ДУПЛЕКОР



Код АТХ:

- C10BX03

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Амлодипин
- Аторвастатин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] [МНН] Википедия[МНН] [МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые двояковыпуклые, с гравировкой на одной стороне "CE3"; на поперечном разрезе белого цвета.

	1 таб.
амлодипина безилат	6.944 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
аторвастатина лизинат	12.628 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат - 81.2 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) - 87.948 мг, крахмал прежелатинизированный - 52.36 мг, кроскармеллоза натрия - 16.8 мг, кальция оксид - 0.84 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) - 7 мг, гипролоза - 1.4 мг, полисорбат 80 - 1.12 мг, кремния диоксид коллоидный - 1.96 мг, магния стеарат - 1.4 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F18422 белый - 8.4 мг (поливиниловый спирт, частично гидролизованный - 3.36 мг, титана диоксид (E171) - 2.1 мг, макрогол 4000 - 1.697 мг, тальк - 1.243 мг).

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые двояковыпуклые, с гравировкой на одной стороне "CE5"; на поперечном разрезе белого цвета.

	1 таб.
амлодипина безилат	13.888 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг
аторвастатина лизинат	12.628 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат - 72.256 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) - 87.948 мг, крахмал прежелатинизированный - 52.36 мг, кроскармеллоза натрия - 16.8 мг, кальция оксид - 0.84 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) - 7 мг, гипролоза - 1.4 мг, полисорбат 80 - 1.12 мг, кремния диоксид коллоидный - 1.96 мг, магния стеарат - 1.4 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F18422 белый - 8.4 мг (поливиниловый спирт, частично гидролизованный - 3.36 мг, титана диоксид (E171) - 2.1 мг, макрогол 4000 - 1.697 мг, тальк - 1.243 мг).

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой на одной стороне "CE4"; на поперечном разрезе белого цвета.

	1 таб.
амлодипина безилат	6.944 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
аторвастатина лизинат	25.256 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат - 169.344 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) - 175.896 мг, крахмал прежелатинизированный - 104.72 мг, кроскармеллоза натрия - 33.6 мг, кальция оксид - 1.68 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) - 14 мг, гипролоза - 2.8 мг, полисорбат 80 - 2.24 мг, кремния диоксид коллоидный - 3.92 мг, магния стеарат - 2.8 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F18422 белый - 16.8 мг (поливиниловый спирт, частично гидролизованный - 6.72 мг, титана диоксид (E171) - 4.2 мг, макрогол 4000 - 3.394 мг, тальк - 2.486 мг).

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой на одной стороне "CE6"; на поперечном разрезе белого цвета.

	1 таб.
амлодипина безилат	13.888 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг
аторвастатина лизинат	25.256 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат - 162.4 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) - 175.896 мг, крахмал прежелатинизированный - 104.72 мг, кроскармеллоза натрия - 33.6 мг, кальция оксид - 1.68 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) - 14 мг, гипролоза - 2.8 мг, полисорбат 80 - 2.24 мг, кремния диоксид коллоидный - 3.92 мг, магния стеарат - 2.8 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F18422 белый - 16.8 мг (поливиниловый спирт, частично гидролизованный - 6.72 мг, титана диоксид (E171) - 4.2 мг, макрогол 4000 - 3.394 мг, тальк - 2.486 мг).

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированный препарат: аторвастатин - гиполипидемическое средство, ингибитор ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглютарил-коэнзим А)-редуктазы, амлодипин - производное дигидропиридина, блокатор медленных кальциевых каналов (БМКК). Терапия комбинированным препаратом приводит к дозозависимому снижению систолического и диастолического АД и концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (Хс-ЛПНП).

По влиянию на систолическое и диастолическое АД или концентрацию Хс-ЛПНП препарат существенно не отличается от монотерапии амлодипином и аторвастатином. В рамках программы развития препарата Дуплекор было проведено исследование биоэквивалентности, в котором была доказана биологическая эквивалентность фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина (препарат Дуплекор) и свободной комбинацией этих препаратов.

Амлодипин

Амлодипин блокирует поступление ионов кальция через мембраны в гладкомышечные клетки миокарда и сосудов. Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии окончательно не установлен, но амлодипин уменьшает ишемию следующими двумя путями:

1. Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает ОПСС, т.е. постнагрузку на сердце. Так как ЧСС не изменяется, уменьшение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии и потребности в кислороде.

