

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СТАТИНАМ 5 мг/10 мг и 10 мг/10 мг, таблетки, покрытые оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Статинам 5 мг/10 мг и 10 мг/10 мг, таблетки, покрытые оболочкой, содержат амлодипин (в виде амлодипина бесилата) 5 мг или 10 мг; аторвастатин (в виде аторвастатина кальциевой соли) 10 мг или 10 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

5 мг/10 мг: таблетки, покрытые оболочкой, белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поверхности таблеток допускается неровность. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

10 мг/10 мг: таблетки, покрытые оболочкой, голубого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поверхности таблеток допускается неровность. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Артериальная гипертензия с тремя и более факторами риска развития сердечно-сосудистых событий (фатальная и нефатальная ИБС (ишемическая болезнь сердца), необходимость в реваскуляризации, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака), с нормальным или умеренно повышенным уровнем холестерина без клинически выраженной ИБС.

Препарат применяется в случаях, когда рекомендуется комбинированная терапия амлодипином и невысокими дозами аторвастатина.

Статинам применяется в случаях, когда гиполипидемическая диета и другие нефармакологические методы лечения дислипидемии оказываются мало- или неэффективными.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная доза составляет 5 мг/10 мг один раз в сутки. Если пациент нуждается в более эффективном контроле артериального давления, можно принимать 10 мг/10 мг 1 раз в сутки.

Дозы препарата можно принимать в любое время суток независимо от приема пищи.

Статинам можно применять как отдельно, так и в комбинации с гипотензивными средствами, но его нельзя применять с другими блокаторами кальциевых каналов или с другими статинами.

Статинам используют в сочетании с немедикаментозными методами лечения, включая диету, физические нагрузки, снижение массы тела у пациентов с ожирением, отказ от курения.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью, пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Статином противопоказан пациентам с заболеванием печени в активной фазе.

Дети

Эффективность и безопасность Статинама у детей не изучалась. Клинические данные по применению препарата Статином в данной категории пациентов отсутствуют. Поэтому применение Статинама у детей до 18 лет не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Способ применения

Препарат применяют внутрь, проглатывая таблетку целиком и запивая водой.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, аторвастатину или к любому другому вспомогательному веществу, указанному в пункте 6.1;
- заболевания печени в активной фазе или стойкое повышение активности печеночных ферментов (более чем в 3 раза превышающих верхнюю границу нормы) неясной этиологии;
- выраженная артериальная гипотензия;
- шок (включая кардиогенный шок);
- обструкция путей оттока левого желудочка (например, аортальный стеноз тяжелой степени);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- у больных нестабильной стенокардией и в течение 8 суток после инфаркта миокарда;
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание) (см. раздел 4.6);
- женщинам, которые планируют беременность, или женщинам репродуктивного возраста, которые не используют адекватные методы контрацепции (см. раздел 4.6);
- дети до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены) (см. раздел 4.2).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Сердечная недостаточность

Пациентам с сердечной недостаточностью Статином следует назначать с осторожностью. В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класс III и IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) частота возникновения отека легких у пациентов, леченных амлодипином, была выше, чем у пациентов, принимавших плацебо.

Блокаторы кальциевых каналов, в том числе амлодипин, следует применять с осторожностью пациентам с застойной сердечной недостаточностью, поскольку они могут повышать риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений и летальности.

Влияние на печень

До начала лечения и периодически во время лечения необходимо контролировать показатели функции печени. При развитии у пациентов любых проявлений или симптомов, свидетельствующих о нарушении функции печени, следует провести у них определение биохимических показателей ее функции. При повышении активности трансаминаз их уровень следует контролировать вплоть до нормализации. У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и значения AUC больше. Рекомендации по дозированию у данной категории пациентов

не разработаны. Если отмечается повышение уровня АЛТ или АСТ более чем в 3 раза верхней границы нормы (ВГН), лечение необходимо прекратить.

Из-за наличия аторвастатина Статиам необходимо применять с осторожностью пациентам, которые в значительных количествах употребляют алкоголь, с печеночной недостаточностью и/или заболеванием печени в анамнезе.

Влияние на скелетную мускулатуру

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, аторвастатин в редких случаях может оказывать влияние на скелетные мышцы и вызывать развитие миалгии, миозита и миопатии, которые могут прогрессировать до рабдомиолиза (потенциально опасного для жизни состояния), который характеризуется выраженным повышением уровня креатинкиназы (КК) (в > 10 раз выше ВГН), миоглобинемией и миоглобинурией, которые могут привести к развитию почечной недостаточности.

Имеются очень редкие сообщения о случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами. ИОНМ клинически характеризуется стойкой слабостью проксимальной мускулатуры несмотря на отмену лечения статинами.

Перед лечением

Статиам необходимо с осторожностью назначать пациентам с факторами риска развития рабдомиолиза. Перед началом приема статинов следует проводить определение уровня КК в следующих ситуациях:

- при почечной недостаточности;
- при гипотиреозе;
- при наличии в личном или семейном анамнезе наследственных заболеваний мышечной ткани;
- при наличии в анамнезе миотоксичности, связанной с применением статинов или фибратов;
- заболеваниях печени в анамнезе и/или при злоупотреблении алкоголем;
- у пациентов пожилого возраста (старше 70 лет), данные меры необходимо пересмотреть с учетом других факторов предрасположенности к рабдомиолизу;
- в ситуациях, которые могут приводить к повышению уровня препарата в плазме крови, например, в случае лекарственного взаимодействия (см. раздел 4.5) или применении особыми популяциями, включая генетические субпопуляции.

В таких ситуациях необходимо проанализировать риск по сравнению с возможным положительным эффектом и рекомендуется проведение клинического мониторинга.

Если на начальном этапе уровень КК значительно повышен (> 5 раз выше ВГН), не следует начинать лечение препаратом.

Определение уровня креатинкиназы

Уровень КК не следует измерять после интенсивных физических нагрузок или при наличии любой другой вероятной причины повышения КК, поскольку это затрудняет интерпретацию полученных результатов. Если уровни КК на начальном этапе значительно повышены (в > 5 раз выше ВГН), следует провести повторное определение уровней КК через 5-7 дней для подтверждения результатов. Если подтверждается, что уровень КК в 5 раз превышает ВГН на начальном этапе, начинать лечение нельзя.

Во время лечения

- Пациентов необходимо попросить сразу же сообщать о развитии мышечной боли, судорогах в мышцах или слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или повышением температуры тела.
- Если такие симптомы возникают в период лечения, следует определить уровень КК. Если окажется, что он значительно повышен (в > 5 раз выше ВГН), лечение следует прекратить.

