг одноразово	↓ 80%	
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу протягом 7 днів	40 мг одноразово	↑ 35%	Рекомендований клінічний моніторинг цих пацієнтів.
Фенофібрат 160 мг один раз на добу щоденно протягом 7 днів	40 мг одноразово	↑ 3%	Рекомендований клінічний моніторинг цих пацієнтів.
Боцепревір 800 мг три рази на добу протягом 7 днів	40 мг одноразово	↑ 2,3 рази	Рекомендовані нижчі початкові дози і клінічний моніторинг цих пацієнтів. Під час одночасного прийому з бодепревіром доза аторвастатину не може перевищувати добову дозу 20 мг.

\* Містить один або більше компонентів, що інгібують СУР3А4 і може підвищувати концентрацію в плазмі лікарських засобів, які метаболізуються СУР3А4. Прийом однієї 240 мл склянки грейпфрутового соку також призвів до зниження площі під кривою на 20,4% для активного орто-гідрокси метаболіту. Великі кількості грейпфрутового соку (понад 1,2 л на добу протягом 5 днів) збільшили площу під кривою аторвастатину в 2,5 рази і площу під кривою активних (аторвастатину і метаболітів)

^ Загальна еквівалентна активність аторвастатину

Збільшення показане як "↑" зменшення - як "↓".

Таблиця 2.

Вплив аторвастатину на фармакокінетику лікарських засобів, що застосовуються одночасно

Аторвастатин і режим дозування	Лікарські засоби, що застосовуються одночасно		
	Лікарський засіб/доза (мг)	Зміна площі під кривою&	Клінічні рекомендації
80 мг один раз надень щоденно протягом 10 днів	Дигоксин 0,25 мг один раз на день щоденно протягом 20 днів	↑ 15%	Необхідно проводити належний моніторинг пацієнтів, що приймають дигоксин.

40 мг один раз на день щоденно протягом 22 днів	Пероральні контрацептиви один раз на день щоденно протягом 2 місяців - норетиндрон 1 мг - етинілестрадіол 35 мкг	↑ 28% ↑ 19%	Без особливих рекомендацій.
80 мг один раз на день щоденно протягом 15 днів	Феназон 600 мг одноразово*	↑ 3%	Без особливих рекомендацій.

& Дані, представлені у % вигляді, показують різницю відносно монотерапії аторвастатином (тобто 0% = відсутність змін).

\* Одночасне застосування багаторазових доз аторвастатину і феназону показало незначний або не показало впливу на кліренс феназону.

Збільшення показане як ↑ зменшення - як ↓.

## Фармакологічні властивості.

### Фармакодинаміка.

#### Аторвастатин

Аторвастатин є селективним, конкурентним інгібітором ГМГ-Ко-А-редуктази, швидкість-лімітуючого ферменту, відповідального за перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензиму А в мевалонат, прекурсор стеролів, включаючи холестерин. Тригліцериди і холестерин у печінці вбудовуються в ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і виділяються в плазму для перенесення до периферичних тканин. Ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) утворюються з ЛПДНЩ і зв'язуються рецепторами ЛПНЩ, що характеризується високою спорідненістю з даними ліпопротеїдами. Аторвастатин знижує рівень холестерину і ліпопротеїнів у плазмі крові шляхом інгібування редуктази ГМГ-Ко-А і синтезу холестерину у печінці і збільшує кількість печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітини для поліпшення захоплення і катаболізму ЛПНЩ. Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ і кількість молекул ЛПНЩ. Аторвастатин забезпечує значне і тривале збільшення активності рецептора ЛПНЩ, яке поєднується зі сприятливою зміною якості циркулюючих молекул ЛПНЩ.

У рамках досліджень залежності «доза - відгук» аторвастатину було показано, що він знижує рівень загального холестерину (30-46 %), холестерину ЛПНЩ (41-61 %), аполіпопротеїну В (34-50 %) і тригліцеридів (14-33 %), при цьому приводячи до різного збільшення концентрацій холестерину ЛПВЩ і аполіпопротеїну А1.

Дані результати однакові для пацієнтів з гетерозиготною спадковою гіперхолестеринемією, неспадковими формами гіперхолестеринемії, а також змішаною гіперліпідемією, включаючи пацієнтів з інсулінонезалежним цукровим діабетом 2 типу.

Аторвастатин ефективний для зниження концентрації холестерину ЛПНЩ у пацієнтів з гомозиготною спадковою гіперхолестеринемією, тобто у популяції, в якій зазвичай не відзначається відгуку на гіполіпідемічні лікарські засоби.