2. Механизм действия амлодипина, вероятно, также включает в себя расширение главных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда. Их дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина в разовой суточной дозе обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч как в положении лежа, так и стоя. Благодаря медленному началу действия амлодипин не вызывает острую артериальную гипотензию.

У пациентов со стенокардией применение амлодипина 1 раз/сут увеличивает время выполнения физической нагрузки, предотвращает развитие приступа стенокардии и депрессию сегмента ST (на 1 мм), снижает частоту приступов стенокардии и количество принимаемых таблеток короткодействующего нитроглицерина (подъязычного).

Амлодипин не оказывает неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови и может применяться у пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

У пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса (по классификации NYHA) прием амлодипина не приводил к ухудшению клинического состояния (переносимости физической нагрузки, фракции выброса левого желудочка сердца и клинической симптоматики).

Аторвастатин

Аторвастатин селективно и конкурентно ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу, которая катализирует превращение 3-гидрокси-3-метилглютарилкоэнзима А в мевалоновую кислоту — предшественник стероидов, включая холестерин (Хс). Триглицериды и холестерин в печени включаются в состав Хс-ЛПОНП, поступают в плазму крови и транспортируются к периферическим тканям. Хс-ЛПНП образуется из Хс-ЛПОНП в ходе взаимодействия с Хс-ЛПНП-рецепторами, характеризующимися высоким сродством к данным липопротеидам.

Аторвастатин снижает концентрации Хс и липопротеинов в плазме крови путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза холестерина в печени и увеличении числа печеночных Хс-ЛПНП-рецепторов на поверхности клетки, что приводит к усилению захвата и катаболизма Хс-ЛПНП. Аторвастатин снижает образование Хс-ЛПНП, обеспечивает значительное и стойкое повышение активности Хс-ЛПНП-рецепторов, в сочетании с благоприятным изменением качества ЛПНП частиц.

Снижает концентрации общего Хс (30-46%), Хс-ЛПНП (41-61%), аполипопротеина В (34-50%) и триглицеридов (14-33%), при этом приводя к увеличению концентрации холестерина ЛПВП (Хс-ЛПВП) и аполипопротеина А1. Данные результаты одинаковы для пациентов с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией, ненаследственными формами гиперхолестеринемии, а также смешанной гиперлипидемией, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Аторвастатин эффективен для снижения концентрации Хс-ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, т.е. у популяции, обычно резистентной к терапии другими гиполипидемическими средствами. Достоверно снижает риск развития ишемических осложнений (в т.ч. летальный исход инфаркта миокарда) на 16%, риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда - на 26%. Влияние аторвастатина на риск ишемических исходов и летальности не зависело от исходной концентрации Хс-ЛПНП и было сопоставимым у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q и нестабильной стенокардией, мужчин и женщин, пациентов моложе и старше 65 лет.

Аторвастатин существенно снижал развитие следующих осложнений.

Осложнения	Снижение риска
Коронарные осложнения (ИБС со смертельным исходом и нефатальный ИМ)	36%
Общие сердечнососудистые осложнения и процедуры реваскуляризации	20%
Общие коронарные осложнения	29%
Инсульт (фатальный и нефатальный)	26%

Фармакокинетика

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь амлодипин хорошо всасывается, C_{max} в плазме достигается через 6-12 ч. Абсолютная биодоступность 64-80%. Биодоступность амлодипина не изменяется при приеме пищи.

Распределение

V_d составляет приблизительно 21 л/кг. Приблизительно 97% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови. C_{ss} амлодипина в плазме крови достигаются через 7-8 дней регулярного приема препарата.

Метаболизм и выведение

Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, 10% неизмененного амлодипина и 60% метаболитов выводятся почками. Выведение из плазмы крови является двухфазным с конечным $T_{1/2}$ 30-50 ч.

Особые популяции пациентов

Время, необходимое для достижения C_{max} амлодипина в плазме крови, практически не зависит от возраста. У пациентов пожилого возраста отмечена тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$.
У пациентов различных возрастных групп с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наблюдалось увеличение AUC и $T_{1/2}$. Подобное увеличение AUC отмечалось у пациентов с печеночной недостаточностью.