- Если симптомы со стороны мышечной ткани носят тяжелый характер и вызывают ежедневный дискомфорт, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения, даже если уровень КК не превышает пятикратной ВГН.
 - Если симптомы исчезли и нормализовался уровень КК, то можно рассмотреть вопрос о повторном применении Статинама в самой низкой дозировке при тщательном мониторинге.
 - Необходимо прекратить прием Статинама, в случаях если наблюдается клинически значимое повышение уровня КК (в > 10 раз выше ВГН), был выставлен диагноз рабдомиолиза или заподозрено его развитие.
- Амлодипин на результаты лабораторных исследований не влияет.

Одновременное лечение другими лекарственными средствами

Риск развития рабдомиолиза повышается при одновременном применении Статинама и некоторых лекарственных средств, которые могут увеличивать концентрацию аторвастатина в плазме крови, таких как мощные ингибиторы СУР3А4 или транспортных белков (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т. д.). Риск развития миопатии также может повышаться при одновременном применении гемфиброзила и других производных фиброевой кислоты, боцепревира, эритромицина, ниацина, эзетимиба, телапревира или комбинации типранавир/ритонавир. По возможности вместо этих лекарственных средств рекомендуется назначать альтернативные препараты, не вступающие в лекарственное взаимодействие.

В случае необходимости применения Статинама с указанными выше препаратами следует провести тщательную оценку пользы и риска сопутствующего лечения.

Аторвастатин нельзя применять одновременно с препаратами фузидиевой кислоты для системного применения либо в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиевой кислотой. У пациентов, для которых системное применение фузидиевой кислоты является обязательным, лечение статинами должно быть прекращено на протяжении всего лечения фузидиевой кислотой. Терапия статинами может быть повторно назначена спустя семь дней после получения последней дозы фузидиевой кислоты.

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых статинов, особенно при долгосрочной терапии, были зарегистрированы единичные случаи развития интерстициальной болезни легких. Симптомы данного заболевания могут включать диспноэ, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (усталость, снижение массы тела и повышение температуры). При подозрении на развитие интерстициальной болезни легких у пациента терапию статинами следует отменить.

Сахарный диабет

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины повышают уровень глюкозы в крови и их прием пациентами с высоким уровнем риска развития сахарного диабета может в некоторых случаях сопровождаться развитием гипергликемии такого уровня, при котором целесообразно проведение гипогликемических мер. Тем не менее, польза статинов для сосудистой системы перевешивает этот риск, и поэтому наличие данного риска не является основанием для прекращения терапии статинами. У пациентов группы риска (уровень глюкозы натощак 5,6-6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м, повышение уровня триглицеридов, артериальная гипертензия) показано динамическое наблюдение за состоянием здоровья и показателями биохимического исследования крови в соответствии с национальными рекомендациями.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, связанные с комбинированным препаратом

Показано, что фармакокинетика амлодипина (10 мг) при комбинированной терапии с аторвастатином (10 мг) у здоровых добровольцев не меняется. Амлодипин не оказывал влияния на C_{max} аторвастатина, но вызывал увеличение AUC аторвастатина на 18% (90% ДИ: 109-127%).

Исследования лекарственного взаимодействия препарата Статинам с другими лекарственными средствами не проводились, но проводились исследования каждого из компонентов в отдельности.

Амлодипин

Можно ожидать, что ингибиторы микросомального окисления будут повышать концентрацию амлодипина в плазме, усиливая риск побочных эффектов, а индукторы микросомальных ферментов печени – уменьшать.

Дантролен (в виде инфузии)

При одновременном введении верапамила и дантролена (внутривенно) в экспериментальных исследованиях на животных отмечалось развитие фибрилляции желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистого коллапса, ассоциированные с гиперкалиемией. В связи с риском развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов с предрасположенностью к злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Экстраполируя имеющиеся данные, необходимо избегать комбинации амлодипина и дантролена.

Баклофен

Усиливает гипотензивное действие. Необходимо вести мониторинг артериального давления и, при необходимости, корректировать дозу гипотензивного препарата.

Ингибиторы CYP3A4

Одновременное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (ингибиторами протеазы, противогрибковыми препаратами из группы азолов, макролидами, такими как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиаземом) может привести к существенному повышению экспозиции амлодипина и, соответственно, к повышению риска развития артериальной гипотензии. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с чем может потребоваться проведение клинического наблюдения за состоянием пациентов и коррекция дозы препарата.

Индукторы CYP3A4

Данные о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на действие амлодипина отсутствуют. Одновременный прием индукторов CYP3A4 (например, рифампицина, препаратов зверобоя продырявленного) может приводить к снижению концентраций амлодипина в плазме крови. Следует с осторожностью применять амлодипин в комбинации с индукторами CYP3A4.

Не рекомендуется принимать амлодипин совместно с грейпфрутом или грейпфрутовым соком, поскольку у некоторых пациентов это может приводить к увеличению биодоступности амлодипина и, соответственно, к усилению его гипотензивного действия.

Комбинации препаратов, которые следует принимать во внимание

Альфа-1 адреноблокаторы в урологии (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин)

Усиливают гипотензивное действие. Риск развития тяжелой ортостатической гипотензии.

Амифостин

Усиление гипотензивного действия вследствие добавления нежелательных эффектов.

Имипраминовые антидепрессанты, нейролептики

Усиление гипотензивного действия и повышение риска ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Бета-адреноблокаторы, применяемые при сердечной недостаточности (бисопролол, карведилол и метопролол)

Риск развития артериальной гипотензии и сердечной недостаточности у пациентов с латентной или неконтролируемой сердечной недостаточностью (отрицательный инотропный эффект дигидропиридинов *in vitro*, выраженность которого у различных препаратов варьирует, может суммироваться с отрицательными инотропными эффектами бета-адреноблокаторов). Одновременное применение бета-адреноблокаторов может минимизировать рефлекторную симпатическую реакцию, запускаемую в случае чрезмерной гемодинамической реперкуссии.

Кортикостероиды, тетракозактид

Ослабление гипотензивного действия (вследствие задержки воды и ионов натрия под действием кортикостероидов).

Другие гипотензивные лекарственные средства

Одновременное применение амлодипина с другими гипотензивными препаратами (бета-адреноблокаторами, блокаторами рецепторов ангиотензина II, диуретиками и ингибиторами АПФ) может усиливать гипотензивный эффект амлодипина. Необходимо с осторожностью рассматривать возможность лечения тринитратом, нитратами или другими сосудорасширяющими средствами.

Силденафил

Однократный прием силденафила в дозе 100 мг у пациентов с эссенциальной гипертензией не оказывал влияния на фармакокинетические параметры амлодипина. При совместном применении амлодипина и силденафила каждый препарат независимо оказывал свое гипотензивное действие.

Циклоспорин

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия с циклоспорином и амлодипином у здоровых добровольцев или в других популяциях, за исключением пациентов после трансплантации почек (у которых отмечалось повышение минимальной концентрации циклоспорина, варьировавшее в среднем от 0 до 40%), не проводились. У пациентов после трансплантации почек, принимающих амлодипин, следует рассмотреть вопрос о проведении мониторинга концентрации циклоспорина и, при необходимости, снижении его дозы.