#### Амлодипін

Амлодипін є інгібітором іонів кальцію дигідропіридинової групи (блокатор повільних каналів або антагоніст іонів кальцію), який блокує надходження іонів кальцію через клітинну мембрану в гладку мускулатуру серця і судин.

Антигіпертензивна дія амлодипіну пов'язана з його здатністю надавати розслаблювальну дію безпосередньо на гладку мускулатуру судин. Точний механізм дії амлодипіну при стенокардії повністю не встановлений, проте відомо, що в зниженні загального ішемічного навантаження задіяні два фактори:

- Амлодипін розширює периферичні артерії і, таким чином, знижує загальний периферичний опір (постнавантаження). Оскільки амлодипін не спричинює рефлекторну тахікардію, то в результаті зниження навантаження на серце міокард споживає менше енергії і відчуває меншу потребу в кисні.
- Амлодипін, імовірно, також чинить дилатуючу дію на основні коронарні артерії і коронарні артерії як в уражених, так і в не уражених ішемією зонах. У результаті їх розширення у пацієнтів зі спазмом коронарних артерій (стенокардією Принцметала або варіантною стенокардією) збільшується об'єм кисню, що поставляється до міокарда.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією режим дозування один раз на добу забезпечує клінічно значиме зниження артеріального тиску протягом 24 годин як у положенні лежачи, так і в положенні стоячи. У зв'язку з тим, що амлодипін характеризується повільним початком дії, його прийом не супроводжується різким зниженням артеріального тиску.

У пацієнтів зі стенокардією, які приймають амлодипін один раз на добу, збільшується загальний час переносимості фізичного навантаження, час до розвитку нападу стенокардії, час до депресії сегмента ST на 1 мм, а також знижується частота нападів стенокардії і скорочується потреба в прийомі таблеток нітрогліцерину.

Прийом амлодипіну не супроводжується небажаними метаболічними явищами і не призводить до зміни вмісту ліпідів у плазмі крові, тому підходить для застосування пацієнтам з бронхіальною астмою, цукровим діабетом і подагрою.

*Фармакокінетика.*

*Аторвастатин*

*Всмоктування*

Аторвастатин швидко всмоктується після прийому всередину. Максимальна концентрація в плазмі ( $C_{\max}$ ) досягається протягом 1–2 годин. Ступінь всмоктування аторвастатину збільшується пропорційно дозі. Біодоступність аторвастатину після прийому всередину у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою, становить від 95 до 99 % порівняно з розчином для прийому всередину. Абсолютна біодоступність аторвастатину становить приблизно 12 %, а системна доступність для пригнічення активності ГМГ-КоА-редуктази становить приблизно 30 %. Низька системна доступність зумовлена пресистемним кліренсом у слизовій шлунково-кишкового тракту і/або пресистемним печінковим метаболізмом.

*Розподіл*

Середній об'єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 л. Аторвастатин на 98 % і більше зв'язується з білками плазми.

*Біотрансформація*

Аторвастатин метаболізується ізоферментом 3A4 системи цитохрому P450 з утворенням орто- і парагідроксильованих похідних і різних продуктів бета-окислення. Дані продукти потім піддаються подальшому метаболізму шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою. В умовах *in vitro* ступінь пригнічення активності ГМГ-КоА-редуктази орто- і парагідроксильованими метаболітами еквівалентна такої для аторвастатину. Пригнічення активності ГМГ-КоА-редуктази в системному кровотоці приблизно на 70 % відбувається за рахунок активних метаболітів.

*Виведення*

Аторвастатин в основному виводиться з жовчю, попередньо піддаючись печінковому і/або позапечінковому метаболізму. При цьому аторвастатин, імовірно, не зазнає значної кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину з людської плазми становить приблизно 14 годин. Двократне зниження інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази спостерігається приблизно через 20–30 годин завдяки присутності активних метаболітів.

Особливі популяції пацієнтів

*Пацієнти літнього віку*

Плазмові концентрації аторвастатину та його активних метаболітів є вищими (приблизно 40% для  $C_{\max}$  та 30 % для AUC) у здорових пацієнтів літнього віку (віком від 65 років), ніж у молодих дорослих людей. Клінічні дані свідчать про більший ступінь зниження ЛПНЩ при застосуванні будь-якої дози препарату у пацієнтів літнього віку порівняно з молодими людьми.

*Пацієнти дитячого віку*

Даних про фармакокінетику препарату у пацієнтів дитячого віку немає.

*Статеві відмінності*

У жінок і чоловіків спостерігаються відмінності в концентрації аторвастатину та його активних метаболітів: у жінок значення  $C_{\max}$  приблизно на 20 % вище, а AUC приблизно на 10 % нижче. Даний факт не має клінічної значущості і не призводить до клінічно значущих відмінностей в гіполіпідемічній дії у чоловіків і жінок.