Концентрации амлодипина в плазме не зависят от степени почечной недостаточности. Пациенты, с нарушениями функции почек могут принимать обычные начальные дозы препарата. Амлодипин не выводится при диализе.

У пациентов с нарушениями функции печени $T_{1/2}$ увеличивается.

Аторвастатин

Всасывание

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь; C_{max} в плазме достигаются в течение 1-2 ч. Степень абсорбции увеличивается в зависимости от дозы аторвастатина. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет приблизительно 12%, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы-приблизительно 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом (всасыванием) в слизистой оболочке ЖКТ и/или метаболизмом при "первичном прохождении" через печень.

Распределение

Средний V_d аторвастатина составляет приблизительно 381 л. Аторвастатин более чем на 98% связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

Аторвастатин метаболизируется с помощью изоферментов системы цитохрома Р450 3А4 до орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. Кроме других путей метаболизма, эти продукты в дальнейшем метаболизируются посредством конъюгации с глюкуронидом. In vitro ингибирование ГМГ-КоА- редуктазы орто- и парагидроксилированными метаболитами эквивалентно ингибированию, наблюдающемуся для аторвастатина. Примерно 70% снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов.

Выведение

Аторвастатин выводится в основном с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма. Однако лекарственное средство, по-видимому, не подвергается существенной кишечно-печеночной рециркуляции. Средний $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет приблизительно 14 ч. Вследствие действия активных метаболитов, период половинного снижения ингибирующей активности ГМГ-КоА-редуктазы составляет приблизительно 20-30 ч.

Особые популяции пациентов

Концентрации аторвастатина и его метаболитов в плазме крови у здоровых добровольцев пожилого возраста выше, чем у здоровых добровольцев молодого возраста, хотя гиполипидемические эффекты сопоставимы с таковыми у молодых.

Концентрация аторвастатина в плазме крови у женщин отличается от таковой у мужчин (C_{max} у женщин примерно на 20% выше, а AUC на 10% ниже), однако клинически значимых различий влияния препарата на липидный обмен у мужчин и женщин не выявлено.

Для пациентов детского возраста фармакокинетичекие данные отсутствуют.

Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина в плазме крови, в связи с этим коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется. Концентрации аторвастатина и его метаболитов в плазме крови значительно повышены (C_{max} приблизительно в 16 раз, AUC - в 11 раз) у пациентов с хроническим заболеванием печени, вызванным чрезмерным употреблением алкоголя (класс В по классификации Чайлд-Пью).

Показания к применению:

Дуплекор предназначен для лечения артериальной гипертензии у пациентов с дислипидемией, состояние которых адекватно контролируется приемом амлодипина и аторвастатина в тех же дозировках, которые входят в состав препарата Дуплекор (с или без клинически выраженной ИБС) и имеющих одно из следующих заболеваний:

— первичная гиперхолестеринемия, включая семейную гиперхолестеринемию (семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия), либо комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (соответствующая типу IIa и IIb по классификации Фредриксона);

— гомозиготная семейная гиперхолестеринемия;

— когда гиполипидемическая диета и другие нефармакологические методы лечения дислипидемии оказываются мало или неэффективными.

Препарат рекомендуется применять в тех случаях, когда необходима комбинированная терапия амлодипином и невысокими дозами аторвастатина.

Возможно применение препарата с другими гипотензивными и антиангинальными препаратами.

Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Гипертензия
- Гиперхолестеринемия
- Гипотензия
- Холера

Противопоказания:

— тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.);

— шок (включая кардиогенный шок);

— гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;

— активные заболевания печени или стойкое повышение активности печеночных ферментов более чем в 3 раза выше нормы неясной этиологии;

— применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции;

— сочетанное применение с итраконазолом, кетоконозолом и телитромицином;

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— беременность;

— период лактации;

— повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, аторвастатину или любому компоненту препарата.

С *осторожностью:* артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда (и в течение 1 мес после него), ХСН неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA, СССУ, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, нарушение функции печени, пациенты, злоупотребляющие алкоголем и/или с заболеванием печени в анамнезе, пациенты с факторами риска развития рабдомиолиза (почечная недостаточность средней степени тяжести /КК менее 60 мл/мин/, тяжелые нарушения водно-электролитного баланса, эндокринные и метаболические нарушения, тяжелые острые инфекции /сепсис/, неконтролируемая эпилепсия, обширные хирургические вмешательства, травмы, гипотиреоз, собственный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, состояния, сопровождающиеся увеличением концентрации аторвастатина в системном кровотоке), возраст старше 65 лет, т.к. с возрастом концентрация аторвастатина повышается.