В исследованиях по изучению лекарственного взаимодействия также было продемонстрировано, что циметидин, аторвастатин, соли алюминия/магния и дигоксин не оказывали влияние на фармакокинетику амлодипина.

Противопоказано совместное применение с анастрозолом

Итраконазол, кетоконазол, телитромицин

Повышается риск развития рабдомиолиза при одновременном применении, за счет снижения метаболизма аторвастатина в печени.

Влияние одновременно принимаемых лекарственных средств на аторвастатин

Аторвастатин метаболизируется с помощью цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) и является субстратом белков-переносчиков, например, транспортера печеночного захвата OATP1B1. Одновременный прием аторвастатина и ингибиторов изофермента CYP3A4 или белков-переносчиков, может приводить к повышению концентраций аторвастатина в плазме крови и повышению риска развития миопатии. Этот риск также может возрастать при одновременном применении аторвастатина с другими лекарственными

средствами, которые способны индуцировать развитие миопатии, такими как производные фиброевой кислоты и эзетимиб (см. раздел 4.4).

Ингибиторы CYP3A4

При применении сильных ингибиторов CYP3A4 отмечалось выраженное увеличение концентрации аторвастатина (см. таблицу 1 и специальную информацию ниже). По возможности следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов CYP3A4 (например, циклоспорина, телитромицина, кларитромицина, делавирдина, стирипентола, кетоконазола, вориконазола, итраконазола, позаконазола и ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т. д.). Если одновременного применения этих лекарственных средств с аторвастатином избежать нельзя, следует рассмотреть возможность применения более низких начальных и максимальных доз аторвастатина, а также рекомендуется проведение соответствующего клинического мониторинга состояния пациента (см. таблицу 1).

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме крови (см. таблицу 1).

При применении эритромицина в комбинации со статинами наблюдался повышенный риск развития миопатии. Исследования по изучению лекарственного взаимодействия, в которых бы оценивалось влияние амиодарона или верапамила на аторвастатин, не проводились. Как амиодарон, так и верапамил ингибируют активность CYP3A4, и их одновременное применение с аторвастатином может приводить к усилению действия аторвастатина. Таким образом, при одновременном применении с умеренными ингибиторами CYP3A4 следует рассмотреть возможность использования более низкой максимальной дозы аторвастатина и проведения соответствующего клинического наблюдения за состоянием пациентов, особенно в начале лечения и при коррекции дозы ингибитора.

Индукторы CYP3A4

Одновременное применение аторвастатина с индукторами системы цитохрома P450 3A (например, эфавиренцем, рифампицином и препаратами зверобоя) может приводить к снижению концентраций аторвастатина в плазме крови. В связи с двойным механизмом взаимодействия рифампицина (индукция цитохрома P450 3A и ингибирование белка-переносчика OATP1B1, обеспечивающего захват гепатоцитами) рекомендуется одновременное применение аторвастатина с рифампицином, поскольку применение аторвастатина через некоторое время после приема рифампицина сопровождалось существенным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови. Влияние рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно, и если одновременного применения избежать невозможно, следует тщательно контролировать состояние пациентов для оценки эффективности лечения.

Ингибиторы белков-переносчиков

Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин) способны повышать системное воздействие аторвастатина (см. таблицу 1). Влияние процесса ингибирования белков-транспортёров, участвующих в печеночном захвате, на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно. Если одновременного применения этих препаратов избежать нельзя, рекомендуется проводить клинический мониторинг для оценки эффективности лечения (см. таблицу 1).

Гемфиброзил/производные фиброевой кислоты

Применение фибратов в виде монотерапии ассоциировалось с отдельными случаями развития нежелательных явлений со стороны мышц, в том числе со случаями рабдомиолиза. Риск развития этих нежелательных явлений может возрасть при применении производных фиброевой кислоты с аторвастатином. Если одновременного применения этих препаратов избежать нельзя, следует использовать минимальную дозу

аторвастатина, которая позволит достичь терапевтических целей, и осуществлять должное наблюдение за состоянием пациентов (см. раздел 4.4).

Эзетимиб

Применение эзетимиба в качестве монотерапии ассоциировалось со случаями развития нежелательных явлений со стороны мышц, в том числе со случаями рабдомиолиза. Риск этих нежелательных явлений может возрастать при применении эзетимиба вместе с аторвастатином. У таких пациентов рекомендуется проводить надлежащее клиническое наблюдение.

Колестипол

При одновременном применении колестипола с аторвастатином концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови снижались.

Однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестипола был более выражен, чем в случае соответствующих монотерапий.

Фузидиевая кислота

Риск развития миопатии, в том числе рабдомиолиза, может быть повышен при одновременном системном применении фузидиевой кислоты и статинов. Механизм этого взаимодействия (вне зависимости от того, является ли оно фармакодинамическим, фармакокинетическим или обоих видов) все еще неизвестен. Поступали сообщения о рабдомиолизе (включая несколько смертельных случаев) у пациентов, принимающих препараты совместно.

Если необходимо лечение фузидиевой кислотой, лечение аторвастатином должно быть прекращено на протяжении всего лечения фузидиевой кислотой (см. раздел 4.4).

Колхицин

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия аторвастатина и колхицина не проводились, однако при одновременном применении аторвастатина и колхицина были зарегистрированы случаи развития миопатии, в связи с чем следует с осторожностью назначать аторвастатин в комбинации с колхицином.

Влияние аторвастатина на другие, одновременно принимаемые лекарственные средства

Дигоксин

При применении аторвастатина в дозе 10 мг на фоне многократного приема дигоксина регистрировали незначительное повышение равновесных концентраций дигоксина. Пациенты, принимающие дигоксин, нуждаются в надлежащем наблюдении.

Пероральные контрацептивы

Одновременное применение аторвастатина с пероральными контрацептивами повышало концентрации норэтиндрона и этинилэстрадиола в плазме крови.

Варфарин

В ходе клинического исследования с участием пациентов, проходивших длительную терапию варфарином, при одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг в сутки с варфарином в течение первых 4 дней лечения наблюдалось незначительное снижение протромбинового времени (примерно на 1,7 секунды), которое возвращалось в норму в течение 15 дней терапии аторвастатином. Несмотря на то, что важные с клинической точки зрения случаи антикоагулянтного взаимодействия отмечались крайне редко, определение протромбинового времени в процессе терапии у пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты, следует проводить перед началом применения аторвастатина и повторять довольно часто на ранней стадии терапии с целью подтверждения отсутствия существенного изменения данного показателя. После документально подтвержденной стабилизации протромбинового времени можно продолжать контролировать его с интервалами, принятыми при лечении кумариновыми антикоагулянтами. При изменении дозировки аторвастатина или прекращении его применения следует повторно проводить эту же процедуру. При проведении терапии

аторвастатином у пациентов, не принимающих антикоагулянты, случаи кровотечения или изменения протромбинового времени не отмечались.

