

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КАДУЕТ 5 mg/10 mg филмирани таблетки
CADUET 5 mg/10 mg film coated tablets

КАДУЕТ 10 mg/10 mg филмирани таблетки
CADUET 10 mg/10 mg film coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060484185
Разрешение №	72416-7, 15-07-2026
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

КАДУЕТ 5 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин като амлодипинов безилат (amlodipine besilate) и 10 mg аторвастатин като аторвастатин калций трихидрат (atorvastatin calcium trihydrate).

КАДУЕТ 10 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин като амлодипинов безилат (amlodipine besilate) и 10 mg аторвастатин като аторвастатин калций трихидрат (atorvastatin calcium trihydrate).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

КАДУЕТ 5 mg/10 mg филмирани таблетки

Бели овални филмирани таблетки, означени със "CDT 051" от едната страна и гладки от другата страна.

КАДУЕТ 10 mg/10 mg филмирани таблетки

Сини овални филмирани таблетки, означени със "CDT 101" от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

КАДУЕТ е показан за предотвратяване на сърдечно-съдови събития при пациенти с хипертония с поне три съпътстващи сърдечно-съдови рискови фактора, нормални до леко повишени нива на холестерол, без клинично изявена исхемична болест на сърцето (ИБС), при които комбинираното използване на амлодипин и ниска доза аторвастатин е прието като подходящо в съответствие със съвременните терапевтични указания (вж. точка 5.1).

КАДУЕТ следва да се използва при неадекватен отговор на диета и други нефармакологични мерки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

КАДУЕТ е предназначен за перорален прием.

Обичайната начална доза е 5 mg/10 mg веднъж дневно.



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

Дозите могат да бъдат приемани по всяко време на деня със или без храна.

КАДУЕТ може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с антихипертензивни лекарства, но не трябва да се приема в комбинация с друг блокер на калциевите канали или с друг статин.

Бъбречно увреждане

Не се налага промяна на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

КАДУЕТ е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на КАДУЕТ при деца и юноши не са установени. Поради това приложението на КАДУЕТ при тези популации не се препоръчва.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Едновременна употреба с други лекарствени продукти

Ако се прилага едновременно с циклоспорин, дозата на аторвастатин не трябва да надвишава 10 mg (вж. точка 4.5).

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

Употребата на аторвастатин не се препоръчва при пациенти, приемащи летермовир едновременно с циклоспорин (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.3 Противопоказания

КАДУЕТ е противопоказан при пациенти:

- които имат свръхчувствителност към дихидропиридины*, активните съставки амлодипин и аторвастатин, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- които имат активно чернодробно заболяване или неизяснени персистиращи повишения на серумните трансаминази, надхвърлящи 3 пъти горната граница на нормата
- по време на бременност, при кърмене и при жени с детероден потенциал, използващи подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6)
- в комбинация с итраконазол, кетоконазол и телитромицин (вж. точка 4.5)
- които имат тежка хипотония
- които са в шок (включително кардиогенен шок)
- които имат обструкция на изхода на лявата камера (напр. висока степен на аортна стеноза)
- които имат хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт
- лекувани с антивирусните средства за лечение на хепатит С глекапревир/превентасол

* амлодипин е дихидропиридинов блокер на калциевите канали



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сърдечна недостатъчност

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

Чернодробно увреждане

Трябва да се направят функционални чернодробни изследвания преди започване на лечението, периодично след това, както и при пациенти, които развиват някакви белези и симптоми, предполагащи чернодробно увреждане. В случай на повишени нива на трансаминазите, те трябва да се мониторира до изчезване на аномалиите.

Ако повишението на ALT или AST, надхвърлящо повече от три пъти горната граница на нормата (ULN), персистира, лечението трябва да се преустанови.

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране.

Поради съдържанието на аторвастатин, КАДУЕТ трябва да се прилага предпазливо при пациенти, които консумират значителни количества алкохол, при пациенти с чернодробно увреждане и/или с анамнеза за чернодробно заболяване.

Ефекти върху скелетната мускулатура

Както и други HMG-CoA-редуктазни инхибитори, аторвастатин може да засегне скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които рядко могат да прогресират до рабдомиолиза, характеризираща се със значително повишение на нивата на креатинкиназата (КК) (> 10 пъти над ULN), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност и в редки случаи могат да бъдат фатални.

При третирани със статин асимптомни пациенти не се препоръчва редовен контрол на нивата на КК или други мускулни ензими. Въпреки това, при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза и при тези с мускулни симптоми, се препоръчва мониториране на КК преди започване на лечение със статин, както и по време на третиране със статин (вж. по-долу).

Много рядко се съобщава за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време или след лечение с някои статини. ИМНМ клинично се характеризира с персистираща слабост на проксималните мускули и повишени серумни нива на креатинкиназата, които продължават, въпреки прекратяване на лечението със статини, положителни анти-HMG-CoA редуктазни антитела и подобрение с имunosупресивни средства.

Преди лечението

КАДУЕТ трябва да се предписва внимателно на пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Преди започване на лечение със статин, нивото на креатинкиназата трябва да се измерва в следните случаи:

- бъбречно увреждане
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени заболявания на мускулите
- анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат
- анамнеза за чернодробно заболяване и/или при консумация на значителни количества алкохол



- при пациенти в старческа възраст (> 70 години) трябва да се прецени необходимостта от това измерване в зависимост от предразполагащите към рабдомиолиза фактори
- ситуации, при които може да възникне повишение на плазмените нива като напр. взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, включително генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

В такива ситуации, рискът от лечението трябва да се прецени спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично мониториране.

Не трябва да се започва лечение, ако изходните нива на КК са значително повишени (> 5 пъти над ULN).

Измерване на креатинкиназата (КК)

Креатинкиназата (КК) не трябва да се изследва след тежко физическо натоварване или при наличие на възможна алтернативна причина за увеличението на КК, тъй като това затруднява интерпретацията на резултатите. Ако изходните стойности на КК са значително повишени (> 5 пъти над ULN), нивата трябва систематично да се изследват повторно 5 до 7 дни по-късно, за да се потвърдят резултатите.