*Пацієнти з нирковою недостатністю*

Захворювання нирок не впливає на плазмові концентрації або гіполіпідемічну дію аторвастатину та його активних метаболітів.

### *Пацієнти з печінковою недостатністю*

Плазмові концентрації аторвастатину та його активних метаболітів значно підвищуються ( $C_{\max}$  приблизно в 16 разів і AUC приблизно в 11 разів) у пацієнтів з хронічним алкогольним ураженням печінки (клас В за шкалою Чайлд-П'ю).

### *Поліморфізм транспортного білка SLCO1B1*

Поглинання печінкою всіх інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, включаючи аторвастатин, відбувається за участю транспортного білка OATP1B1. Пацієнти з поліморфізмом транспортного білка SLCO1B1 схильні до ризику збільшення вмісту аторвастатину в організмі, що може підвищити ризик розвитку рабдоміолізу. Поліморфізм гена, що кодує білок OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), асоціюється зі збільшенням експозиції (значення AUC) аторвастатину в 2,4 раза порівняно з відповідним показником у осіб, у яких даний генотип відсутній (c.521TT). У таких пацієнтів також може спостерігатися генетично обумовлене порушення процесу поглинання аторвастатину печінкою. Можливі наслідки цього явища для ефективності лікування невідомі.

### *Амлодипін*

#### *Всмоктування*

Амлодипін швидко всмоктується після прийому всередину, AUC у плазмі досягається протягом 6-12 годин. Його абсолютна біодоступність оцінюється на рівні 64-80 %. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

#### *Розподіл*

Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Приблизно 97 % циркулюючого в крові амлодипіну зв'язано з білками плазми. Рівноважна концентрація в плазмі досягається через 7-8 днів щоденного прийому.

#### *Метаболізм і виведення*

Амлодипін піддається інтенсивному метаболізму в печінці з утворенням неактивних метаболітів, при цьому 10 % вихідної сполуки і 60 % метаболітів виводяться нирками. Кліренс з плазми має двофазний характер з термінальним періодом напіввиведення, що становить приблизно 30-50 годин.

#### Особливі популяції пацієнтів

##### *Вплив віку і супутніх захворювань на фармакокінетику амлодипіну*

###### *Пацієнти літнього віку*

Час до досягнення максимальної концентрації амлодипіну в плазмі є порівнянним в осіб літнього та більш молодого віку. У літніх пацієнтів спостерігається тенденція до зниження кліренсу амлодипіну і, як наслідок, до збільшення значення AUC і періоду напіввиведення. У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю спостерігалось збільшення значень AUC та періоду напіввиведення, очікуване для даної вікової досліджуваної групи.

###### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

Порушення функції нирок не має значного впливу на фармакокінетику амлодипіну, тому пацієнти з нирковою недостатністю можуть приймати його у звичайній стартовій дозі.

###### *Пацієнти з порушенням функції печінки*

Період напіввиведення амлодипіну, як і будь-яких інших антагоністів кальцію, збільшується у пацієнтів з порушенням функції печінки, однак рекомендацій з дозування немає. У зв'язку з цим препарат слід застосовувати з обережністю таким пацієнтам.

## **Фармакологічні характеристики**

### **Основні фізико-хімічні властивості:**

таблетки *Дуплекор*® 10 мг/5 мг:

білі, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки. З одного боку таблетки нанесено гравіювання «CE3»;

таблетки *Дуплекор*® 10 мг/10 мг:

білі, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки. З одного боку таблетки нанесено гравіювання «CE5»;

таблетки *Дуплекор*® 20 мг/5 мг:

білі, довгасті, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки. З одного боку таблетки нанесено гравіювання «CE4»;

таблетки *Дуплекор*® 20 мг/10 мг:

білі, довгасті, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки. З одного боку таблетки нанесено гравіювання «СЕб».

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.**

10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 10 мг/5 мг або 10 мг/10 мг, або 20 мг/5 мг, або 20 мг/10 мг у блістері; по 3 блістери в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробники.**

Гедеон Ріхтер Румунія А.Т./  
Gedeon Richter Romania S.A.

ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина (місце випуску серії)/  
Gedeon Richter Plc., Hungary (batch release site).

**Місцезнаходження.**

540306, Тиргу-Муреш, вул. Куза Воде 99-105 Румунія/  
540306, Targu-Mures, Guza Voda str. 99-105 Romania.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина/  
H-1103, Budapest, Gyömrői ut., 19-21, Hungary