Способ применения и дозы:

Внутрь, по 1 таб. 1 раз/сут в любое время суток, независимо от времени приема пищи.

Применять Дуплекор в качестве стартовой монотерапии не рекомендуется, так как дозу препарата Дуплекор следует определять путем титрования дозы отдельных компонентов препарата с учетом данных о дозах и способах применения амлодипина и аторвастатина.

В соответствии с результатами титрования дозы, рекомендуемой дозой является 1 таб. препарата Дуплекор 5 мг + 10 мг (амлодипин + аторвастатин, соответственно), 1 таб. препарата Дуплекор 10 мг +10 мг (амлодипин + аторвастатин), 1 таб. препарата Дуплекор 5 мг + 20 мг (амлодипин + аторвастатин) или 1 таб. препарата Дуплекор 10 мг + 20мг (амлодипин + аторвастатин) 1 раз/сут. Максимальная суточная доза составляет 1 таб. препарата

Дуплекор 10 мг + 20 мг (амлодипин + аторвастатин) 1 раз/сут.

Препарат применяют в сочетании с немедикаментозными средствами лечения, включая диету, физические нагрузки, снижение массы тела у пациентов с ожирением, отказ от курения.

При применении у пациентов с артериальной гипертензией в дозе 5 мг + 10 мг (в начале терапии) необходим контроль АД каждые 2-4 недели и, при необходимости, возможно увеличение дозы до 10 мг + 10 мг 1 раз/сут.

При *ИБС* рекомендуемая доза (по амлодипину) составляет 5-10 мг/сут.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата Дуплекор не требуется.

Дети и подростки до 18 лет

Эффективность и безопасность применения препарата Дуплекор в **детском и подростковом возрасте до 18 лет** изучена недостаточно, поэтому назначение препарата данной категории пациентов не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Дуплекор противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе или со стойким повышением активности печеночных ферментов в сыворотке крови, превышающей ВГН в 3 раза.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы препарата не требуется.

Побочное действие:

Нежелательные явления, которые могут наблюдаться при приеме аторвастатина или амлодипина по отдельности, можно рассматривать как потенциальные побочные эффекты при приеме препарата Дуплекор.

Частота побочных реакций приведена отдельно для аторвастатина и амлодипина. Данные классифицированы по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и со следующей частотой: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1 000 до <1/100), редко (≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Аторвастатин

Со стороны системы кроветворения: нечасто - тромбоцитопения.

Аллергические реакции: часто - повышенная чувствительность; очень редко - анафилактические реакции, ангионевротический отек, буллезная сыпь (в т.ч. многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз).

Со стороны обмена веществ и питания: часто - гипергликемия; нечасто - гипогликемия.

Психические расстройства: нечасто - бессонница, ночные кошмары.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - головокружение, гипестезии, дисгевзия, амнезия, парестезия; редко - периферическая невропатия (без дополнительных уточнений).

Со стороны органа слуха: нечасто - шум в ушах.

Со стороны дыхательной системы: часто - боль в груди, боль в носоглотке, носовое кровотечение.

Со стороны ЖКТ: часто - диарея, запор, метеоризм, тошнота, диспепсия, боль в животе; нечасто - рвота.

Со стороны гепатобилиарной системы: редко - гепатит, холестатическая желтуха, панкреатит; очень редко - печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто - кожная сыпь, зуд; нечасто - алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - миалгия, артралгия, боль в спине; нечасто - миопатия; редко - миозит, рабдомиолиз, мышечные спазмы.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто - эректильная дисфункция; очень редко - гинекомастия.

Общие расстройства: часто - повышенная утомляемость, астения; нечасто - общая слабость; редко - периферические

отеки.

Лабораторные показатели: часто - повышение активности печеночных трансаминаз, повышение активности КФК в сыворотке крови; нечасто - увеличение массы тела.

Амлодипин

Со стороны системы кроветворения: очень редко - тромбоцитопения, лейкопения.