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат предупредени веднага да съобщават за появата на необясними мускулни болки, мускулни крампи или слабост, особено ако са придружени от неразположение или повишена температура.
- Ако такива симптоми се появят по време на лечението с КАДУЕТ, трябва да се изследва нивото на КК на пациента. Лечението трябва да бъде прекратено, ако се установи, че тези нива са значително повишени (> 5 пъти над ULN).
- Трябва да се обсъди прекратяване на лечението, ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват непрекъснат дискомфорт, дори когато нивата на КК са повишени до ≤ 5 пъти ULN.
- Ако симптомите отзвучат и нивата на КК се нормализират, може да се обсъди повторното включване на КАДУЕТ в по-ниски дози и при стриктно мониториране.
- КАДУЕТ трябва да се прекрати, ако се появят клинично значими повишения на нивата на КК (> 10 пъти ULN) или ако се диагностицира или се подозира рабдомиолиза.

Амлодипин не повлиява резултатите от лабораторни изследвания.

Съпътстваща терапия с други лекарствени продукти

Както и при други статини, рискът от рабдомиолиза се повишава при съпътстващо приложение на КАДУЕТ с някои лекарства, които могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин като: мощни инхибитори на СYP3A4 или транспортните протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирепентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир и HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия може също да бъде повишен при съпътстващо приложение на гемфиброзил и други производни на фибриновата киселина, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (напр. боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир), еритромицин, ниацин, езетимиб или колхицин. Вместо тези лекарства, трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии, ако е възможно.

В случаите, когато едновременно прилагане на тези лекарствени продукти е наложително, трябва внимателно да се преценят ползата и рискът, като се препоръчва подходящо клинично мониториране на тези пациенти (вж. точка 4.5).



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

КАДУЕТ не трябва да се прилага едновременно със системно приложение на фузидова киселина или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които системният прием на фузидова киселина е от съществено значение, лечението със статини трябва да се спре за целия курс на лечение с фузидова киселина. Съобщени са случаи на рабдомиолиза (някои от които фатални) при пациенти, получавали комбинация от фузидова киселина със статини (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят лекарска помощ, ако при тях се появят симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.

Лечението със статини може да бъде започнато отново седем дни след приема на последната доза фузидова киселина.

В отделни случаи, когато е необходимо продължително системно лечение с фузидова киселина, напр. при лечение на тежки инфекции, нуждата от едновременно приложение на КАДУЕТ и фузидова киселина трябва да се прецени за всеки отделен пациент и под пряко медицинско наблюдение.

Предотвратяване на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)

Post-hoc анализ на субтиповете инсулти при пациенти без исхемична болест на сърцето (ИБС), които са били с наскоро прекаран инсулт или транзиторна исхемична атака (TIA), е показал по-висока честота на хеморагичен инсулт при пациентите, започнали с аторвастатин 80 mg спрямо плацебо. Повишен риск е отчетен предимно при пациенти с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт при включване в проучването. За пациентите с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт балансът между рисковете и ползите от аторвастин 80 mg е несигурен и потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва да бъде внимателно преценен преди започване на терапията (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

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

Захарен диабет

Някои данни показват, че статините като клас лекарства повишават нивата на глюкоза в кръвта и при някои пациенти с висок риск от бъдещ диабет, могат да предизвикат ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагането на стандартно лечение при диабет. Въпреки това понижаването на съдовия риск от статините превишава по значение риска от диабет и той не трябва да бъде причина за прекратяване на терапията със статини. Пациентите с висок риск от диабет (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да се проследяват клинично и биохимично, съгласно местните ръководства.



Миастения гравис

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на КАДУЕТ трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Помощни вещества

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

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Взаимодействия, свързани с комбинираното лекарство

Данни от проучване при здрави лица на взаимодействието между активните компоненти на лекарството, включващо 10 mg амлодипин и 80 mg аторвастатин, показват, че фармакокинетиката на амлодипин е непроменена при едновременното прилагане на лекарствата. Не е установен ефект на амлодипин върху C_{max} на аторвастатин, но AUC на аторвастатин е била увеличена с 18% (IC_{90%} [109-127%]) в присъствието на амлодипин.

Не са провеждани изследвания с КАДУЕТ и други лекарства, но са проведени проучвания с отделните компоненти, амлодипин и аторвастатин, както е описано по-долу:

Взаимодействия, свързани с амлодипин

Непрепоръчителна комбинация

Дантролен (инфузия)

При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия, след приложение на верапамил и дантролен (интравенозно). Поради риск от хиперкалиемия се препоръчва едновременното приложение на блокери на калциевите канали, като амлодипин, да се избягва при пациенти, чувствителни на злокачествена (малигнена) хипертермия и при нейното овладяване. По екстраполация комбинирането на амлодипин и дантролен трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Комбинации, изискващи повишено внимание

Баклофен

Засилване на антихипертензивния ефект. Мониториране на артериалното налягане и коригиране на дозата на антихипертензивното лекарство, ако е необходимо.

CYP3A4 инхибитори

Едновременната употреба на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови противогъбични, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) могат да доведат до значително повишаване на експозицията на амлодипин, което да повиши риска от хипотония. Клиничната значимост на тези фармакокинетични промени може да е по-изразена при пациенти в старческа възраст. Може да са необходими клинично проследяване и коригиране на дозата при тези пациенти.

CYP3A4 индуктори

При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).



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

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите на понижаване на кръвното налягане на амлодипин се наслагват към понижаващите кръвното налягане ефекти на други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства.

Такролимус

Съществува риск от повишени нива на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин, но фармакокинетичният механизъм на това взаимодействие не е напълно известен. За да се избегне токсичност с такролимус, приложението на амлодипин при пациент на лечение с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и промяна на дозата на такролимус, при необходимост.

Инхибитори на протеин, таргетен за рапамицин (mTOR)

Инхибиторите на mTOR като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременната употреба на mTOR инхибитори амлодипин може да повиши експозицията на mTOR инхибиторите.

В клинични проучвания за лекарствени взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Комбинации, които трябва да се имат предвид

Алфа-1 блокери в урологията (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин)

Усилване на хипотензивния ефект. Риск от тежка ортостатична хипотония.

Амифостин

Усилване на хипотензивния ефект от прибавяне на нежелани ефекти.

Имипраминови антидепресанти, невролептици

Антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).

Бета-блокери при сърдечна недостатъчност (бизопролол, карведилол, метопролол)

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

Кортикостероиди, тетракозактид

Намаление на антихипертензивния ефект (ефект на задържане на вода и натрий при кортикостероидите).