Таблица 1. Влияние одновременно принимаемых лекарственных средств на фармакокинетику аторвастатина

Одновременно принимаемое лекарственное средство и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Отношение AUC ^{&}	Клинические рекомендации [#]
Типранавир 500 мг 2 раза/сут / ритонавир 200 мг 2 раза/сут, 8 дней (с 14 по 21 день)	40 мг в 1 день 10 мг на 20 день	9,4	В случаях, когда необходимо проводить лечение одновременно с приемом аторвастатина, суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг. У этих пациентов рекомендуется проведение клинического мониторинга.
Телапревир 750 мг 1 раз/8 часов, 10 дней	20 мг однократно	7,9	
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, стабильная доза	10 мг 1 раз/сут в течение 28 дней	8,7	
Лопинавир 400 мг 2 раза/сут / ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 14 дней	20 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	5,9	В случаях, когда необходимо проводить лечение одновременно с приемом аторвастатина рекомендуется снижать поддерживающие дозы аторвастатина. При применении аторвастатина в дозах, превышающих 20 мг, показано проведение клинического мониторинга.
Кларитромицин 500 мг 2 раза/сут, 9 дней	80 мг 1 раз/сут в течение 8 дней	4,4	
Саквинавир 400 мг 2 раза/сут / ритонавир (300 мг 2 раза/сут с 5-7 день, с последующим повышением дозы до 400 мг 2 раза/сут на 8 день), на 4-18 день, через 30 минут после приема аторвастатина	40 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	3,9	В случаях, когда необходимо проводить лечение одновременно с приемом аторвастатина, рекомендуется снижать поддерживающие дозы аторвастатина. При применении аторвастатина в дозах, превышающих 40 мг, показано проведение клинического мониторинга.
Дарунавир 300 мг 2 раза/сут / ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 9 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	3,4	
Итраконазол 200 мг 1 раз/сут, 4 дня	40 мг однократно	3,3	
Фосампренавир 700 мг 2 раза/сут / ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	2,5	

Фосампренавир 1400 мг 2 раза/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	2,3	
Нелфинавир 1250 мг 2 раза/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут в течение 28 дней	1,74	Особых рекомендаций нет.
Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 раз/сут*	40 мг однократно	1,37	Не рекомендовано применять аторвастатин одновременно с большими количествами грейпфрутового сока.
Дилтиазем 240 мг 1 раз/сут, 28 дней	40 мг однократно	1,51	После начала приема дилтиазема или коррекции его дозировки показано проведение надлежащего клинического мониторинга.
Эритромицин 500 мг 4 раза/сут, 7 дней	10 мг однократно	1,33	У этих пациентов рекомендуется более низкая максимальная доза, а также проведение клинического мониторинга.
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг однократно	1,18	Особых рекомендаций нет.
Циметидин 300 мг 4 раза/сут, 2 недели	10 мг 1 раз/сут в течение 2 недель	1,00	Особых рекомендаций нет.
Колестипол в дозе 10 г 2 раза/сут, 28 недель	40 мг 1 раз/сут в течение 28 недель	0,74**	Специальные рекомендации отсутствуют.
Антацидное средство, в форме суспензии, содержащее гидроксиды магния и алюминия, 30 мл 4 раза/сут, 2 недели	10 мг 1 раз/сут в течение 15 дней	0,66	Особых рекомендаций нет.
Эфавиренз 600 мг 1 раз/сут, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	0,59	Особых рекомендаций нет.
Рифампицин 600 мг 1 раз/сут, 7 дней (одновременное применение)	40 мг однократно	1,12	Если одновременного применения избежать невозможно, рекомендуется применять аторвастатин и рифампицин одновременно и проводить клинический мониторинг состояния пациента.
Рифампицин 600 мг 1 раз/сут, 5 дней (раздельный прием)	40 мг однократно	0,20	
Гемфиброзил 600 мг 2 раза/сут, 7 дней	40 мг однократно	1,35	У этих пациентов рекомендуется более низкая начальная дозировка и проведение

			клинического мониторинга.
Фенофибрат 160 мг 1 раз/сут, 7 дней	40 мг однократно	1,03	У этих пациентов рекомендуется более низкая начальная дозировка и проведение клинического мониторинга.
Боцепревир 800 мг 3 раза/сут, 7 дней	40 мг однократно	2,3	У этих пациентов рекомендуется более низкая начальная дозировка и проведение клинического мониторинга. При одновременном применении с боцепревиrom суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг.

& Представляет собой соотношение для типов лечения (совместное применение препарата и аторвастатина в сравнении с приемом только аторвастатина).

Информация по клинической значимости приведена в разделах 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия».

* В состав входит один или несколько компонентов, угнетающих активность CYP3A4, которые могут повышать концентрации в плазме крови лекарственных препаратов, подвергающихся метаболическим превращениям под влиянием этого фермента. Употребление одного стакана грейпфрутового сока (240 мл) также приводило к снижению AUC орто-гидроксированного активного метаболита на 20,4 %. Употребление значительного количества грейпфрутового сока (более 1,2 л в день в течение 5 дней) приводило к повышению AUC аторвастатина в 2,5 раза и AUC активных соединений (аторвастатина и его метаболитов).

** Значение отношения основывается на данных, полученных при анализе единственного образца, взятого через 8-16 ч после приема дозы.

1 раз/сут – 1 раз в сутки; 2 раза/сут – 2 раза в сутки, 3 раза/сут – 3 раза в сутки; 4 раза/сут – 4 раза в сутки.

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику одновременно принимаемых лекарственных средств

Аторвастатин и режим дозирования	Совместно принимаемый лекарственный препарат		
	Лекарственное средство / доза (мг)	Изменение AUC ^{&}	Клинические рекомендации
80 мг 1 раз/сут в течение 10 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 раз/сут, 20 дней	1,15	Следует проводить надлежащий мониторинг состояния пациентов, принимающих дигоксин.
40 мг 1 раз/сут в течение 22 дней	Пероральное противозачаточное средство, 1 раз/сут, 2 месяца - норэтиндрон, 1 мг	1,28 1,19	Особых рекомендаций нет.

	- этинилэстрадиол, 35 мкг		
80 мг 1 раз/сут в течение 15 дней	*Феназон, 600 мг, однократно	1,03	Особых рекомендаций нет.
10 мг однократно	Типранавир 500 мг 2 раза/сут / ритонавир 200 мг 2 раза/сут, 7 дней	1,08	Особых рекомендаций нет
10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза/сут, 14 дней	0,73	Особых рекомендаций нет.
10 мг 1 раз/сут в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза/сут / ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 14 дней	0,99	Особых рекомендаций нет.

& Представляет собой соотношение для типов лечения (совместное применение препарата и аторвастатина в сравнении с приемом только аторвастатина).