Аллергические реакции: очень редко - повышенная чувствительность, крапивница, ангионевротический отек, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация.

Со стороны обмена веществ и питания: очень редко - гипергликемия.

Психические расстройства: нечасто - бессонница, лабильность настроения (включая беспокойство), депрессия; редко - спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: часто - сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения); нечасто - обморок, тремор, гипестезии, дисгевзия, парестезия; очень редко - мышечный гипертонус, периферическая невропатия.

Со стороны органа зрения: нечасто - нарушение зрения (включая диплопию).

Со стороны органа слуха: нечасто - шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - приливы крови к коже лица, периферические отеки лодыжек и стоп; нечасто - ощущение сердцебиения, выраженное снижение АД; очень редко - инфаркт миокарда (включая брадикардию желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), васкулит.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка, ринит; очень редко - кашель.

Со стороны ЖКТ: часто - боль в животе, тошнота; нечасто - рвота, диспепсия, нарушения функции кишечника (запор или диарея), сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко - панкреатит, гастрит, гипертрофический гингивит.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко - гепатит, холестатическая желтуха.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто - алопеция, пурпура, нарушение пигментации кожи, гипергидроз, кожная сыпь, зуд, экзантема.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - отек голеностопных суставов; нечасто - артралгия, миалгия, мышечные спазма, боль в спине.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - нарушение мочеиспускания, никтурия, поллакиурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто - эректильная дисфункция, гинекомастия.

Общие расстройства: часто - отек, повышенная утомляемость; нечасто - астения, боль в груди, боль, общее недомогание.

Лабораторные показатели: нечасто - увеличение или снижение массы тела; редко - повышение активности печеночных трансаминаз.

Передозировка:

Сведений о передозировке препарата нет.

Как амлодипин, так и аторвастатин активно связываются с белками плазмы крови, поэтому существенное увеличение клиренса комбинированного препарата при гемодиализе маловероятно.

Симптомы передозировки амлодипина: чрезмерная периферическая вазодилатация, приводящая к рефлекторной тахикардии, и выраженное и стойкое снижение АД, в т.ч. с развитием шока и летального исхода.

Симптомы передозировки аторвастатина не описаны.

Лечение передозировки амлодипина: прием активированного угля сразу или в течение 2 ч после приема амлодипина в дозе 10 мг приводит к значительной задержке всасывания препарата. В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка. Выраженное снижение АД, вызванное передозировкой амлодипина, требует проведения активных мероприятий, направленных на поддержание функции сердечно-сосудистой системы, включая контроль показателей работы сердца и легких, возвышенного положения конечностей и контроль ОЦК и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов и АД может быть полезным применение сосудосуживающего препарата, если нет

противопоказаний к его назначению, для устранения последствий блокады кальциевых каналов - в/в введение кальция глюконата.

Лечение передозировки аторвастатина: специфических средств для лечения передозировки аторвастатина нет. В случае передозировки следует проводить симптоматическое и поддерживающее лечение по мере необходимости. Следует проводить оценку функции печени и определять активность КФК в сыворотке крови.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Женщинам детородного возраста следует применять надежные и адекватные средства контрацепции. Препарат можно назначать женщинам репродуктивного возраста только в том случае, если вероятность беременности низкая, а пациентки проинформированы о возможном риске для плода.

Прием препарата Дуплекор противопоказан при беременности. Безопасность применения амлодипина и аторвастатина при беременности не установлена. При установлении беременности лечение препаратом Дуплекор следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативную терапию.

Данные о том, выделяется ли амлодипин и аторвастатин и их метаболиты в грудное молоко, отсутствуют. Применение препарата Дуплекор в период лактации противопоказано.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Показано, что фармакокинетика амлодипина 10 мг при комбинированной терапии аторвастатином 80 мг у здоровых добровольцев не меняется. Амлодипин не оказывал влияния на C_{max} аторвастатина, но вызывал увеличение AUC на 18%. Взаимодействие препарата Дуплекор с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но проводились исследования каждого из компонентов в отдельности.

Возможное взаимодействие с амлодипином

Применение следующих комбинаций лекарственных средств не рекомендовано

Инфузионный раствор дантролена

У животных, которым в/в одновременно вводили верапамил и дантролен, обычно отмечалась фибрилляция желудочков. Учитывая это обстоятельство, следует избегать одновременного применения амлодипина и дантролена.