Други антихипертензивни лекарства

Едновременното прилагане на амлодипин с друго антихипертензивно лекарство (бета-блокери, блокери на ангиотензин II, диуретик, ACE-инхибитор) може да усили хипотензивния ефект на амлодипин. Лечение с тринитрат, нитрати или други вазодилататори трябва да бъде внимателно обмислено.

Силденафил

Единична доза от 100 mg силденафил при пациенти с есенциална хипертония няма ефект върху фармакокинетичните параметри на амлодипин. При комбинирано използване



амлодипин и силденафил, всяко средство оказва независимо собствения си ефект, понижаващ кръвното налягане.

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия между циклоsporин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на такива при пациенти с бъбречна трансплантация, при които се наблюдава променливо повишение (средно от 0% до 40%) на най-ниската концентрация на циклоsporин. Изисква се повишено внимание при мониториране нивата на циклоsporин при пациенти с бъбречна трансплантация, които са на лечение с амлодипин, а намаляването на дозата на циклоsporин трябва става при необходимост.

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

Ефект на други лекарствени продукти върху аторвастатин при едновременно прилагане

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1B1 (Organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксните транспортери на P-гликопротеин (P-gp) и на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistance protein, BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2). Съпътстващото прилагане на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини, може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може също да се повиши при едновременно прилагане на аторвастатин с други лекарствени продукти, притежаващи потенциал да индуцират миопатия като фибрати и езетимиб (вж. точки 4.3 и 4.4).

Инхибитори на CYP3A4

Установено е, че мощните инхибитори на CYP3A4 водят до значително повишаване на концентрациите на аторвастатин (вж. Таблица 1 и подробната информация по-долу). Едновременното прилагане на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. циклоsporин, телитромицин, кларитромицин, делапирдин, стирипентол, кетоназол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (напр. елбасвир/гразопревир) и на и HIV протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.), трябва да се избягва, ако е възможно. В случаи, когато едновременното прилагане на тези лекарствени продукти с аторвастатин не може да се избегне, трябва да се обмислят по-ниски начална и максимална дози аторвастатин. Препоръчва се и подходящо клинично проследяване на пациентите (вж. Таблица 1).

Умерени инхибитори на CYP3A4: (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Наблюдаван е повишен риск от миопатия при употреба на еритромицин в комбинация със статини. Проучвания на взаимодействията, оценяващи ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин не са провеждани. Известно е, че както амиодарон, така и верапамил инхибират активността на CYP3A4 и едновременното им прилагане с аторвастатин може да доведе до повишена системна експозиция на аторвастатин. Поради това при едновременно прилагане с умерени инхибитори на CYP3A4 трябва да се обмисли по-ниска максимална доза аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента. Препоръчва се подходящо клинично проследяване в началото на терапията или при промяна на дозата на инхибитора.

Индуктори на CYP3A4

Едновременното прилагане на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A4 (напр. ефавиренц, рифампицин, жълт кантарион) може да доведе до вариabilно понижаване на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойното взаимодействие на рифампицин (индукция на цитохром P450 3A и инхибция на хепатоцитния транспортен протеин за



обратно поемане OATP1B1), се препоръчва прилагането на аторвастатин и рифампицин да става едновременно, тъй като забавеното прилагане на аторвастатин след прилагането на рифампицин се свързва със значително понижение на плазмените концентрации на аторвастатин. Въпреки това ефектът на рифампицин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите е неустановен и ако едновременното прилагане не може да се избегне, пациентите трябва внимателно да се проследяват за ефикасност.

Инхибитори на транспортерите

Инхибиторите на транспортните протеини могат да повишат системната наличност на аторвастатин. Циклоспорин и летермовир са инхибитори на транспортерите, включени в елиминирането на аторвастатин, напр. OATP1B1/1B3, P-gp и BCRP, което води до повишена системна наличност на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът от инхибирането на транспортерите на хепатоцитното захващане върху наличността на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, се препоръчва понижаване на дозата и клинично наблюдение на ефектите (вж. Таблица 1).

Употребата на аторвастатин не се препоръчва при пациенти, приемащи летермовир едновременно с циклоспорин (вж. точка 4.4).

Гемфиброзил/производни на фибриновата киселина

Употребата на фибрати, сама по себе си, понякога се свързва с мускулни прояви, включително рабдомиолиза. Рискът от тези прояви може да се повиши при едновременна употреба на фибрати и аторвастатин. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, трябва да се използва най-малката доза аторвастатин, необходима за достигане на терапевтичен ефект и пациентите трябва да се проследяват (вж. точка 4.4).

Езетимиб

Употребата на езетимиб, сама по себе си, се свързва с мускулни прояви, включително рабдомиолиза. Ето защо рискът от тези събития може да се повиши при едновременна употреба на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се подходящо клинично проследяване на тези пациенти.

Колестипол

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са били по-ниски (съотношение на концентрацията на аторвастатин: 0,74), когато колестипол е прилаган едновременно с аторвастатин. Ефектът върху липидите обаче е бил по-изразен при едновременното прилагане на аторвастатин и колестипол, отколкото при самостоятелното приложение на двете лекарства.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременно системно приложение на фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (фармакодинамично или фармакокинетично) все още не е известен. Съобщени са случаи на рабдомиолиза (някои от които фатални) при пациенти, получаващи тази комбинация.

Ако е необходимо лечение с фузидова киселина, терапията с аторвастатин трябва да се спре за целия период на лечение с фузидова киселина (вж. точка 4.4).

Колхицин

Въпреки че не са провеждани проучвания за взаимодействие с аторвастатин и колхицин, се съобщава за случаи на миопатия при едновременно прилагане на аторвастатин с колхицин. Трябва да се подхожда внимателно при предписване на аторвастатин с колхицин.

Даптомицин

Съобщавани са случаи на миопатия и/или рабдомиолиза при едновременно прилагане на HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. аторвастатин) и даптомицин. Ако едновременното



приложение не може да бъде избегнато, се препоръчва подходящо клинично проследяване (вж. точка 4.4).

Ефект на аторвастатин върху други лекарствени продукти при едновременно прилагане

Дигоксин

Когато многократни дози дигоксин и 10 mg аторвастатин са прилагани едновременно, стационарните концентрации на дигоксин са се повишили леко. Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да бъдат подходящо проследявани.

Перорални контрацептиви

Едновременно прилагане на аторвастатин с перорален контрацептив предизвиква повишение на плазмените концентрации на норетиндрон и етинилестрадиол.