* Одновременное многократное применение аторвастатина и феназона практически не оказывало или оказывало незначительное влияние на клиренс феназона.

1 раз/сут – 1 раз в сутки; 2 раза/сут – два раза в сутки.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении амлодипина и аторвастатина у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

Применение СТАТИНАМА во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию, не рекомендуется.

Лактация

Сведения о проникновении амлодипина и аторвастатина в грудное молоко человека отсутствуют. Фармакодинамические (токсикологические) данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении аторвастатина в грудное молоко (см. раздел 5.3). СТАТИНАМ противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

Фертильность

У некоторых пациентов при применении блокаторов кальциевых каналов наблюдались обратимые изменения в области головки сперматозоидов. Клинических данных по влиянию амлодипина на фертильность недостаточно. В исследованиях на животных установлено влияние амлодипина на репродуктивную функцию самцов крыс (см. раздел 5.3). Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Амлодипин может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования. У пациентов, принимающих амлодипин, может снижаться скорость реакции при возникновении головокружения, головной боли, повышенной утомляемости или тошноты. В этом случае рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения.

Аторвастатин оказывает незначительное влияние на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования.

4.8 Нежелательные реакции

В клинических исследованиях безопасность амлодипина и аторвастатина изучалась у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии, при этом каких-либо неожиданных нежелательных эффектов при комбинированной терапии не зарегистрировано.

Нежелательные эффекты соответствовали выявленным ранее при лечении амлодипином и/или аторвастатином. В целом переносимость комбинированной терапии была хорошей. Большинство нежелательных эффектов были легко или умеренно выраженными.

В контролируемых клинических исследованиях из-за нежелательных эффектов или отклонений лабораторных показателей лечение амлодипином и аторвастатином было прекращено у 5,1% пациентов, а плацебо – у 4%.

Ниже отдельно приводятся нежелательные явления для амлодипина и аторвастатина, которые перечислены в соответствии с классом систем органов MedDRA и частотой развития, которая определялась следующим образом: очень часто ($>1/10$); часто ($> 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($> 1/1000$ до $<1/100$); редко ($> 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основе имеющихся данных). Побочные действия в каждой группе в отношении частоты указываются по шкале от более частых к менее частым.

Класс систем органов	Нежелательные эффекты	Частота	
		Амлодипин	Аторвастатин
Инфекционные и паразитарные заболевания	Назофарингит	-	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения	Очень редко	-
	Тромбоцитопения	Очень редко	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции	Очень редко	Часто
	Анафилаксия	-	Очень редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия	-	Нечасто
	Гипергликемия	Очень редко	Часто
	Увеличение массы тела	Нечасто	Нечасто
	Снижение массы тела	Нечасто	-
	Анорексия	-	Нечасто
	Сахарный диабет	-	Неизвестно*
Нарушения со стороны психики	Бессонница	Нечасто	Нечасто
	Изменения настроения (включая панику)	Нечасто	-
	Ночные кошмары	-	Нечасто
	Депрессия	Нечасто	-
	Спутанность сознания	Редко	-
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость	Часто	-
	Головокружение	Часто	Нечасто
	Головная боль (в особенности в начале	Часто	Часто

	лечения)		
	Тремор	Нечасто	-
	Гипестезии, парестезии	Нечасто	Нечасто
	Обморок	Нечасто	-
	Повышение мышечного тонуса	Очень редко	-
	Периферическая нейропатия	Очень редко	Редко
	Амнезия	-	Нечасто
	Дисгевзия	Нечасто	Нечасто
	Экстрапирамидальный синдром	Неизвестно**	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нечеткое зрение	-	Нечасто
	Нарушения зрения (в том числе диплопия)	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Шум в ушах	Нечасто	Нечасто
	Потеря слуха	-	Очень редко
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Часто	-
	Аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)	Нечасто	-
	Инфаркт миокарда	Очень редко	-
Нарушения со стороны сосудов	Приливы	Часто	-
	Артериальная гипотензия	Нечасто	-
	Васкулит	Очень редко	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Фаринголарингеальная боль	-	Часто
	Носовое кровотечение	-	Часто
	Одышка	Часто	-
	Кашель	Очень редко	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Гипертрофический гингивит	Очень редко	-
	Тошнота	Часто	Часто
	Боль в верхней и нижней части живота	Часто	Нечасто
	Рвота	Нечасто	Нечасто
	Диспепсия	Часто	Часто
	Изменения частоты стула (включая диарею и запор)	Часто	Часто
	Сухость во рту	Нечасто	-
	Гастрит	Очень редко	-
	Панкреатит	Очень редко	Нечасто
	Отрыжка	-	Нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	Очень редко	Нечасто
	Холестаз	-	Редко
	Печеночная недостаточность	-	Очень редко
	Повышение активности	Очень редко	-

	печеночных ферментов	(большей частью ассоциированное с холестазом)	
	Желтуха	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Буллезный дерматит, включая мультиформную эритему	-	Редко
	Отек Квинке	Очень редко	-
	Экссудативная полиморфная эритема	Очень редко	-
	Алоpecia	Нечасто	Нечасто
	Изменение цвета кожи	Нечасто	-
	Зуд	Нечасто	Нечасто
	Сыпь	Нечасто	Нечасто
	Геморрагическая сыпь	Нечасто	-
	Гирегидроз	Нечасто	-
	Экзантема	Нечасто	-
	Крапивница	Нечасто	Нечасто
	Ангioneвротический отек	Очень редко	Редко
	Эксфолиативный дерматит	Очень редко	-
	Фоточувствительность	Очень редко	-
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	Редко
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Редко
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Отечность суставов (включая отечность голеностопных суставов)	Часто	Часто
	Мышечные судороги, мышечные спазмы	Часто	Часто
	Боль в спине	Нечасто	Часто
	Артралгия	Нечасто	Часто
	Миалгия	Нечасто	Часто
	Боль в шее	-	Нечасто
	Боль в конечности	-	Часто
	Утомляемость мышц	-	Нечасто
	Миозит		Редко
	Рабдомиолиз, миопатия		Редко
	Тендинопатия, иногда осложняющаяся разрывом сухожилия	-	Редко
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	-	Неизвестно
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение мочеиспускания, никтурия, поллакиурия	Нечасто	-

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Импотенция	Нечасто	-
	Гинекомастия	Нечасто	Очень редко
Общие расстройства	Отек	Очень часто	-
	Периферический отек	-	Нечасто
	Повышенная утомляемость	Часто	Нечасто
	Астения	Часто	Нечасто
	Боль в грудной клетке	Нечасто	Нечасто
	Боль	Нечасто	-
	Недомогание	Нечасто	Нечасто
	Лихорадка	-	Нечасто
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	Повышение уровней ферментов печени, аланинаминотрансферазы (большой частью ассоциированное с холестазом)	Очень редко	Часто
	Повышение уровня креатининкиназы в крови	-	Часто
	Лейкоцитурия	-	Нечасто

* Сахарный диабет: частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы в крови натощак > 5,6 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышение уровня триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

** Сообщалось о единичных случаях развития экстрапирамидного синдрома при приеме амлодипина.

При приеме некоторых статинов были зарегистрированы следующие нежелательные реакции:

- половая дисфункция;
- депрессия;
- единичные случаи интерстициальной болезни легких, особенно при долгосрочной терапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государства (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

Информация о передозировке препаратом отсутствует.