Применение следующих комбинаций следует проводить с особой осторожностью

Баклофен

Усиливается гипотензивный эффект. В данном случае может потребоваться контроль АД и снижение дозы гипотензивного лекарственного средства.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении ингибитора изофермента CYP3A4 эритромицина здоровыми добровольцами молодого возраста и ингибитора изофермента CYP3A4 дилтиазема пациентами пожилого возраста отмечалось увеличение концентрации амлодипина в плазме крови на 22% и 50% соответственно. Однако клиническая значимость этих данных неизвестна. Нельзя исключать, что мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут увеличивать концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, нежели дилтиазем.

Индукторы изофермента CYP3A4

Противоэпилептические средства (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин: из-за индуцирования метаболизма амлодипина можно ожидать снижение концентрации блокаторов медленных кальциевых каналов (в частности амлодипина) в плазме крови. В случае приема указанных выше индукторов изофермента CYP3A4 рекомендуется клиническое наблюдение и при необходимости коррекция дозы амлодипина, в противном случае одновременный прием индуктора изофермента CYP3A4 следует прекратить.

Применение следующих комбинаций допустимо

Блокаторы α_1-адренорецепторов (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): можно ожидать усиления гипотензивного эффекта с риском развития выраженной ортостатической гипотензии.

Амифостин: усиление гипотензивного эффекта из-за проявления нежелательных явлений амифостина.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики: увеличивается риск развития артериальной гипотензии или ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Бета-адреноблокаторы (бисопролол, карведилол, метопролол): риск развития артериальной гипотензии или сердечной недостаточности в случае латентной или неконтролируемой сердечной недостаточности (отрицательный инотропный эффект бета-адреноблокаторов может усиливаться). В случае одновременного применения амлодипина и бета-адреноблокаторов симпатические рефлекторные реакции, проявляющиеся как результат чрезмерного гемодинамического эффекта, могут ослабевать.

ГКС, тетракозактид: гипотензивный эффект может ослабевать из-за снижения абсорбции натрия и воды, вызываемого ГКС.

Другие гипотензивные средства: сопутствующий прием гипотензивных средств (бета-адреноблокаторы, антагонисты рецептора ангиотензина II, диуретики, ингибиторы АПФ) может усиливать гипотензивный эффект амлодипина. Одновременное применение с нитратами или другими сосудорасширяющими средствами может привести к дополнительному снижению АД.

Силденафил: при первичной артериальной гипертензии однократный прием 100 мг силденафила не оказывал влияния на фармакокинетические параметры амлодипина. При приеме амлодипина в комбинации с силденафилом каждое лекарственное средство снижает АД независимо от другого.

Циметидин, аторвастатин, алюминий- или магнийсодержащие антациды, грейпфрутовый сок не оказывают влияния на фармакокинетику амлодипина.

Исследования лекарственных взаимодействий показали, что амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, этилового спирта (алкоголя), варфарина и циклоспорина.

При совместном применении блокаторов медленных кальциевых каналов с *препаратами лития* возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Препараты кальция могут уменьшать эффект блокаторов медленных кальциевых каналов. Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые блокаторы медленных кальциевых каналов могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия *антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).*

Возможные взаимодействия с аторвастатином

Применение следующих комбинаций противопоказано

Итраконазол, кетоконазол: риск дозозависимых нежелательных явлений, например, рабдомиолиза, увеличивается (снижается метаболизм аторвастатина в печени).

Телитромицин: риск дозозависимых нежелательных явлений, например, рабдомиолиза, увеличивается (снижается метаболизм аторвастатина в печени).

Применение следующих комбинаций лекарственных средств не рекомендовано

Гемфиброзил и другие производные фиброевой кислоты: риск дозозависимых нежелательных явлений, например, рабдомиолиза, увеличивается (снижается метаболизм аторвастатина в печени).

Применение следующих комбинаций следует осуществлять с особой осторожностью

Ингибиторы изофермента CYP3A4: аторвастатин метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4. Эритромицин, ингибитор CYP3A4, повышал концентрацию аторвастатина в плазме крови на 40%. Одновременный прием аторвастатина и ингибиторов CYP3A4, некоторых макролидных антибиотиков (например, эритромицина, кларитромицина), иммунодепрессантов (циклоспорина), противогрибковых средств, относящихся к азолам (например, итраконазол, кетоконазол), амиодарона, ингибиторов протеаз или антидепрессантов, нефазодона, может привести к взаимодействию, которое приведет к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Поэтому одновременное применение с указанными лекарственными средствами следует осуществлять с осторожностью.

Индукторы изофермента CYP3A4: одновременное применение аторвастатина и индукторов изофермента CYP3A4 (например, фенитоина, рифампицина) может привести к значительному снижению концентрации и аторвастатина в плазме крови. Вследствие наличия двойного механизма взаимодействия рифампицина (индукция изофермента CYP3A4 и ингибирование переносчика захвата гепатоцита OATP1B1), совместное применение аторвастатина и рифампицина приводило к среднему увеличению параметров C_{max} и AUC аторвастатина на 12 и 90%, соответственно. Напротив, прием аторвастатина через некоторое время после приема рифампицина сопровождался значительным снижением (приблизительно на 80%) концентрации аторвастатина в плазме крови.

Варфарин: прием аторвастатина совместно с варфарином может привести к усилению антикоагулянтного эффекта с риском развития кровотечения. Пациенты, получающие варфарин, должны находиться под наблюдением врача, поскольку может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

Никотиновая кислота: гиполипидемические дозы никотиновой кислоты (более 1 г/сут) могут повысить риск развития миопатии при одновременном приеме с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Редко, как следствие рабдомиолиза и миоглобинурии, может развиться почечная недостаточность. Поэтому необходимо рассмотреть соотношение польза/риск одновременного применения аторвастатина и никотиновой кислоты в липидснижающих дозах.

Применение следующих комбинаций допустимо

Антациды: одновременный прием внутрь суспензии, содержащей магния и алюминия гидроксиды, снижал концентрацию аторвастатина в плазме крови примерно на 35%, однако степень уменьшения содержания Хс-ЛПНП при этом не менялась.

Грейпфрутовый сок: грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют CYP3A4, и поэтому может приводить к увеличению концентраций в плазме крови препаратов, метаболизм которых протекает с помощью изофермента CYP3A4. Потребление одного стакана (240 мл) грейпфрутового сока приводило к увеличению AUC аторвастатина на 37% и к снижению AUC активного орто-гидрокси-метаболита аторвастатина на 20.4%. Однако, большие количества грейпфрутового сока (более 1.2 л/сут в течение 5 дней) увеличивают AUC аторвастатина в 2.5 раза и AUC активных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин и метаболиты) в 1.3 раза. Одновременный прием больших количеств грейпфрутового сока и аторвастатина не рекомендуется.

Пероральные контрацептивы: применение аторвастатина совместно с пероральным контрацептивом, содержащим норэтистерон и этинилэстрадиол, приводило к повышению концентраций норэтистерона и этинилэстрадиола в плазме крови. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, получающей аторвастатин.

Колестипол: гиполипидемический эффект комбинации с колестиполом превосходит таковой для каждого препарата в отдельности, несмотря на снижение концентрации аторвастатина на 25% при его одновременном использовании с колестиполом.

Другие взаимодействия

Антипирин (феназон): одновременный прием многократных доз аторвастатина и феназона выявил незначительный эффект на клиренс феназона, либо отсутствие данного эффекта.

Для аторвастатина не отмечено взаимодействия с *НПВП, антибиотиками, гипогликемическими препаратами, циметидином, антигипертензивными средствами.*

При длительном применении *дигоксина* одновременно с 10 мг аторвастатина наблюдалось небольшое увеличение равновесных концентраций дигоксина.

Оценка влияния *амиодарона или верапамила* на аторвастатин не проводилась. Известно, что оба препарата - амиодарон и верапамил - подавляют активность изофермента CYP3A4, и их одновременное применение с аторвастатином может привести к повышению концентрации аторвастатина.

При одновременном применении аторвастатина и *фузидовой кислоты* возможно развитие рабдомиолиза.

Особые указания и меры предосторожности:

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

У пациентов с ХСН (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) неишемической этиологии при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких. Поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью.

Нарушения функции печени

Перед началом лечения аторвастатином и периодически во время лечения необходимо контролировать функцию печени. В случае повышения активности печеночных ферментов, превышающих ВГН в 3 раза, рекомендуется снизить дозу препарата или прекратить его прием. У пациентов с нарушениями функции печени период полувыведения амлодипина увеличивается, поэтому препарат Дуплекор таким пациентам следует назначать с осторожностью.

С осторожностью следует назначать Дуплекор пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим заболевания печени в анамнезе.

Мышечные эффекты

У пациентов, получавших аторвастатин, наблюдалась миалгия. Диагноз миопатии следует предполагать у пациентов, принимающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, у которых отмечаются: необъяснимые симптомы, например, боль или болезненность мышц, мышечная слабость или мышечные судороги. В таких случаях необходим контроль активности КФК. Активность КФК не следует измерять после интенсивных физических нагрузок или при наличии вероятной альтернативной причины повышения активности КФК. Если активность КФК значительно превышает норму (более чем в 5 раз выше ВГН), активность КФК следует определять регулярно в течение 5-7 дней для подтверждения результатов.

Перед началом применения препарата Дуплекор, при приеме аторвастатина в монотерапии, пациентам с факторами риска развития рабдомиолиза следует принимать препарат с осторожностью. Активность КФК необходимо

определять перед началом лечения аторвастатином в следующих ситуациях:

— нарушение функции почек;

— гипотиреоз;

— собственный или семейный анамнез мышечных заболеваний;

— наличие в анамнезе миотоксичности на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;

— заболевания печени в анамнезе и/или злоупотребление алкоголем;

— у пациентов пожилого возраста (> 65 лет) в случае наличия факторов риска развития рабдомиолиза.

Следует тщательно взвесить ожидаемую пользу и риск лечения и регулярно наблюдать пациентов. Если активность КФК повышена более чем в 5 раз по сравнению с ВГН, начинать лечение не следует.

Во время лечения

Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой.

Если мышечная боль, слабость или судороги возникают в процессе лечения препаратом Дуплекор, следует осуществлять контроль активности КФК. Если будет установлено, что активность КФК более чем в 5 раз превысила ВГН, лечение следует прекратить.

Если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт в течение всего дня, даже в том случае, если активность КФК повышена менее чем в 5 раз в сравнении с ВГН, лечение следует прекратить.

В случае исчезновения симптомов и возвращении к норме активности КФК, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Дуплекор с меньшей дозой аторвастатина и тщательном наблюдении за пациентом.

Повышение активности КФК следует учитывать при дифференциальной диагностике болей в грудной клетке при оценке вероятности развития инфаркта миокарда. При применении аторвастатина, как и других препаратов этого класса, описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией.

Совместный прием препарата Дуплекор и дантролена (раствор для инфузий), гемфиброзила или других фибратов не рекомендован.

При совместном применении циклоспорина, никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (более 1 г/сут), производных фиброевой кислоты, макролидных антибиотиков, включая эритромицин, кларитромицин, противогрибковых препаратов, относящихся к азолам (итраконазол, кетоконазол), нефазодона, а также ингибиторов протеазы ВИЧ увеличивается риск развития миопатии в ходе лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по влиянию препарата на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов не проводились. Следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и управлении механизмами при приеме препарата Дуплекор, учитывая возможное развитие чрезмерного снижения АД, головокружения и обморока.

При нарушениях функции почек

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы препарата не требуется.

При нарушениях функции печени

Дуплекор противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе или со стойким повышением активности печеночных ферментов в сыворотке крови, превышающей верхнюю границу нормы (ВГН) в 3 раза.

Перед началом лечения аторвастатином и периодически во время лечения необходимо контролировать функцию печени. В случае повышения активности печеночных ферментов, превышающих верхнюю границу нормы (ВГН) в 3 раза, рекомендуется снизить дозу препарата или прекратить его прием. У пациентов с нарушениями функции печени период полувыведения амлодипина увеличивается, поэтому препарат Дуплекор таким, пациентам следует назначать с осторожностью.

С осторожностью следует назначать Дуплекор пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим заболевания печени в анамнезе.

Применение в пожилом возрасте

С осторожностью: возраст старше 65 лет, т.к. с возрастом концентрация аторвастатина повышается.

Применение в детском возрасте

Противопоказан:

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/DUPLEKOR