Варфарин

В клинично проучване при пациенти на хронична терапия с варфарин, едновременното прилагане на аторвастатин 80 mg дневно с варфарин е предизвикало незначително понижение от около 1,7 секунди на протромбиновото време през първите 4 дни на прием, което се е върнало към норма в рамките на 15 дни от началото на терапията с аторвастатин. Въпреки че много малко случаи на клинично значими взаимодействия с антикоагуланти са съобщавани, протромбиновото време трябва да се определи преди започване на аторвастатин при пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти и достатъчно често в началото на терапията, за да е сигурно, че няма значими промени в този показател. Веднъж установено стабилно протромбиново време, мониторирането на този показател може да става на обичайните интервали, препоръчителни за пациентите на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастатин се промени или се прекрати приема, трябва да се повтори същата процедура. Терапията с аторвастатин не е свързана с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, не приемащи антикоагуланти.

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

Едновременно прилаган лекарствен продукт и схема на прилагане	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Съотношение на AUC ^{&}	Клинична препоръка [#]
Глекапревир 400 mg веднъж дневно/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно за 7 дни	8,3	Едновременното прилагане с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир, е противопоказано (вж. точка 4.3).
Тирпанапир 500 mg два пъти дневно/ Ритонапир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от ден 14 до 21)	40 mg на ден 1, 10 mg на ден 20	9,4	Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, не превишавайте 10 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Телапревир 750 mg, през 8 часа, 10 дни	20 mg, единична доза	7,9	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, постоянна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	8,7	
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	5,9	Няма специални препоръки. КАЛУЕТ съдържа 10 mg аторвастатин.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	4,5	
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир (300 mg два пъти дневно от дни 5-7,	40 mg веднъж дневно за 4 дни	3,9	Няма специални препоръки.



Едновременно прилаган лекарствен продукт и схема на прилагане	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Съотношение на AUC ^{&}	Клинична препоръка [#]
повишен до 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 4-18, 30 min след дозата на аторвастатин			съдържа 10 mg аторвастатин.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	3,4	
Итраконазол 200 mg дневно, 4 дни	40 mg единична доза	3,3	
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,5	
Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,3	
Елбасвир 50 mg веднъж дневно/гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg единична доза	1,95	Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg при едновременно прилагане на продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир.
Летермовир 480 mg веднъж дневно, 10 дни	20 mg единична доза	3,29	Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg при едновременно прилагане на продукти, съдържащи летермовир.
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	1,74	Няма специални препоръки.
Сок от грейпфрут, 240 mL веднъж дневно*	40 mg единична доза	1,37	Не се препоръчва едновременния прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg единична доза	1,51	След започването на терапията или след промяна на дозировката на дилтиазем, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg единична доза	1,33	Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 2 седмици	1,00	Няма специални препоръки.
Колестипол 10 g два пъти дневно, 24 седмици	40 mg веднъж дневно за 8 седмици	0,74**	Няма специални препоръки.
Антиацидна суспензия, съдържаща магнезиев и	10 mg веднъж дневно за 15 дни	0,66	Няма специални препоръки.



Едновременно прилаган лекарствен продукт и схема на прилагане	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Съотношение на AUC ^{&}	Клинична препоръка [#]
алуминиев хидроксиди, 30 ml четири пъти дневно, 17 дни			
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	0,59	Няма специални препоръки.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (едновременно приложен)	40 mg единична доза	1,12	Ако едновременно приложение не може да се избегне, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (доза разделени във времето)	40 mg единична доза	0,20	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg единична доза	1,35	Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg единична доза	1,03	Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Боцепревир 800 mg три пъти дневно, 7 дни	40 mg единична доза	2,3	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване при тези пациенти. Дозата на аторвастатин при едновременно приложение с боцепревир не трябва да надвишава 20 mg дневно.

[&] Представява съотношение между лечението (лекарствен продукт, прилаган едновременно с аторвастатин, спрямо самостоятелно приложение на аторвастатин).

[#] Вж. точки 4.4 и 4.5 за клиничната значимост.

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

** Съотношение, изчислено на базата на единична проба, взета 8-16 ч. след дозата.

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

Аторвастатин и схема на прилагане	Едновременно приложен лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/Доза (mg)	Съотношение на AUC ^{&}	Клинични препоръки
80 mg веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg веднъж дневно, за 20 дни	1,15	Пациенти, приемащи дигоксин, трябва да бъдат внимателно проследявани.
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Перорални контрацептиви веднъж дневно, за 2 месеца - норетиндрон 1 mg - етинилестрадиол 35 µg	1,28 1,19	Няма специални препоръки.
80 mg веднъж дневно за 15 дни	* Феназон, 600 mg единична доза	1,03	Няма специални препоръки.



Аторвастатин и схема на прилагане	Едновременно приложен лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/Доза (mg)	Съотношение на AUC ^{&}	Клинични препоръки
10 mg единична доза	Типранавир 500 mg два пъти дневно/ритонавир 200 mg два пъти дневно, за 7 дни	1,08	Няма специални препоръки.
10 mg веднъж дневно за 4 дни	Фосампренавир 1400 mg два пъти дневно, за 14 дни	0,73	Няма специални препоръки.
10 mg веднъж дневно за 4 дни	Фосампренавир 700 mg два пъти дневно/ритонавир 100 mg два пъти дневно, за 14 дни	0,99	Няма специални препоръки.

[&] Представлява съотношение между лечението (лекарствен продукт, прилаган едновременно с аторвастатин, спрямо самостоятелно приложение на аторвастатин).

* Едновременното прилагане на многократни дози аторвастатин и феназон показват малък или недоловим ефект върху клирънса на феназон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

КАДУЕТ е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Рядко са получавани съобщения за вродени аномалии след вътрематочна експозиция на HMG-CoA-редуктазни инхибитори. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