Опыт преднамеренной передозировки препарата у человека ограничен.

Симптомы передозировки амлодипином: чрезмерная периферическая вазодилатация, приводящая к рефлекторной тахикардии, выраженное и стойкое снижение АД (артериального давления), вплоть до развития шока и летального исхода.

Лечение: клинически значимая артериальная гипотензия, обусловленная

передозировкой амлодипина, требует активной поддержки деятельности сердечно-сосудистой системы, включая тщательный мониторинг функции сердца и дыхания, поднятие конечностей, мониторинг объема циркулирующей жидкости и мочеиспускания.

Для восстановления тонуса сосудов и артериального давления можно применять сосудосуживающие средства (при отсутствии противопоказаний к их применению). Для устранения последствий блокады кальциевых каналов может быть полезным внутривенное введение глюконата кальция.

В некоторых случаях может быть полезным промывание желудка. У здоровых пациентов применение активированного угля в первые два часа после приема амлодипина в дозе 10 мг снижало уровень всасывания амлодипина.

Поскольку амлодипин в значительной степени связывается с белками плазмы крови, проведение гемодиализа неэффективно.

Специфического антидота для лечения передозировки аторвастатина отсутствует. В случае передозировки, при необходимости, следует проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Следует контролировать показатели функции печени, а также уровень КК в сыворотке крови. Учитывая активное связывание препарата с белками плазмы, гемодиализ вряд ли способен значительно ускорить клиренс аторвастатина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), другие комбинации.

АТХ: C10BX03.

5.1.1 Механизм действия

Механизм действия препарата обусловлен действием входящих в его состав компонентов: амлодипин – производное дигидропиридина, БКК (блокаторы кальциевых каналов), а аторвастатин – гиполипидемическое средство, ингибитор ГМГ-КоА (кофермент А)-редуктазы. Амлодипин ингибирует ток кальция через мембраны в гладкомышечные клетки и кардиомиоциты. Аторвастатин селективно и конкурентно ингибирует ГМГ-КоА (кофермент А)-редуктазу, которая катализирует превращение 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима А в мевалоновую кислоту – предшественник стероидов, включая холестерин (Хс).

Не наблюдается изменений влияния амлодипина на систолическое артериальное давление при комбинированном приеме амлодипина и аторвастатина по сравнению с монотерапией амлодипином.

Аналогичным образом, не наблюдается изменений влияния аторвастатина на LDL-C при фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина по сравнению с монотерапией аторвастатином.

Англо-скандинавское исследование исходов заболеваний сердца (ASCOT)

Англо-скандинавское исследование исходов заболеваний сердца (ASCOT) представляет собой рандомизированное факториальное исследование 2х2, в котором сравнивали два антигипертензивных режима лечения у, в общей сложности, 19 257 пациентов (ветвь снижения уровня артериального давления – ASCOT-BLPA), и эффект добавления 10 мг аторвастатина по сравнению с плацебо по летальным и нелетальным коронарным синдромам (гиполипидемическая ветвь – ASCOT-LLA) у 10 305 пациентов.

Влияние аторвастатина на летальные и нелетальные случаи коронарного синдрома оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом

исследовании у 10 305 пациентов с гипертонической болезнью сердца в возрасте 40-79 лет (5 168 в группе аторвастатина, 5 137 в группе плацебо), без предшествующего инфаркта миокарда или лечения стенокардии, а также уровнями общего холестерина (ТС) $\leq 6,5$ ммоль/л (251 мг/дл). У всех пациентов также присутствовало, как минимум, 3 сердечно-сосудистых фактора риска: мужской пол, возраст (≥ 55 и ≥ 65 лет у женщин), курение, сахарный диабет, ИБС (ишемическая болезнь сердца) 1-го функционального класса в анамнезе, соотношение уровня общего Хс к уровню Хс-ЛПВП (липопротеиды высокой плотности) более 6, заболевание периферических сосудов, гипертрофия левого желудочка, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, специфические изменения на ЭКГ (электрокардиограмма, электрокардиография), протеинурия и альбуминурия.

Пациенты получали антигипертензивную терапию на основе амлодипина (5-10 мг) или атенолола (50-100 мг). Для достижения целевого артериального давления (целевое АД $<140/90$ мм рт. ст. для пациентов без сахарного диабета, $<130/80$ мм рт. ст. для пациентов с сахарным диабетом) периндоприл (4-8 мг) добавляли к терапии амлодипином и бендрофлуметиазид калия (1,25-2,5 мг) добавляли к терапии атенололом. 5 168 пациентов получали аторвастатин 10 мг в день (2 584 пациента в группе амлодипина и 2 584 пациента в группе атенолола) и 5 137 пациентов получали плацебо (2 554 пациента в группе амлодипина и 2 583 пациента в группе атенолола).

Комбинация аторвастатина и амлодипина показала значительное снижение риска комбинированной первичной конечной точки (смертельная ишемическая болезнь сердца (ИБС) и не смертельный инфаркт миокарда):

- снижение на 53% (95% ДИ [31%-68%], $p < 0,0001$) по сравнению с амлодипином + плацебо.

- снижение на 39% (95% ДИ [8%-59%], $p < 0,016$) по сравнению с атенололом + аторвастатин.

Артериальное давление значительно снизилось в обеих группах получавших антигипертензивное лечение. Снижение артериального давления было более значительным в группе амлодипина + аторвастатина, чем в группе атенолол + аторвастатин ($-26,5/-15,6$ мм рт. ст. по сравнению с $-24,7/-13,6$ мм рт. ст., соответственно). Р-значения для различий между двумя группами составили 0,0036 (для систолического артериального давления) и $<0,0001$ (для диастолического артериального давления).

Исследование антигипертензивного и липидснижающего лечения для предупреждения сердечных приступов (ALLHAT): было проведено рандомизированное двойное слепое исследование под названием «Исследование антигипертензивного и липидснижающего лечения для предупреждения сердечных приступов» (ALLHAT) для сравнения влияния амлодипина или лизиноприла на хлорталидон как терапию первой линии у пациентов с легкой и умеренной гипертонией.