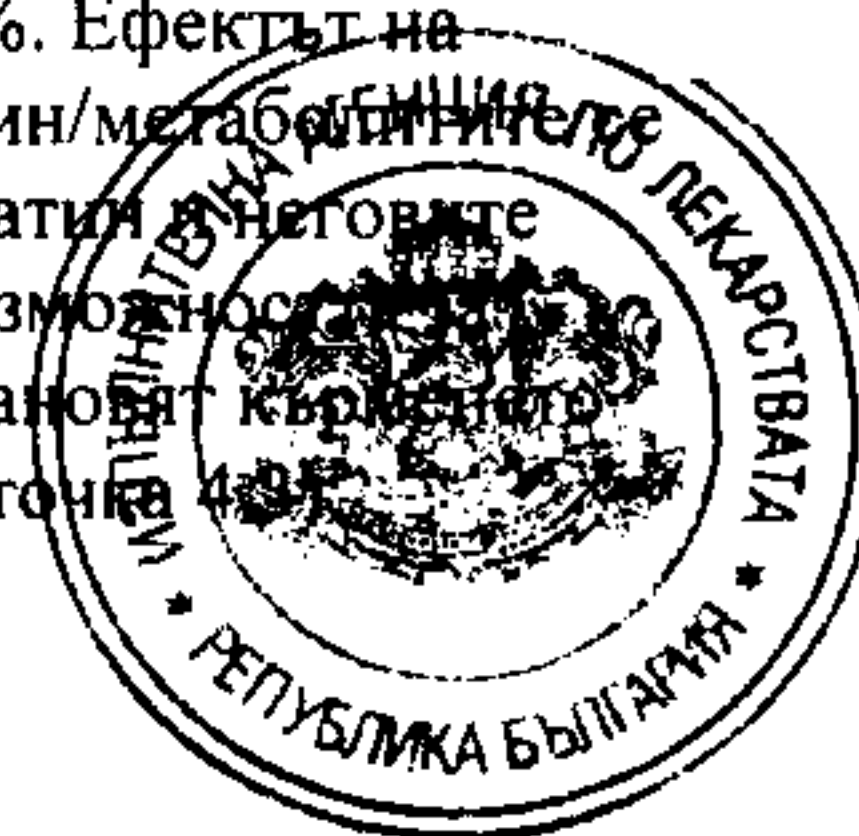
Лечението на майката с аторвастатин може да понижи феталните нива на мевалонат, който е прекурсор на холестероловата биосинтеза. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекратяването на липидопонижаващия лекарствен продукт по време на бременност би трябвало да има малък ефект по отношение на дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

По тези причини КАДУЕТ не трябва да се прилага при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението със КАДУЕТ трябва да се преустанови за периода на бременността или докато се установи липса на бременност (вж. точка 4.3.)

Ако се установи бременност по време на лечението, КАДУЕТ трябва да бъде незабавно спрян.

Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон – 3-7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Не е известно дали аторвастатин/метаболитите се екскретират в кърмата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са близки до тези в млякото (вж. точка 5.3). Поради възможността за сериозни нежелани реакции, жените приемащи КАДУЕТ, трябва да преустановят кърменето (вж. точка 4.3). Аторвастатин е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).



Фертилитет

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проведени проучвания, които да установят ефекта на КАДУЕТ върху способността да се шофира и да се ползват машини.

Аторвастатин, като съставка на КАДУЕТ, повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, въз основа на фармакодинамичните свойства на амлодипин, включен в състава на КАДУЕТ, възможната поява на замаяване, главоболие, умора или гадене трябва да се има предвид при шофиране или използване на машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на КАДУЕТ е изследвана в двойнослепи плацебо-контролирани проучвания при 1092 пациенти, лекувани за съпътстваща хипертония и дислипидемия. В клинични проучвания с КАДУЕТ не са наблюдавани нежелани лекарствени събития, специфични за тази комбинация. Нежеланите лекарствени събития са били ограничени до тези, които са били съобщени по-рано за амлодипин и/или аторвастатин (вж. по-долу съответните таблици за нежелани лекарствени събития).

В контролирани клинични проучвания, спирането на терапията поради клинични нежелани събития или лабораторни отклонения е било необходимо само при 5,1% от пациентите третиранни едновременно с амлодипин и аторвастатин, в сравнение с 4% от пациентите, получаващи плацебо.

По-долу са посочени поотделно нежелани реакции за амлодипин и аторвастатин, изброени съгласно системо-органната класификация MedDRA и честотата им.

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA Системо-органна класификация	Нежелани реакции	Честота	
		Амлодипин	Аторвастатин
Инфекции и инфестации	Назофарингит	-	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения	Много редки	-
	Тромбоцитопения	Много редки	Редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Много редки	Чести
	Анафилаксия	-	Много редки
Нарушения на метаболизма	Хипогликемия	-	Чести
	Хипергликемия*	Много редки	Чести



и храненето	Повишаване на теглото	Нечести	Нечести
	Намаление на теглото	Нечести	-
	Анорексия	-	Нечести
Психични нарушения	Безсъние	Нечести	Нечести
	Промени в настроението (вкл. безпокойство)	Нечести	-
	Кошмари	-	Нечести
	Депресия	Нечести	С неизвестна честота
	Обърканост	Редки	-
Нарушения на нервната система	Сънливост	Чести	-
	Замайване	Чести	Нечести
	Главоболие (особено в началото на лечението)	Чести	Чести
	Тремор	Нечести	-
	Хипоестезия, парестезия	Нечести	Нечести
	Синкоп	Нечести	-
	Хипертония	Много редки	-
	Периферна невропатия	Много редки	Редки
	Амнезия	-	Нечести
	Промени във вкуса	Нечести	Нечести
	Екстрапирамиден синдром	С неизвестна честота	-
	Миастения гравис	-	С неизвестна честота
Зрителни нарушения	Замъглено зрение	-	Нечести
	Нарушения на зрението (вкл. диплопия)	Чести	Редки
	Очна миастения	-	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	Нечести	Нечести
	Загуба на слуха	-	Много редки
Сърдечни нарушения	Палпитации	Чести	-
	Аритмия (вкл. брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	Нечести	-
	Стенокардия	Редки	-
	Инфаркт на миокарда	Много редки	-
	Зачервяване	Чести	-
Съдови нарушения	Хипотония	Нечести	-
	Васкулит	Много редки	-
	Фаринголарингеална болка	-	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	-	Чести
	Задух	Чести	-
	Ринит	Нечести	-
	Кашлица	Нечести	-
	Интерстициална белодробна болест,	-	Чести
			Чести



	особено при продължителна терапия		
Стомашно-чревни нарушения	Гингивална хиперплазия	Много редки	-
	Гадене	Чести	Чести
	Абдоминална болка, в горната и долната част на корема	Чести	Нечести
	Повръщане	Нечести	Нечести
	Диспепсия	Чести	Чести
	Променена чревна моторика (вкл. диария и запек)	Чести	-
	Сухота в устата	Нечести	-
	Промяна във вкуса	Нечести	-
	Диария, запек, флатуленция	-	Чести
	Гастрит	Много редки	-
	Панкреатит	Много редки	Нечести
	Оригване	-	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит	Много редки	Нечести
	Холестаза	-	Редки
	Чернодробна недостатъчност	-	Много редки
	Жълтеница	Много редки	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Булозен дерматит, вкл. еритема мултиформе	Много редки	Редки
	Оток на Quincke	Много редки	-
	Еритема мултиформе	Много редки	-
	Косопад	Нечести	Нечести
	Пурпура	Нечести	-
	Промяна в цвета на кожата	Нечести	-
	Сърбеж	Нечести	Нечести
	Обрив	Нечести	Нечести
	Повишено изпотяване	Нечести	-
	Екзантема	Нечести	-
	Уртикария	Нечести	Нечести
	Ангионевротичен оток	Много редки	Редки
	Ексфолиативен дерматит	Много редки	-
	Фоточувствителност	Много редки	-
	Синдром на Stevens-Johnson	Много редки	Редки
	Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота	Редки
	Лихеноидна лекарствена реакция	-	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Оток на ставите (вкл. на глезените)	Чести	Чести
	Мускулни крампи, мускулни спазми	Чести	Чести



	Артралгия, миалгия (вж. точка 4.4)	Нечести	Чести
	Болки в гърба	Нечести	Чести
	Болки в шията	-	Нечести
	Болки в крайниците	-	Чести
	Мускулна слабост	-	Нечести
	Миозит (вж. точка 4.4)	-	Редки
	Рабдомиолиза, миопатия (вж. точка 4.4)	-	Редки
	Руптура на мускул	-	Редки
	Тендинопатия, в редки случаи руптура на сухожилие	-	Редки
	Лупус-подобен синдром	-	Много редки
	Имуномедирана некротизираща миопатия	-	С неизвестна честота (вж. точка 4.4)
	Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност	Нечести	Нечести
	Гинекомастия	Нечести	Много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Отоци	Много чести	Нечести
	Периферни отоци	-	Нечести
	Умора	Чести	Нечести
	Отпадналост	Чести	Нечести
	Гръдна болка	Нечести	Нечести
	Болка	Нечести	-
	Неразположение	Нечести	Нечести
	Треска	-	Нечести
Изследвания	Повишени стойности на чернодробните ензими ALT, AST (най-често свързани с холестаза)	Много редки	Чести
	Повишени нива на КК в кръвта (вж. точка 4.4)	-	Чести
	Левкоцити в урината	-	Нечести

* при някои статини е съобщавано за захарен диабет: честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/L, ИТТ > 30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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



подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Липсва информация за предозиране на КАДУЕТ при хора.

Амлодипин

Сведенията за целенасочено предозиране на амлодипин при хора са ограничени. Значителното предозиране може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и вероятно до рефлекторна тахикардия. Съобщава се за значителна и вероятно продължителна системна хипотония, достигаща до шок с фатален изход. Всяка предизвикана от предозиране на амлодипин хипотония изисква мониториране в кардиологично отделение за интензивно лечение. За възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане може да бъде от полза приложението на вазоконстриктор. Тъй като амлодипин се свързва във висок процент с плазмените протеини, диализата вероятно няма да е от полза.

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

Аторвастатин

Няма специфично лечение при предозиране на аторвастатин. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се приложат необходимите поддържащи мерки. Трябва да се мониторираат чернодробните функционални тестове и нивата на серумната КК. Поради високата степен на свързване на лекарството с плазмените протеини, малко вероятно е хемодиализата да повиши значително клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

КАДУЕТ има двоен механизъм на действие - действието на дихидропиридиновия калциев антагонист (антагонист на калциевия йон или блокер на бавните канали) амлодипин и инхибирането на HMG-CoA-редуктазата от аторвастатин. Компонентът амлодипин на КАДУЕТ инхибира трансмембранното навлизане на калциевите йони в съдовата гладка мускулатура и сърдечния мускул. Съставката аторвастатин на КАДУЕТ е селективен, компетитивен инхибитор на HMG-CoA-редуктазата, скоростоопределящия ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А до мевалонат, прекурсор на стеролите, включително на холестерола.

При прилагане на КАДУЕТ не е наблюдавано изменение в ефекта на амлодипин върху систолното кръвно налягане, в сравнение със самостоятелно приложен амлодипин.

По същия начин, при прилагане на КАДУЕТ не е наблюдавано изменение в ефекта на аторвастатин върху LDL-холестерола, в сравнение със самостоятелно приложен аторвастатин.

Англо-Скандинавско Проучване за Сърдечно-съдови Резултати (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - ASCOT)

ASCOT е рандомизирано проучване с 2x2 факториален дизайн, сравняващо два антихипертензивни режима при общо 19 257 пациенти (понижаващо кръвното налягане, намаляващо риска от сърдечно-съдови събития).



ASCOT-BPLA), както и ефекта от добавянето на 10 mg аторвастатин, в сравнение с плацебо при 10 305 пациенти (липидопонижаващо рамо ASCOT-LLA) върху фатални и нефатални коронарни събития.

Ефектът на аторвастатин върху фатални и нефатални коронарни събития е оценен в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (ASCOT-LLA) при 10 305 пациенти с хипертония, на възраст от 40 до 79 години, без предхождащ миокарден инфаркт или лечение за стенокардия, и с нива на общ холестерол $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Всички пациенти са имали поне 3 от следните предварително дефинирани сърдечно-съдови рискови фактори: мъжки пол, възраст (≥ 55 години), тютюнопушене, диабет, анамнеза за ранна исхемична болест на сърцето у роднина от първа линия, съотношение общ холестерол:липопротеини с висока плътност (TC:HDL) ≥ 6 , периферно съдово заболяване, левокамерна хипертрофия, предхождащи мозъчно-съдови събития, специфични аномалии в ЕКГ, протеинурия/албуминурия.

Пациентите са лекувани с антихипертензивна терапия, включваща амлодипин (5-10 mg) или атенолол (50-100 mg). За да се достигнат прицелните стойности на кръвното налягане ($< 140/90$ mm Hg за пациенти без диабет, $< 130/80$ mm Hg за диабетици), е било възможно да се добавят съответно периндоприл (4-8 mg) към групата с амлодипин и бендрофлуметиазид калий (1,25-2,5 mg) към групата с атенолол. Доксазозин GITS (4-8 mg) е бил трета линия терапия и при двете рамена. Групата с аторвастатин е включвала 5168 пациенти (2584 от тях са получавали амлодипин и 2584 – атенолол), а плацебо групата - 5137 пациенти (2554 от тях са получавали амлодипин и 2583 – атенолол).