В общей сложности 33 357 пациентов с гипертонической болезнью в возрасте 55 лет и старше были рандомизированы и наблюдались, в среднем, в течение 4,9 лет. Пациенты имели, по меньшей мере, один дополнительный фактор риска ИБС, в том числе: предшествующий инфаркт миокарда или инсульт (> 6 месяцев до регистрации) или задокументированные другие атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (в целом 51,5%), диабет 2 типа (36,1%), холестерин липопротеинов высокой плотности (HDL-C) <35 мг/дл (11,6%), гипертрофия левого желудочка, диагностированная по результатам электрокардиограммы или эхокардиографии (20,9%), активное курение (21,9%).

Первичная конечная точка была составной частью смертельного ИБС или не смертельного инфаркта миокарда. 11,3% пациентов в группе амлодипина достигли первичной конечной точки в сравнении с 11,5% в группе хлорталидона (ОР 0,98, 95% ДИ [0,90-1,07] $p = 0,65$). Среди вторичных конечных точек:

- смертность от всех причин составила 17,3% в группе хлорталидона и 16,8% в группе амлодипина (амлодипин против хлорталидона RR 0,96, 95% ДИ [0,89-1,02] $p = 0,20$).
- заболеваемость сердечной недостаточностью (компонент составной комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой системы) была значительно выше в группе амлодипина по сравнению с хлорталидоновой группой (10,2% в сравнении с 7,7%, RR 1,38, 95% ДИ [1,25-1,52] $p < 0,001$).

Испытание не показало превосходства какого-либо препарата в отношении первичной конечной точки, анализ результатов, выполненных эмпирически, показал, что амлодипин снижает первичную конечную точку летальной ИБС и не летальные инфаркты миокарда, а во вторичной конечной точке наблюдалась смертность, в той же степени, что и при приеме хлорталидона.

Профилактика инсульта посредством агрессивного снижения уровня холестерина (SPARCL)

В исследовании «Профилактика инсульта посредством агрессивного снижения уровня холестерина» (SPARCL) влияние аторвастатина 80 мг в день или плацебо на инсульт было оценено у 4 731 пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в течение предшествующих 6 месяцев, и не имевших ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе. 60% пациентов были мужчинами, 21-92 лет (средний возраст 63 года) и имели средний базовый уровень ЛПНП 133 мг/дл (3,4 ммоль/л). Средний уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) составлял 73 мг/дл (1,9 ммоль/л) во время лечения аторвастатином и 129 мг/дл (3,3 ммоль/л) во время лечения плацебо. Медиана наблюдения составила 4,9 года.

Аторвастатин 80 мг уменьшал риск первичной конечной точки летального или нелетального инсульта на 15% (HR 0,85, 95% ДИ, 0,72-1,00, $p = 0,05$ или 0,84, 95% ДИ, 0,71-0,99, $p = 0,03$ после корректировки исходных факторов) по сравнению с плацебо. Смертность от всех причин составила 9,1% (216/2 365) для аторвастатина в сравнении с 8,9% (211/2 366) для плацебо.

По результатам процедуры множественных сравнений аторвастатин 80 мг уменьшал частоту ишемического инсульта (218/2 365, 9,2% в сравнении с 274/2 366, 11,6%, $p = 0,01$) и увеличивал частоту геморрагического инсульта (55/2 365, 2,3% в сравнении с 33/2 366, 1,4%, $p = 0,02$) по сравнению с плацебо.

Риск геморрагического инсульта был выше у пациентов, которые вошли в исследование с предшествующим геморрагическим инсультом (7/45 для аторвастатина в сравнении с 2/48 для плацебо, HR 4,06, 95% ДИ, 0,84-19,57), а риск ишемического инсульта был аналогичным между группами (3/45 для аторвастатина в сравнении с 2/48 для плацебо, HR 1,64, 95% ДИ, 0,27-9,82).

Риск геморрагического инсульта был выше у пациентов, которые вошли в исследование с предшествующим лакунарным инфарктом (20/708 для аторвастатина в сравнении с 4/701 для плацебо, HR 4,99, 95% ДИ, 1,71-14,61), но риск ишемического инсульта был ниже (79/708 для аторвастатина в сравнении с 102/701 для плацебо, HR 0,76, 95% ДИ, 0,57-1,02). Возможно, что общий риск развития инсульта увеличивается у пациентов с предшествующим лакунарным инфарктом, которые получали аторвастатин 80 мг/сут.

Смертность от всех причин составила 15,6% (7/45) для аторвастатина по сравнению с 10,4% (5/48) в подгруппе пациентов с предшествующим геморрагическим инсультом. Смертность от всех причин составила 10,9% (77/708) для аторвастатина по сравнению с 9,1% (64/701) для плацебо в подгруппе пациентов с предшествующим лакунарным инфарктом.

5.2 Фармакокинетические свойства

Данные комбинированного препарата амлодипина и аторвастатина

После перорального приема наблюдались два различимых пика концентрации в плазме.

Первый в диапазоне от 1 до 2 часов после приема принадлежит аторвастатину; второй – между 6 и 12 часами после приема дозы принадлежит амлодипину. Скорость и степень абсорбции (биодоступность) амлодипина и аторвастатина из комбинированного препарата существенно не отличаются от биодоступности амлодипина и аторвастатина при совместном приеме таблеток амлодипина и аторвастатина.

Биодоступность амлодипина из комбинированного препарата амлодипина и аторвастатина не зависела от приема пищи. Хотя пища снижает скорость и степень абсорбции аторвастатина из комбинированного препарата амлодипина и аторвастатина примерно на 32% и 11% соответственно, которые оцениваются с помощью $C_{\max}$ и AUC, аналогичное снижение концентрации в плазме после приема пищи наблюдается для аторвастатина без снижения воздействия на холестерин ЛПНП (LDL-C) (см. ниже).

5.2.1 Абсорбция

Амлодипин

После приема внутрь в терапевтических дозах максимальная концентрация амлодипина в крови достигается через 6 - 12 часов после приема. Абсолютная биодоступность препарата у человека составляет от 64% до 80%. Объем распределения составляет примерно 21 л/кг. Биодоступность амлодипина не зависит от приема пищи.

Аторвастатин

Аторвастатин быстро всасывается; максимальные концентрации ($C_{\max}$) в плазме крови достигаются в течение 1-2 часов. Степень всасывания аторвастатина повышается пропорционально дозе препарата. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет примерно 12%, а системная доступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА редуктазы – около 30%. Низкую системную биодоступность связывают с пресистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или биотрансформацией при первом прохождении через печень. Хотя пища снижает скорость и степень абсорбции лекарственного средства примерно на 25% и 9%, соответственно, по оценкам $C_{\max}$ и AUC, снижение LDL-C аналогично, независимо от приема пищи. Концентрация аторвастатина в плазме ниже (приблизительно 30% для $C_{\max}$ и AUC) после вечернего приема препарата по сравнению с приемом утром. Тем не менее, снижение уровня ЛПНП является одинаковым независимо от времени суток приема лекарственного средства.

5.2.2 Распределение

Амлодипин

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что связывание амлодипина с белками плазмы крови составляет приблизительно 97,5% у пациентов с гипертонической болезнью.