Комбинирането на амлодипин и аторвастатин е довело до значително понижаване на риска при комбинирана първична крайна точка фатална ИБС и нефатален инфаркт на миокарда с:

- 53% (95% доверителен интервал 31% до 68%, $p < 0,0001$) в сравнение с амлодипин + плацебо;
- 39% (95% доверителен интервал 8% до 59%, $p < 0,016$) в сравнение с атенолол + аторвастатин.

Кръвното налягане се е понижило значително и при двата терапевтични режима, като е било по-значително при режима с амлодипин + аторвастатин, в сравнение с атенолол + аторвастатин ($-26,5/-15,6$ mmHg срещу съответно $-24,7/-13,6$ mmHg). p -Стойностите на разликите между групите са 0,0036 (за систолно кръвно налягане) и $< 0,0001$ (за диастолно кръвно налягане).

Проучване за Антихипертензивно и Липидопонижаващо Лечение за Профилактика на Сърдечен Пристъп (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT)

Рандомизирано, двойносляпо проучване, наречено Антихипертензивно и Липидопонижаващо Лечение за Профилактика на Сърдечен Пристъп (ALLHAT) е проведено за сравняване ефектите на амлодипин или лизиноприл с тези на хлорталидон като терапия от първа линия при пациенти с лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години или по-възрастни са били рандомизирани и проследени средно за 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за исхемична болест на сърцето, включително: предишен миокарден инфаркт или инсулт (> 6 месеца преди включване в проучването) или документирано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (общо 51,5%); диабет тип 2 (36,1%); HDL-холестерол < 35 mg/dl (11,6%); левокамерна хипертрофия, диагностицирана електрокардиографски или ехокардиографски (20,9%), тютюнопушене (21,9%).

Първичната крайна цел е комбинация от фатална ИБС или нефатален миокарден инфаркт. При групата на амлодипин 11,3% от пациентите достигат първичната крайна цел, спрямо 12,3% в групата на хлорталидон (RR 0,98, 95% CI [0,90-1,07], $p = 0,65$).



При вторичните крайни цели:

- общата смъртност е 17,3% в групата на хлорталидон и 16,8% в групата на амлодипин (амлодипин спрямо хлорталидон RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02], $p=0,20$);
- честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна цел) е значимо по-висока в групата на амлодипин в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% % спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52], $p<0,001$).

Проучването не показва превъзходството на някое от лекарствата по отношение на първичната крайна цел; направеният *a posteriori* анализ на резултатите показва, че амлодипин понижава в същата степен като хлорталидон първичната крайна цел от фатална ИБС и нефатален миокарден инфаркт, както и вторичната крайна цел - обща смъртност.

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

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

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

- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациентите, които са с предшестващ хеморагичен инсулт при включване в проучването (7/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 4,06; CI 0,84-19,57) и рискът от исхемичен инсулт е сходен в двете групи (3/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациенти, които са с предшестващ лакунарен инфаркт при включване в проучването (20/708 при аторвастатин спрямо 4/701 при плацебо; HR 4,99; 95% CI, 1,71–14,6), но рискът от исхемичен инсулт при тези пациенти също е намален (79/708 при аторвастатин спрямо 102/701 при плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Възможно е крайният риск от инсулт да е повишен при пациентите с предходен лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg на ден.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Данни за КАДУЕТ

След перорално прилагане се наблюдават две отделни максимални плазмени концентрации. Първата - от 1 до 2 часа след прилагането, се отдава на аторвастатин, а втората - между 6 и 12 часа след приетата доза, се отдава на амлодипин. Скоростта и степента на абсорбция (бионаличност) на амлодипин и аторвастатин от КАДУЕТ не се различават съществено от бионаличността на амлодипин и аторвастатин при едновременно прилагане на таблетка амлодипин и аторвастатин.



Бионаличността на амлодипин от КАДУЕТ не се повлиява от приема на храна. Въпреки, че храната намалява скоростта и степента на абсорбция на аторвастатин от КАДУЕТ, съответно с около 32% и 11%, определено по $C_{\max}$ и AUC, подобни понижения в плазмените концентрации след прием на храна са наблюдавани при аторвастатин, без намаление на ефекта върху LDL-холестерола (вж. по-долу).

Данни за амлодипин

Абсорбция

След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин, максимални плазмени концентрации се достигат между 6-12 часа след приема. Установено е, че абсолютната бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение

In vitro проучвания с амлодипин показват, че при пациенти с хипертония около 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Биотрансформация

Чрез хепатален метаболизъм, амлодипин в значителна степен (около 90%) се превръща в неактивни метаболити.

Елиминиране

Елиминирането на амлодипин от плазмата е двуфазно, с краен елиминационен полуживот около 30-50 ч. При многократно приложение равновесни плазмени концентрации се достигат след 7-8 дни. С урината се екскретират 10% от амлодипин в непроменен вид и 60% от метаболитите на амлодипин.

Данни за аторвастатин

Абсорбция

Аторвастатин се абсорбира бързо, като максимална плазмена концентрация се достига за 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се повишава пропорционално на дозата на аторвастатин. Абсолютната бионаличност на аторвастатин (основното лекарство) е приблизително 12%, а системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA-редуктазата е около 30%. Ниската системна наличност се отдава на пресистемен клирънс в стомашно-чревната мукоза и/или на first-pass метаболизъм в черния дроб. Въпреки, че храната понижава скоростта и степента на резорбция на лекарството, съответно с около 25% и 9%, определено по $C_{\max}$ и AUC, намалението на LDL-холестерола е сходно, независимо дали аторвастатин се приема с или без храна. Плазмените концентрации на аторвастатин са по-ниски (приблизително с 30% за $C_{\max}$ и AUC) след вечерен прием на лекарството, в сравнение със сутрешно приложение. Сnižението на LDL-холестерол обаче е същото, независимо от времето през деня, когато се прилага лекарството.

Разпределение

Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 l. Аторвастатин е свързан с плазмените протеини в $\geq 95\%$.

Биотрансформация

Аторвастатин се метаболизира в значителна степен до орто- и парахидроксилирани деривати и различни бета-окислителни продукти. *In vitro*, инхибирането на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентно на това от аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се отдава на активните метаболити.

Елиминиране



Аторвастатин и метаболитите му се излъчват основно чрез жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда обаче, че лекарството не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният плазмен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа, но поради участието на активни метаболити, полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е 20 до 30 часа. След перорално прилагане, по-малко от 2% от дозата на аторвастатин се откриват в урината.

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

Данни за амлодипин и аторвастатин при специални популации

Пациенти в старческа възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е подобно при хора в старческа възраст и при по-млади индивиди. При пациенти в старческа възраст клирънсът на амлодипин показва тенденция към понижение, предизвиквайки увеличение на AUC и елиминационният полуживот. Увеличаването на AUC и елиминационният полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за проучената възрастова група.

Плазмените концентрации на аторвастатин са по-високи (с около 40% за C_{max} и 30% за AUC) при здрави индивиди в старческа възраст (≥ 65 годишни), отколкото при млади хора. Клинични данни предполагат по-значителна степен на понижение на LDL при хора в старческа възраст, независимо от дозата на аторвастатин, в сравнение с по-млади хора (вж. точка 4.4).

Пол

Концентрациите на аторвастатин при жени се различават (приблизително с 20% по-високи за C_{max} и с около 10% по-ниски за AUC) от тези при мъжете. Тези разлики нямат клинично значение и не водят до клинично значими различия в ефектите върху липидите при мъже и жени.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо от бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира. Поради това, пациенти с бъбречна недостатъчност могат да получават обичайната начална доза амлодипин.

В проучвания с аторвастатин, бъбречните заболявания не са повлияли плазмените концентрации или понижението на LDL-холестерола от аторвастатин и следователно при пациенти с бъбречна дисфункция не е необходимо коригиране на дозата на аторвастатин.

Чернодробно увреждане

Пациентите с чернодробно увреждане имат понижен клирънс на амлодипин, което води до увеличение на AUC с приблизително 40-60%. Терапевтичният отговор към аторвастатин е непроменен при пациенти с умерена до тежка чернодробна дисфункция, но експозицията към лекарството е силно удължена. При пациенти с хронично алкохолно чернодробно заболяване (Child-Pugh B), плазмените концентрации на аторвастатин са значително повишени (приблизително 16 пъти за C_{max} и 11 пъти за AUC).

SLOC1B1 полиморфизъм

Чернодробното поемане на всички HMG-CoA редуктазни инхибитори, включително аторвастатин, включва OATP1B1 транспортния протеин. При пациенти със SLOC1B1 полиморфизъм има риск от повишена системна експозиция на аторвастатин, който може да



доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж.точка 4.4). Полиморфизмът на гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC) е свързан с 2,4-пъти по-висока експозиция на аторвастатин (AUC) отколкото при индивидите без този генотипен вариант (с.521TT). При тези пациенти е възможно също да има генетично нарушено чернодробно поемане. Възможните последствия за ефикасността са неустановени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани неклинични проучвания с фиксираната комбинация на амлодипин и аторвастатин. Предклинични данни за амлодипин показват липсата на особен риск за хора, базирайки се на стандартните проучвания върху безопасността, фармакологията, токсичността при продължително прилагане, генотоксичност или карциногенен потенциал. При проучвания за репродуктивната токсичност на амлодипин, у плъхове е наблюдавано удължаване на родовия процес и по-висока перинатална смъртност.

Аторвастатин не е генотоксичен (*in vitro* и *in vivo*) или канцерогенен за плъхове. В двугодишно проучване при мишки са били увеличени случаите на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските животни, когато е прилагана максималната използвана доза, при която системната експозиция е била 6 до 11 пъти по-висока от най-високата доза за хора, на база AUC₀₋₂₄. Проучвания върху животни доказват, че инхибиторите на HMG-CoA редуктазата могат да повлияват развитието на ембрионите или фетусите. При плъхове, развитието на потомството е забавено и постнаталната преживяемост е намалена по време на експозиция на майките на аторвастатин в дози над 20 mg/kg дневно (клиничната системна експозиция). Концентрацията на аторвастатин и активните му метаболити в млякото на плъхове са били почти еднакви с тези в плазмата на майките. Аторвастатин няма ефект върху мъжкия или женския фертилитет, в дози съответно до 175 и 225 mg/kg дневно и не е тератогенен.

Репродуктивна токсичност

Проучвания за репродуктивността при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждането, продължително раждане и по-малък процент на преживяване на плода при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушение във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки - 64 дни и женски - 14 дни преди оплождане) в дози до 10 mg/kg/дневно (8 пъти* по-висока от максималната препоръчителна доза при хора от 10 mg, изчислени на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни в дози, сравними с дозите при хора, изчислени на база mg/kg, са установени намалени нива на фоликуло-стимулиращия хормон и на тестостерона в плазмата, както и намаляване на плътността на спермата и на броя на зрелите сперматиди и сертолиеви клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани с амлодипин в диетата за период от две години, в концентрации, изчислени да доставят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/дневно. Най-високата доза (при мишки – близка до, а при плъхове 2 пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислени на база mg/m²) е била близка до максималната допустима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват ефекти, свързани с приложението на лекарственния продукт, както на ниво ген, така и на ниво хромозома.

*Изчислени за пациент с тегло 50 kg.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

КАДУЕТ съдържа следните помощни вещества:

Сърцевина:

Калциев карбонат
Кроскармелоза натрий
Микрокристална целулоза
Прежелатинизирано царевично нишесте
Полисорбат 80
Хидроксипропилцелулоза
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Опадри II White 85F28751 (за КАДУЕТ 5 mg/10 mg филмирани таблетки) съдържащо:

Поливинилалкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3000
Талк

или

Опадри II Blue 85F10919 (за КАДУЕТ 10 mg/10 mg филмирани таблетки), съдържащо:

Поливинилалкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3000
Индиго кармин алуминиев лак (E132),
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 или 200 филмирани таблетки в блистери (полиамид/алуминий/PVC).

30 или 90 филмирани таблетки в бутилки (HDPE), съдържащи десикант, със защитена от деца запушалка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Виатрис ЕООД
офис сграда „Сердика офиси“
бул. Ситняково № 48, ет. 7
1505 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

КАДУЕТ 5 mg/10 mg филмирани таблетки - 20060484
КАДУЕТ 10 mg/10 mg филмирани таблетки - 20060485

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

Дата на първо разрешаване: 20 септември 2006 г.
Дата на последно подновяване: 5 декември 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