Аторвастатин

Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Связывание с белками плазмы составляет >95%.

5.2.3 Метаболизм

Амлодипин

Амлодипин метаболизируется в основном в печени с образованием неактивных метаболитов (около 90%).

Терминальный период полувыведения препарата из плазмы крови составляет 35-50 часов, что делает возможным его применение один раз в сутки.

Аторвастатин

Аторвастатин интенсивно метаболизируется с образованием орто- и парагидроксигированных производных и различных продуктов бета-окисления. *In vitro* орто- и парагидроксигированные метаболиты проявляют ингибирующую

активность в отношении ГМГ-КоА редуктазы, сопоставимую с таковой аторвастатина. Ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов.

5.2.4 Выведение

Амлодипин

Выведение амлодипина из плазмы двухфазное с конечным периодом полувыведения около 30-50 часов. Плато концентрации в плазме достигается через 7-8 дней постоянного приема дозы. 10% неизмененного препарата и 60% его метаболитов выводится с мочой.

Аторвастатин

Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночной и/или внепеченочной биотрансформации, не подвергаясь кишечнo-печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения аторвастатина у человека составляет примерно 14 часов. Ингибирующая активность в отношении ГМГ-КоА редуктазы сохраняется примерно в течение 20-30 часов в связи с наличием активных метаболитов. Менее 2% дозы аторвастатина выделяют с мочой после перорального приема.

5.2.5 Особые группы пациентов

Данные по амлодипину и аторвастатину в особых группах пациентов

Пожилые

Время достижения максимальной концентрации амлодипина у пациентов пожилого возраста и у молодых пациентов является схожим. У пациентов пожилого возраста отмечается тенденция к снижению клиренса амлодипина и, соответственно, повышению значений AUC и увеличению периода полувыведения препарата. Повышение значения AUC и увеличение периода полувыведения у пациентов с сердечной недостаточностью соответствовало возрастным особенностям исследуемой возрастной категории пациентов.

У здоровых пациентов пожилого возраста (возраст ≥ 65 лет) концентрации аторвастатина в плазме крови выше (приблизительно 40% для C_{max} и 30% для AUC), чем у взрослых пациентов молодого возраста. Клинические данные свидетельствуют о большей степени снижения ЛПНП при любой дозе аторвастатина у пожилых людей по сравнению с более молодыми пациентами.

Пол

Концентрации аторвастатина у женщин отличаются (примерно на 20% выше для C_{max} и на 10% ниже для AUC) от таковых у мужчин. Однако эти различия не имеют клинического значения, а гиполипидемический эффект препарата у мужчин и женщин почти одинаков.

Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетика амлодипина существенно не зависит от почечной недостаточности. Амлодипин не подвергается диализу. Таким образом, пациенты с почечной недостаточностью могут получать обычную начальную дозу амлодипина.

В исследованиях с аторвастатином заболевание почек не оказывает влияния на концентрацию аторвастатина или на снижение LDL-C, поэтому корректировка дозы аторвастатина у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижен, что приводит к увеличению периода полувыведения и повышению значений AUC примерно на 40% - 60%. Терапевтический ответ аторвастатина у пациентов с умеренной до тяжелой печеночной недостаточностью не изменяется, но содержание препарата в плазме крови значительно увеличивается. У пациентов с хронической

алкогольной болезнью печени (класс В по Чайлд - Пью) концентрация аторвастатина в плазме крови значительно повышена ($C_{\max}$ приблизительно в 16 раз и AUC в 11 раз).

Полиморфизм SLC01B1

Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе аторвастатина, осуществляется с помощью транспортера OATP1B1. У пациентов с полиморфизмом по гену SLC01B1 существует риск увеличения экспозиции аторвастатина, что может приводить к повышению риска развития рабдомиолиза (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Полиморфизм по гену, кодирующему OATP1B1 (SLC01B1 с.521CC), ассоциировался с ростом AUC аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с AUC аторвастатина у лиц, не имеющих этого варианта генотипа (с.521TT). Также у этих пациентов возможно генетически обусловленное нарушение печеночного захвата аторвастатина. Возможные последствия для эффективности препарата неизвестны.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина не проводились. Исследования на животных фармакологии безопасности, токсичности при повторных введениях, генотоксичности и канцерогенности амлодипина не выявили отрицательных свойств данного лекарственного средства, которые могли бы проявиться у человека. При изучении репродуктивной токсичности амлодипина на крысах регистрировали увеличение длительности родов и более высокую перинатальную смертность эмбрионов. Не выявлено влияния на фертильность крыс обоего пола при введении им амлодипина в дозе 10 мг/кг/сутки до спаривания в период гаметогенеза. В другом исследовании установлено снижение уровня плазменного фолликулостимулирующего гормона и тестостерона, а также снижение плотности сперматозоидов и количества зрелых сперматид и клеток Сертоли у самцов крыс после 30-дневного введения им амлодипина в дозе, сопоставимой с терапевтической для человека. Установлено отсутствие генотоксических (в тестах *in vitro* и *in vivo*) и канцерогенных свойств аторвастатина на крысах. В долгосрочном (2 года) исследовании на мышах зарегистрировано увеличение частоты возникновения гепатоцеллюлярной аденомы у самцов и гепатоцеллюлярной карциномы у самок при введении аторвастатина в дозах, превышающих максимальную для человека в 6-11 раз. Имеются литературные данные о влиянии ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на развитие эмбрионов животных. Так, показано снижение послеродовой выживаемости и замедление развития потомства крыс при введении аторвастатина беременным самкам в дозах, превышающих 20 мг/кг/сутки. Получены данные о проникновении аторвастатина и его активных метаболитов в молоко крыс в концентрации, сопоставимой с таковой в крови. Введение аторвастатина самкам и самцам крыс в дозах 175 и 225 мг/кг/сутки не влияло на показатели фертильности и не вызывало появления врожденных аномалий у потомства (тератогенность).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро содержит:

крахмал прежелатинизированный

кальция карбонат (E170)

кроскармеллоза натрия (E468)

гипромеллоза 2910 (E464)

кремния диоксид коллоидный безводный (E551)

кальция стеарат (E470)

целлюлоза микрокристаллическая (E460)

опадрай II белый (85 F) или опадрай II голубой (85 F)

Оболочка содержит:

Опадрай II белый (85F): поливиниловый спирт, частично гидролизованный (E1203), макрогол/полиэтиленгликоль (E1521), тальк (E553b), титана диоксид (E171).

Опадрай II голубой (85 F): поливиниловый спирт, частично гидролизованный (E1203); макрогол/полиэтиленгликоль (E1521); тальк (E553b); титана диоксид (E171); индигокармин FD&C (E132); бриллиантовый голубой FD&C (E133); железа оксид желтый (E172).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Три контурные упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

Дата перерегистрации:

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА