

**ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
КАДУЕТ 10/10
(CADUET 10/10)**

Загальна характеристика:

основні фізико-хімічні властивості: овальні таблетки блакитного кольору, вкриті оболонкою, з логотипом «Pfizer» з одного боку і кодом продукту «CDT» і «101» - з іншого;

склад: 1 таблетка містить амлодипіну бесилату еквівалентно амлодипіну 10 мг; аторваститину кальцію еквівалентно аторваститину 10 мг;

допоміжні речовини: кальцію карбонат, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, полісорбат 80, гідроксипропілцелюлоза, вода очищена, кремнію діоксид колоїдний, магнію стеарат, Опадрі II блакитний 85F10919.

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Ліпідомодифікуючі засоби, комбіновані препарати. Інгібітори ГМГ-КоА редуктази, інші комбіновані препарати. Код ATC C10B X03.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Кадует 10/10 - це комбінований препарат, що поєднує два лікарські засоби: дигідропіредіновий антагоніст кальцію амлодипін і інгібітор редуктази 3-гідрокси-3-метилглютарил коензиму А (ГМГ - КоА редуктази) аторваститин. В цій комбінації амлодипін пригнічує трансмембраний потік іонів кальцію в клітини гладеньких м'язів судин і серця; аторваститин є селективним потужним інгібітором ГМГ - КоА редуктази, ключового ферменту конвертації 3-гідрокси-3-метилглютарил коензиму А у мевалонат – речовину, як є попередником стеролів, у тому числі і холестерину.

Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну пов'язаний із безпосереднім розслаблюючим впливом на гладенькі м'язи судин. Безпосередній механізм антиангінальної дії амлодипіну вивчений не повністю, вважається, що препарат:

1. Розширює периферичні артеріоли і таким чином знижує загальний периферійний опір (постнавантаження). Оскільки частота серцевих скорочень практично не змінюється, зниження навантаження на серце призводить до зниження споживання енергії та потреби міокарда в кисні.
2. Сприяє розширенню головних коронарних артерій і коронарних артеріол, як у незмінених, так і в ішемізованих зонах міокарда. Така дилатація збільшує надходження кисню до міокарда у хворих на вазоспастичну стенокардію (стенокардія Принцметала або варіантна стенокардія) і запобігає розвиткові коронарної вазоконстрикції.

У хворих на артеріальну гіпертензію разова доза амлодипіну забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску протягом 24 годин у положенні як лежачи, так і стоячи. Завдяки повільному початку дії амлодипін не спричиняє гострої гіпотензії.

У хворих на стенокардію амлодипін сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження, знижує частоту нападів стенокардії та зменшує потребу у вживанні таблеток нітрогліцерину.

Амлодипін не спричиняє метаболічні розлади чи зміни ліпідів в плазмі, завдяки чому препарат можна призначати хворим на бронхіальну астму, цукровий діабет або подагру.

Гемодинамічні дослідження та контролювані клінічні випробування у хворих на серцеву недостатність II-III функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) показали, що амлодипін не викликає погіршення їх стану за такими критеріями як толерантність до фізичного навантаження, фракція викиду лівого шлуночка та клінічна симптоматика.

У плацебо-контрольованих дослідженнях було показано, що застосування амлодипіну не призводить до підвищення ризику летальності або комбінованого показника летальності у пацієнтів з серцевою недостатністю III - IV класу (NYHA), які отримували дигоксин, діуретики та інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ).

Аторвастатин є селективним потужним інгібітором редуктази 3-гідрокси-3-метилглютарил-коензиму А (ГМГ-КоА) – ензimu, який регулює швидкість перетворення ГМГ-КоА в мевалонат – прекурсор стеролів (в т.ч. – холестерину). У пацієнтів з гомозиготною і гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією (РГ), неспадковою формою гіперхолестеринемії та змішаними дисліпідеміями аторвастатин зменшує концентрацію загального холестерину, холестерин-ліпопротеїнів низької щільності (Х-ЛНЦ) та аполіпопротеїну Б (апо Б). Аторвастатин, також зменшує концентрацію холестерин-ліпопротеїнів дуже низької щільності (Х-ЛДНЦ) і тригліциридів (ТГ) і дещо збільшує кількість холестерин-ліпопротеїну високої щільності (Х-ЛВЦ).

Аторвастатин знижує рівні холестерину і ліпопротеїнів у плазмі за рахунок пригнічення ГМГ-КоА редуктази та синтезу холестерину в печінці і збільшення кількості печінкових рецепторів ЛНЦ на поверхні клітин, що призводить до посилення захоплення і катаболізму ЛНЦ.

Аторвастатин зменшує синтез ЛНЦ і кількість часток ЛНЦ. Він викликає виражене і стійке підвищення активності ЛНЦ-рецепторів у поєданні зі сприятливими змінами якості ЛНЦ-часток, що циркулюють. Аторвастатин знижує рівень ЛНЦ у хворих із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, в яких терапія звичайними гіполіпідемічними засобами часто є малоектичною.

У людини фармакологічну активність виявляє як аторвастатин, так і деякі його метаболіти. Первінним місцем дії аторвастатину є печінка, яка відіграє головну роль у синтезі холестерину та кліренсі ЛНЦ. Зменшення рівня Х-ЛНЦ добре корелює з дозою препарату та концентрацією його в організмі. Індивідуальне дозування препарату ґрунтуються на терапевтичній відповіді.

Під час вивчення дозового ефекту аторвастатин (10 – 80 мг) зменшував рівень загального холестерину (30 – 46 %), Х-ЛНЦ (41 – 61 %), апо Б (34 – 50 %) і ТГ (14 – 33 %). Такий результат є стійким у пацієнтів з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією, неспадковою формою гіперхолестеринемії і змішаною формою гіперліпідемії, включаючи хворих на інсульнінезалежний цукровий діабет.

У пацієнтів з ізольованою гіпертригліцидемією аторвастатин зменшує рівень загального холестерину (ЗХ), Х-ЛНЦ, Х-ЛДНЦ, апо Б, ТГ, холестерин-ліпопротеїн невисокої щільності та підвищує Х-ЛВЦ. У пацієнтів із дисбеталіпопротеїнемією аторвастатин зменшує рівень холестерин-ліпопротеїну середньої щільності (Х-ЛСЦ).

У пацієнтів із гіперліпопротеїнемією Фредриксонівського типу Па та Пб середній відсоток підвищення Х-ЛВЦ при застосуванні 10 – 80 мг аторвастатину становив 5,1 – 8,7 % незалежно від дози. Крім того відмічалося значуще дозозалежне зменшення співвідношень ЗХ/Х-ЛВЦ і Х-ЛНЦ/Х-ЛВЦ.

Вплив аторвастатину у дозі 80 мг на добу протягом 16 тижнів на виникнення ішемії та загальну смертність у хворих на нестабільну стенокардію чи інфаркт міокарда без зубця Q виявився значущим зниженням ризику ішемії міокарда та летальності, зменшенням ризику випадків регоспіталізації з приводу стенокардії та підтвердженої ішемії міокарда. Аторвастатин зменшував ризик розвитку ішемії та смерті обернено пропорційно концентрації Х-ЛНЦ. Аторвастатин зменшував ризик ішемії та смерті у хворих на інфаркт міокарда без зубця Q та нестабільну стенокардію однаково у чоловіків і жінок і у пацієнтів як до 65, так і старше 65 років.

Аторвастатин значно зменшував частоту фатальних серцево-судинних захворювань і не фатального інфаркту міокарда, загальну частоту кардіоваскулярних захворювань, частоту фатального і нефатального інсульту, зменшував необхідність виконання реваскуляризації міокарда. При застосуванні аторвастатину загальна смертність і летальність від серцево-судинних захворювань зменшувались незначно, але відмічалися сприятливі тенденції. Лікувальний ефект не залежав від статі, віку або початкового рівня Х-ЛНЦ.

Повторні інсульти.

У пацієнтів без серцево-судинних захворювань, які за 6 і менше місяців до початку лікування мали інсульт або ТІА (транзиторну ішемічну атаку) аторвастатин у дозі 80 мг зменшував ризик фатальних та нефатальних інсультів на 15 %, значно зменшував частоту виникнення серцево-судинних захворювань, ризик «великих коронарних подій», процедур реваскуляризації.

Аторвастатин у тому ж дозуванні зменшував кількість випадків ішемічних інсультів і збільшував

кількість випадків геморагічних інсультів. Аторвастатин не впливав на летальність від геморагічних інсультів. Було продемонстровано зменшення ризику серцево-судинних подій при терапії аторвастатином 80 мг у всіх групах пацієнтів, за виключенням хворих, які вже мали геморагічний інсульт або повторний геморагічний інсульт на початку терапії. Аторвастатин в дозі 80 мг зменшує кількість інсультів та зменшує кількість «коронарних подій».

Вторинна профілактика серцево-судинних ускладнень

Були проведені дослідження із застосуванням аторвастатину у дозі 10 мг та 80 мг для зменшення серцево-судинних ускладнень у 10001 пацієнта, що мали клініку серцево-судинних захворювань та досягнули рівня ЛНЩ < 130 мг/дл після закінчення 8-тижневого періоду застосування аторвастатину у дозі 10 мг. Пацієнти були рандомізовані на групи - ті, що застосовували аторвастатин у дозі 10 мг на добу та ті, що застосовували 80 мг на добу в середньому протягом 4,9 років.

При лікуванні аторвастатином у дозі 80 мг на добу значимо знижувалася частота «великих коронарних подій» (434 випадки у групі, що застосовували аторвастатин 80 мг на добу у порівнянні з 548 випадками у групі, що застосовували аторвастатин 10 мг на добу), з відносним зниженням ризику 22 %.

Не відзначено значимої відмінності у досліджуваних групах щодо загальної смертності. Частка пацієнтів, у яких смерть виникла внаслідок серцево-судинних захворювань, включаючи ішемічну хворобу серця та фатальний інфаркт міокарда була значно нижчою у групі пацієнтів, що застосовували аторвастатин у дозі 80 мг порівняно з тими, що приймали його у дозі 10 мг. Відсоток пацієнтів у групі, які застосовували аторвастатин 80 мг і причина смерті яких не пов'язані з серцево-судинними захворюваннями, кількісно перевищував відповідний відсоток у групі пацієнтів, що застосовували його у дозі 10 мг.

У хлопчиків і дівчаток у постменархіальний період (10 – 17 років) з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією чи тяжкою гіперхолестеринемією аторвастатин у дозі 10 – 20 мг один раз на день суттєво знижував рівень загального холестерину, Х-ЛНЩ, тригліциридів та апо Б в плазмі. При цьому не було виявлено суттевого впливу на зріст та статеве дозрівання у хлопчиків або на тривалість менструального циклу у дівчаток. Безпека та ефективність застосування дози вище 20 мг для лікування дітей не вивчались. Вплив довготривалої ефективності терапії аторвастатином у дитинстві на зменшення захворюваності та смертності у дорослому віці не встановлений.

Фармакокінетика. *Абсорбція.* При пероральному застосуванні амлодипін/аторвастатину спостерігаються два окремих піки плазмової концентрації. Перший, у межах 1-2 год після прийому, пов'язаний із аторвастатином; другий, у межах 6-12 год після прийому, пов'язаний із амлодипіном. Швидкість абсорбції (біодоступність) амлодипіну та аторвастатину в складі амлодипін/аторвастатину достовірно не відрізняється від біодоступності амлодипіну та аторвастатину окремо у вигляді таблеток, що видно із даних максимальної концентрації (C_{max}) 101% (90% довірчого інтервалу (ДІ): 98, 104) і площині під кривою співвідношення концентрація/час (AUC) 100% (90% ДІ: 97, 103) для амлодипіну в складі амлодипін/аторвастатину, та C_{max} 94% (90% ДІ: 85, 104) і AUC 105% (90% ДІ: 99, 111) для аторвастатину в складі амлодипін/аторвастатину.

Біодоступність амлодипіну в складі амлодипін/аторвастатину не погіршувалася при застосуванні препарату на ситий шлунок, що було підтверджено C_{max} 105% (90% ДІ: 99, 111) і AUC 101% (90% ДІ: 97, 105) порівняно з показниками при прийомі препарату натще. Хоча їжа зменшувала показники швидкості і обсягу абсорбції аторвастатину при застосуванні комбінованого препарату майже на 32% і 11% відповідно, що було підтверджено C_{max} 68% (90% ДІ: 60, 79) і AUC 89% (90% ДІ: 83, 95) порівняно з показниками при прийомі препарату натще. Подібне зменшення плазматичної концентрації при застосуванні аторвастатину на ситий шлунок спостерігали і при монотерапії аторвастатином але це не супроводжувалося зменшенням впливу на зниження Х-ЛНЩ.

Дослідження з амлодипіном. Після прийому внутрішньо в терапевтичних дозах амлодипін добре всмоктується, досягаючи максимальної концентрації в крові через 6 – 12 год. Абсолютна біодоступність досягає 64 – 80 %. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження *in*

vitro показали, що приблизно 97,5 % амлодипіну зв'язується з білками плазми крові. Вживання їжі не впливає на всмоктування амлодипіну.

Дослідження з аторвастатином. Аторвастатин швидко всмоктується після перорального прийому; концентрація його в плазмі досягає максимуму протягом 1 – 2 год. Всмоктуваність і концентрація в плазмі збільшуються пропорційно дозі препарату. Аторвастатин у таблетках має біодоступність 95 – 99 % у порівнянні з розчином. Абсолютна біодоступність аторвастатину дорівнює приблизно 14 %, а системна доступність інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА редуктази - близько 30 %. Низьку системну біодоступність пов'язують з пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту і/або біотрансформацією при першому проходженні через печінку. Незважаючи на те, що частка і ступінь всмоктування препарату зменшуються при прийомі разом з їжею приблизно на 25 % і 9 % відповідно, оцінюючи за Cmax і AUC, зменшення рівня Х-ЛНЩ не залежало від того, приймався аторвастатин разом з їжею чи ні. При прийомі аторвастатину ввечері його концентрація в плазмі була нижчою (приблизно 30 % для Cmax і AUC), ніж при ранковому прийомі. Однак зменшення рівня Х-ЛНЩ не залежить від часу прийому препарату.

Розподіл. **Дослідження з аторвастатином.** Середній об'єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 л. Більше 98 % препарату зв'язується з білками плазми. Коефіцієнт співвідношення еритроцит/плазма становить приблизно 0,25, що свідчить про слабке проникнення препарату в еритроцити.

Метаболізм і екскреція. **Дослідження з амлодипіном.** Період напіввиведення із плазми крові становить приблизно 35 – 50 год, що дозволяє призначати препарат один раз на добу. Стійка рівноважна концентрація у плазмі досягається після 7 – 8 днів регулярного застосування амлодипіну. Амлодипін екстенсивно трансформується у печінці з утворенням неактивних метabolітів. Виводиться із сечею: 10 % введеної дози – у незмінному стані, 60 % – у вигляді метabolітів.

Дослідження з аторвастатином. Аторвастатин метаболізується до орто- і парагідроксильованих похідних і різноманітних бета-окислених продуктів. *In vitro* пригнічення ГМГ-КоА-редуктази за рахунок орто- і парагідроксильованих метabolітів майже дорівнює дії аторвастатину. Інгібуючий ефект препарату відносно ГМГ-КоА редуктази приблизно на 70% реалізується за рахунок активності циркулюючих метabolітів. Дослідження *in vitro* показали важливе значення печінкового цитохрому P450 3A4 для метаболізму аторвастатину, що може виявлятись у збільшенні концентрації аторвастатину в плазмі людини внаслідок сумісного застосування з еритроміцином, який є інгібітором зазначеного ензиму. При дослідженнях *in vitro* також встановлено, що аторвастатин є слабким інгібітором цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування аторвастатину і терфенадину – сполуки, що в основному метаболізується цитохромом P450 3A4, не дало значущого ефекту збільшення концентрації терфенадину в плазмі. Отже, малоймовірно, що аторвастатин буде значуще змінювати фармакокінетику інших субстратів цитохрому P450 3A4. У тварин ортогідроксилні метabolіти піддаються подальшій глюкуронізації. Аторвастатин та його метabolіти виділяються головним чином із жовчю внаслідок печінкового та/або екстрапечінкового метаболізму. Однак препарат не зазнає значної кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напівжиття аторвастатину у людини становить близько 14 год, але період напівжиття інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази завдяки циркулюючим активним метabolітам становить від 20 до 30 год. Менше 2 % від дози аторвастатину після перорального прийому виділяється із сечею.

Печінкова недостатність. Рівень концентрації аторвастатину в плазмі помітно підвищується (Cmax приблизно в 16 разів, а AUC - в 11 разів) у хворих на алкогольний цироз печінки (Чайлд-П'юдж Б).

Ниркова недостатність. **Дослідження з амлодипіном.** Зміни плазмової концентрації амлодипіну не корелювали з ступенем ниркової недостатності. Амлодипін не видаляється при гемодіалізі.

Дослідження з аторвастатином. Захворювання нирок не впливали на плазматичну концентрацію аторвастатину або його вплив на ліпіди. Тому зміна концентрації аторвастатину для хворих з порушенням функції нирок не потрібна.

Стать. Рівень концентрації аторвастатину в плазмі у жінок відрізняється від рівня концентрації у плазмі у чоловіків (приблизно 20 % вище для Cmax і 10 % менше для AUC). Однак не виявлено клінічно достовірної відмінності ефекту впливу на ліпіди у чоловіків і жінок.

Хворі літнього віку. Дослідження з амлодипіном. Час досягнення рівноважних концентрацій амлодипіну в плазмі подібний як у літніх, так і у дорослих. У пацієнтів похилого віку та хворих із застійною серцевою недостатністю відмічена тенденція до зниження кліренсу амлодипіну, що призвело до збільшення AUC (площі під кривою “концентрація/час”) та періоду напіввиведення препарату. При застосуванні в однакових дозах застосування амлодипіну однаково добре переносилося як дорослими так і хворими похилого віку.

Дослідження з аторвастатином. Рівень концентрації аторвастатину в плазмі у здорових літніх людей (старше 65 років) є вищим (приблизно 40 % для С_{max} і 30 % – для AUC), ніж у молодих людей. Не виявлено різниця ефективності лікування аторвастатином літніх пацієнтів і пацієнтів інших вікових груп.

Хворі дитячого віку. При застосуванні амлодипіну в середній добовій дозі 0,17 мг/кг у дітей з медіаною ваги тіла 45 кг кліренс препарату складав 23,7 л/год для хлопчиків і 17,6 л/год для дівчаток. Ці показники подібні до показників (24,8 л/год) у дорослих вагою 70 кг. Середній визначений об’єм розподілу у пацієнтів з вагою 45 кг складав 1130 л (25,11 л/кг). Вираженість гіпотензивного ефекту протягом доби мала незначні коливання. При порівнянні з досвідом вивчення фармакокінетичних параметрів у дорослих можна стверджувати, що застосування амлодипіну раз на добу є оптимальним.

Показання для застосування. Комбінований препарат Кадует 10/10 застосовують для лікування:

1. Пацієнтів з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань внаслідок наявності обох факторів ризику – артеріальної гіпертензії і дисліпідемії та/або;
2. Пацієнтів з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань внаслідок наявності проявів ішемічної хвороби серця (ІХС) у вигляді стенокардії з наявністю дисліпідемії як додаткового фактора ризику.
3. Профілактика серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Кадует 10/10 показаний для застосування у хворих з множинними кардіологічними ризик-факторами, а саме:

Артеріальна гіпертензія

Компонент препарату Кадует 10/10 амлодипін зазвичай застосовують як препарат першого ряду для монотерапії артеріальної гіпертензії у більшості хворих. Хворим, у яких монотерапія (іншими препаратами, не амлодипіном) не ефективна, призначається амлодипін в складі комбінованого препарату Кадует 10/10 з метою зменшення ризику фатальних серцево-судинних захворювань і нефатального інфаркту міокарда, а також інсульту.

Захворювання коронарних артерій

Компонент препарату Кадует 10/10 амлодипін призначають з метою зменшення ризику необхідності виконання реваскуляризації міокарда або госпіталізації з приводу стенокардії у хворих на серцево-судинні захворювання.

Хронічна стабільна стенокардія

Компонент препарату Кадует 10/10 амлодипін є препаратом першого ряду в лікуванні ішемії міокарду як внаслідок постійної обструкції (стабільна стенокардія) та/або вазоспазму/вазоконстрікції коронарних судин (варіантна або стенокардія Принцметала). Кадует 10/10 можна застосовувати й у тих випадках, коли клінічна картина дозволяє лише припустити існування вазоспазму або вазоконстиракції, хоча їх наявність ще точно не встановлена. Кадует 10/10 можна призначати як засіб монотерапії або у поєднанні з іншими антиангіальними препаратами для лікування хворих на стенокардію рефрактерну до нітратів та/або адекватних доз β-блокаторів.

Дисліпідемія

Компонент препарату Кадует 10/10 аторвастатин показаний як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеним рівнем загального холестерину, холестерин-ліпопротеїнів низької щільноті, аполіпопротеїну Б, тригліциридів, з метою збільшення холестерин-ліпопротеїнів високої щільноті у хворих з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготна родинна та неспадкова

гіперхолестеринемія), комбінованою (змішаною) гіперліпідемією (Фредриксонівський тип ІІа та ІІв), підвищеним рівнем тригліциридів в сироватці крові (Фредриксонівський тип ІV) та хворих із дисбеталіпопротеїнemією (Фредриксонівський тип ІІІ) у випадках, коли дієта не забезпечує належного ефекту.

Компонент препаратору Кадует 10/10 аторвастатин призначають також для зменшення рівня загального холестерину і холестерин-ліпопротеїнів низької щільності у хворих з гомозиготною родинною гіперхолестеринемією, коли дієта й інші немедикаментозні засоби не забезпечують належного ефекту.

Профілактика серцево-судинних ускладнень

Пацієнтам без клінічних проявів серцево-судинних захворювань, з наявністю або відсутністю дисліпідемії, але які мають кілька факторів ризику серцево-судинних захворювань, таких як тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, низький рівень Х-ЛВЩ або наявність в родинному анамнезі інформації про захворювання на серцево-судинні хвороби в молодому віці компонент препаратору Кадует 10/10 аторвастатин призначають з метою:

зменшення ризику фатальних проявів ішемічної хвороби серця і нефатального інфаркту міокарда;

зменшення ризику виникнення інсульту;

зменшення ризику виникнення стенокардії і необхідності виконання процедур реваскуляризації міокарда.

У пацієнтів з клінічними симптомами коронарних захворювань аторвастатин показаний для

зменшення ризику нефатального інфаркту міокарда;

зменшення ризику фатального та нефатального інсульту;

зменшення ризику процедур реваскуляризації;

зменшення ризику госпіталізації з приводу застійної серцевої недостатності

зменшення ризику стенокардії.

Спосіб застосування та дози. Кадует 10/10 є комбінованим препаратом, призначеним для лікування поєднаної серцево-судинної патології – артеріальної гіпертензії/стенокардії і дисліпідемії.

Добова доза для Кадует 10/10 становить 10 мг/10 мг. Стартова доза та підтримуюча доза мають бути індивідуалізовані, залежно від ефективності та переносимості кожного компоненту при лікуванні гіпертензії/стенокардії і дисліпідемії. Стратегія лікування має бути визначена залежно від терапевтичної мети і спирається на основні показники у кожного пацієнта. Препарат може прийматися в будь-який час протягом доби незалежно від їди.

Як компонент комбінованого лікування Кадует 10/10 слід застосовувати разом з нефармакологічними заходами, які включають відповідну дієту, виконання фізичних вправ і зменшення ваги тіла для пацієнтів з ожирінням, відмову від паління і лікуванням основних медичних проблем, якщо ефективність цих нефармакологічних заходів відсутня.

На початку лікування та/або при титруванні дози Кадует 10/10 слід визначати рівні ліпідів та артеріальний тиск протягом 2-4 тижнів і, відповідно до цього, коригувати дози препаратору. Контроль артеріального тиску може виконуватися якщо необхідно і частіше.

Стартова терапія

Кадует 10/10 може застосовуватися як стартова терапія у пацієнтів з гіперліпідемією і гіпертензією і/або стенокардією. Визначення стартової дози амлодипін/аторвастатину повинно ґрунтуватися на відповідних рекомендаціях щодо застосування амлодипіну та аторвастатину окремо. Максимальна доза амлодипіну становить 10 мг один раз на добу. Максимальна доза аторвастатину становить 80 мг на добу.

Підтримуюча терапія

Кадует 10/10 може застосовуватися як додаткова терапія у пацієнтів, що вже отримують один із його компонентів на початку лікування за одним із показань. Рекомендована стартова доза Кадует 10/10 має обиратися згідно із вже застосованою дозою одного з компонентів та рекомендаціями щодо стартової дози для компоненту, що додається.

Для пацієнтів з ІХС рекомендований діапазон доз амлодипіну становить 5-10 мг один раз на добу. У клінічних дослідженнях у більшості пацієнтів необхідне було застосування дози 10 мг один раз на добу.

Первинна гіперхолестеринемія і комбінована (змішана) гіперліпідемія. Для більшості пацієнтів є достатньою доза аторвастатину 10 мг (в таблетці Кадует 10/10) один раз на добу. Терапевтичний ефект досягається протягом 2 тижнів, а максимальний ефект спостерігається протягом 4 тижнів лікування. Ефективність зберігається при тривалій терапії.

Застосування для лікування пацієнтів з порушенням функції печінки. Кадует 10/10 не слід застосовувати у пацієнтів з порушеннями функції печінки.

Застосування для лікування пацієнтів з порушенням функції нирок. У пацієнтів із порушеннями функції нирок будь-якої корекції дози не потрібно.

Застосування для лікування літніх хворих. Для літніх хворих будь-якої корекції дози не потрібно.

Застосування для лікування дітей. Спеціальні дослідження безпеки та ефективності Кадует 10/10 в педіатричній популяції відсутні. Однак проводилися дослідження в педіатрії окремо амлодипіну й аторвастатину. Оскільки дози амлодипіну більше 5 мг на добу у педіатрії не досліджувалися, застосування лікарської форми препарату Кадует 10/10 для лікування дітей не рекомендовано.

Дослідження аторвастатину

Застосування у комбінації з іншими медичними препаратами.

Якщо є необхідність одночасного застосування аторвастатину та циклоспорину, доза аторвастатина не повинна перевищувати 10 мг (див. розділ «**Особливості застосування**»)

- дія на скелетні м'язи та розділ «**Взаємодія з іншими лікарськими засобами**» –Інгібітори переносника).

Побічна дія. Застосування комбінованого препарату вивчали в подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях лікування артеріальної гіпертензії і дисліпідемії. В цих дослідженнях побічні ефекти характерні для комбінованого препарату не виникали. Амлодипін загалом добре переносився. У плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях застосування амлодипіну для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією або стенокардією найчастіше відмічалися такі побічні ефекти:

Організм загалом – слабкість.

Серцево-судинна система – набряки, пальпітація.

Центральна і периферична нервова система – запаморочення, головний біль, припливи.

Травний тракт – біль у животі, нудота.

Психічні – сонливість.

Не було виявлено суттєвих відхилень лабораторних показників, пов'язаних із застосуванням амлодипіну.

На постліцензійному етапі були виявлені такі додаткові побічні ефекти амлодипіну:

Організм загалом – астенія, біль у спині, слабкість, біль, збільшення/зниження ваги тіла.

Серцево-судинна система – гіпотензія, синкопе, непритомність, васкуліт.

Центральна та периферична нервова система – гіпertonус, гіпостезія/парестезія, периферична нейропатія, тремор, сухість у роті, підвищене потовиділення.

Ендокринна система – гінекомастія.

Травний тракт – порушення функції кишечнику, диспепсія (включаючи гастрит), гіперплазія ясен, панкреатит, блювання.

Обмін речовин – гіперглікемія.

Скелетно-м'язова система – артралгії, м'язові посмикування, міалгія.

Система крові – пурпura, тромбоцитопенія, лейкопенія.

Психічні – імпотенція, інсомнія, зміни настрою.

Респіраторна система – кашель, диспnoe, риніt.

Шкіра/придатки – алопеція, зміни кольору шкіри, крапив'янка.

Органи чуття – зміни смакової чутливості, дзвін у вухах, порушення зору.

Сечовидільна система – почастішання сечовипускання, розлади сечовипускання, ніктурія.

Гепатобіліарна система – гепатит, жовтяниця, підвищення рівнів печінкових ферментів – дуже рідко (переважно при холестазі). Деякі випадки, пов'язані з прийомом амлодипіну, були дуже важкі і

потребували госпіталізації. У багатьох випадках причинний зв'язок не встановлений.

Поодинокі побічні прояви – алергічні реакції, включаючи свербіж, висипання, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема.

Як і при застосуванні інших блокаторів кальцієвих каналів, спостерігалися такі поодинокі побічні прояви, які не можна диференціювати від симптомів самої хвороби: інфаркт міокарда, аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію та фібриляцію передсердя) та біль у грудях.

Аторвастатин, загалом, добре переносився. Побічні ефекти в цілому були слабко або помірно виражені. Менше 2 % пацієнтів виключено із клінічних випробувань у зв'язку з розвитком побічних ефектів, пов'язаних з аторвастатином.

Найчастіше (1 %) у контролюваних клінічних випробуваннях зустрічалися такі побічні ефекти, пов'язані з терапією аторвастатином:

Психічні розлади – інсомнія.

Порушення з боку нервової системи – головний біль.

Розлади травного тракту – нудота, діарея, біль у животі, диспепсія, запори, метеоризм.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини – міалгія.

Загальні розлади – астенія.

Крім того, в клінічних дослідженнях аторвастатину відмічалися такі побічні ефекти:

Метаболічні порушення і розлади обміну речовин – гіпоглікемія, гіперглікемія, анорексія.

Порушення з боку нервової системи – периферична нейропатія, парестезія.

Розлади травного тракту – панкреатит, блювання.

Розлади гепатобіліарної системи – гепатит, холестатична жовтяниця.

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини – алопеція, свербіж, висипання.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини – міопатія, міозит, судоми м'язів.

Розлади репродуктивної системи – імпотенція.

Не всі ці побічні прояви мали причинний зв'язок із прийомом аторвастатину.

На постліцензійному етапі були виявлені такі додаткові побічні ефекти аторвастатину:

Розлади з боку крові і лімфатичної системи – тромбоцитопенія.

Розлади з боку імунної системи – алергічні реакції (включаючи анафілаксію).

Травми, отруєння - розриви сухожилок.

Метаболічні порушення і порушення обміну речовин – збільшення ваги тіла.

Порушення з боку нервової системи – гіпостезія, амнезія, запаморочення, дисгевзія.

Порушення з боку органа слуху та рівноваги – дзвін у вухах.

Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, бульозні висипання, крапив'янка.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини – рабдоміоліз, артраптія, біль у спині.

Загальні розлади – біль у грудях, периферичні набряки, слабкість, млявість.

Протипоказання. Кадуєт 10/10 протипоказаний у таких випадках:

- 1) Відома гіперчувствливість до дигідропіridинів, амлодипіну, аторвастатину, або будь-якого компоненту препарату.
- 2) Хвороба печінки в активній фазі або збільшення рівнів сироваткових трансаміназ, що втричі перевищує нормальні показники з незрозумілих причин.
- 3) Вагітність, годування груддю або дітородний вік при відсутності застосування адекватних засобів контрацепції.

Передозування. Відомості щодо передозування амлодипін/аторвастатину у людей відсутні.

Зважаючи на інтенсивне зв'язування амлодипіну та аторвастатину з білками плазми, малоймовірно, що гемодіаліз може суттєво підвищити кліренс амлодипін/аторвастатину. Додаткові дані щодо вживання амлодипіну свідчать, що значне передозування може привести до суттєвої периферійної вазодилатації та можливої рефлекторної тахікардії. Описаний розвиток вираженої та тривалої

системної гіпотензії, включаючи шок з летальним наслідком. Показано, що застосування активованого вугілля у здорових добровольців негайно або протягом 2 год після прийому 10 мг амлодипіну суттєво знижує абсорбцію амлодипіну. У деяких випадках може бути корисним промивання шлунка. Клінічно значуча гіпотензія, пов'язана із передозуванням амлодипіну, потребує активної корекції серцево-судинних функцій, постійного моніторингу серцевої та дихальної функцій, підняття кінцівок, уваги до контролю об'єму циркулюючої рідини та сечовипускання. З метою корекції судинного тонусу та артеріального тиску може бути корисним застосування вазоконстрикторів, при умові, якщо немає протипоказань для їх призначення. Внутрішньовенне введення глюконату кальцію може бути корисним з точки зору корекції ефектів, пов'язаних із блокадою кальцієвих каналів.

Додаткові дані щодо вживання аторвастатину свідчать про відсутність специфічного лікування передозування аторвастатину. У випадку передозування необхідне застосування симптоматичної терапії та, при необхідності, підтримуючих заходів.

Особливості застосування.

Застосування у пацієнтів із серцевою недостатністю

У тривалому, плацебо-контрольованому дослідженні (PRAISE-2) застосування амлодипіну при серцевій недостатності NYHA II та IV неішемічної етіології встановлено зв'язок прийому амлодипіну та збільшення випадків набряку легенів, незважаючи на відсутність погіршення стану серцевої недостатності порівняно з плацебо.

Застосування у пацієнтів з порушеннями функцій печінки

Вплив на печінку

Як і у випадку з іншими представниками інгібіторів HMG-CoA-редуктази, при лікуванні аторвастатином спостерігалося помірне (в межах 3-кратного збільшення порівняно з нормою) підвищення рівнів сироваткових трансаміназ.

Функція печінки вивчалася як на дoreєстраційному, так і на маркетинговому етапах у клінічних дослідженнях із застосуванням аторвастатину в дозах 10, 20, 40 та 80 мг.

Стабільне 3-кратне підвищення рівнів сироваткових трансаміназ спостерігалося в середньому у 0,7% пацієнтів, що приймали аторвастатин у ході зазначених клінічних досліджень. Частота цих порушень складала 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % та 2,3 % при застосуванні, відповідно 10, 20, 40 та 80 мг аторвастатину. Загалом, це підвищення не супроводжувалося жовтяницею або будь-якими іншими проявами чи симптомами. Коли дозу аторвастатину зменшували, або припиняли лікування, рівні трансаміназ поверталися до початкового рівня. Більшість пацієнтів продовжували лікування аторвастатином без будь-яких наслідків.

Контроль функцій печінки слід здійснювати до початку лікування і періодично під час курсу лікування. У випадку виникнення будь-яких проявів або симптомів, що свідчать про ушкодження печінки, необхідно визначити показники функцій печінки. Над пацієнтами, в яких підвищилися рівні трансаміназ, необхідно встановити постійний контроль до нормалізації визначених показників. При збільшенні рівнів АЛТ і АСТ більше ніж утричі, порівняно з нормою, рекомендовано зниження дози або припинення терапії амлодипін/аторвастатином. Аторвастатин може спричинити підвищення активності трансаміназ.

Амлодипін/аторвастатин слід застосовувати з обережністю у пацієнтів, що вживають значну кількість алкоголю та/або мають в анамнезі хвороби печінки. Хвороба печінки в активній фазі, або незрозуміле збільшення рівнів сироваткових трансаміназ є протипоказаннями для застосування амлодипін/аторвастатину.

Вплив на скелетні м'язи

При лікуванні аторвастатином може розвинутися міопатія. Під міопатією слід розуміти біль у м'язах або слабкість м'язів в поєднанні зі зростанням рівня креатинфосфокінази (КФК) у 10 разів понад верхньої межі норми. Імовірність виникнення цього стану слід припустити у пацієнтів з дифузною міалгією, болючістю або слабкістю м'язів і/або суттєвим збільшенням рівня креатинфосфокінази. Пацієнтів слід попередити про можливе виникнення болю в м'язах і слабкість м'язів, інколи з неміччю чи підвищенням температури. У випадках підвищення рівня КФК чи уточненого або ймовірного

діагнозу міопатії лікування амлодипін/аторвасттином слід припинити. Ризик виникнення міопатії під час лікування препаратами цієї групи збільшується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фібринової кислоти, еритроміцину, ніацину або азолових протигрибкових засобів. Більшість цих засобів пригнічують метаболізм цитохрому P450 3A4 та/або розподіл препарatu в організмі. Амлодипін/аторвасттин біотрансформується в першу чергу за допомогою ферменту печінки CYP 3A4. Лікарі, які призначають амлодипін/аторвасттин у комбінації з похідними фібринової кислоти, еритроміцином, імуносупресорами або азоловими протигрибковими засобами, або модифікуючими ліпопротеїнами дозами ніацину, повинні зважувати можливі позитивні результати та шкідливі наслідки і спостерігати за пацієнтами з метою виявлення таких проявів, як біль у м'язах і слабкість м'язів, особливо у перші місяці лікування та після підвищення дози одного з цих препаратів. Внаслідок цього зниження стартової та підтримуючої дози компоненту аторвасттину повинно бути розглянута при одночасному застосуванні з вищезгаданими препаратами. Для цього рекомендується періодичне визначення КФК, але слід пам'ятати, що цього тесту недостатньо для вчасного діагностування тяжкої міопатії. Амлодипін/аторвасттин може спричинити зростання рівня КФК внаслідок дії аторвасттину.

При лікуванні амлодипін/аторвасттином, як і при застосуванні подібних препаратів цієї групи, зрідка спостерігається випадки рабдоміолізу в поєднанні з вторинною нирковою недостатністю, що спричиняється міoglobінурією. Терапію амлодипін/аторвасттином слід перервати або припинити у випадку тяжкого стану пацієнта при підозрі, що ці зміни спричинені міопатією, або за наявності факторів ризику розвитку вторинної ниркової недостатності при рабдоміолізі (наприклад тяжка гостра інфекція, гіпотензія, серйозні хірургічні втручання, травма, тяжкі ендокринні, метаболічні або електролітні порушення і неконтрольовані судоми). Контроль артеріальної гіпертензії може бути продовжений за допомогою амлодипіну.

Геморагічний інсульт.

Терапія аторвасттином у дозі 80 мг у пацієнтів без серцево-судинних захворювань, які за 6 і менше місяців до початку лікування мали інсульт або ТІА (транзиторну ішемічну атаку), збільшує частоту виникнення геморагічних інсультів. У пацієнтів, у яких геморагічний інсульт виник на початку терапії, ризик повторного геморагічного інсульту збільшувався. Аторвасттин в дозі 80 мг зменшує загальну кількість інсультів та зменшує кількість випадків серцево-судинних захворювань.

Вагітність та лактація

Амлодипін/аторвасттин протипоказаний при вагітності у зв'язку з наявністю аторвасттину. Жінки дітородного віку повинні застосовувати відповідні контрацептиви. Амлодипін/аторвасттин протипоказаний при годуванні груддю. Невідомо, чи виділяється аторвасттин із грудним молоком. Зважаючи на потенційний ризик небажаного впливу на немовля, жінки, що приймають амлодипін/аторвасттин, не повинні годувати груддю. Безпека амлодипіну при вагітності та лактації у людини не встановлена. Амлодипін не виявив токсичної дії в дослідженнях на тваринах, окрім затримки пологів та подовження пологів при застосуванні доз, що в 50 разів перевищують максимальні клінічні рекомендовані дози для людей.

Вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з технікою

Зважаючи на наявну інформацію щодо амлодипіну та аторвасттину, малоймовірно, що цей препарат може порушувати здатність до керування автомобілем та роботи з технікою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Дані щодо лікарської взаємодії амлодипіну і аторвасттину у здорових осіб свідчать, що фармакокінетика амлодипіну при одночасному застосуванні цих засобів не змінюється. Амлодипін не впливає на показник C_{\max} для аторвасттину: 91 % (90 % довірчий інтервал: 80-103 %), але збільшує AUC аторвасттину на 18 % (90 % довірчий інтервал: 109-127 %).

Дослідження медикаментозної взаємодії між амлодипін/аторвасттином та іншими засобами не проводилося, але існують дослідження щодо дії амлодипіну та аторвасттину окремо. Ці отримані дані наведено далі.

Амлодипін може безпечно застосовуватися разом із тіазидними діуретиками, а-блокаторами, β-

блокаторами, інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту, нітратами тривалої дії, сублінгвальними формами нітрогліцерину, нестероїдними протизапальними засобами, антибіотиками та пероральними гіпоглікемічними засобами.

Дані *in vitro*, отримані при дослідженні плазми крові людей, свідчать, що амлодипін не впливає на зв'язування з білками дигоксину, фенітоїну, варфарину чи індометацину.

Циметидин – сумісне застосування амлодипіну та циметидину не змінює фармакокінетику амлодипіну.

Сік грейпфрута – сумісне застосування 240 мл соку грейпфрута й одноразової пероральної дози 10 мг амлодипіну у 20 здорових добровольців не впливало на фармакокінетику амлодипіну.

Алюміній/магній (антацид) – сумісне застосування алюмінію/магнію (антацид) й одноразової дози амлодипіну не впливає на фармакокінетику амлодипіну.

Силденафіл – одноразова доза 100 мг силденафілу в осіб з есенціальною гіпертензією не впливало на фармакокінетичні параметри амлодипіну. При сумісному застосуванні амлодипіну та силденафілу кожний із засобів незалежно проявляє свій гіпотензивний ефект.

Дигоксин – сумісне застосування амлодипіну та дигоксину не змінює сироваткові концентрації та нирковий кліренс дигоксину у здорових добровольців.

Етанол (алкоголь) – одноразова та багаторазові дози 10 мг амлодипіну не впливають на фармакокінетику етанолу.

Варфарин – сумісне застосування амлодипіну та варфарину не змінює варфарин-залежний протромбіновий час.

Циклоспорин – фармакокінетичні дослідження циклоспорину свідчать, що амлодипін не змінює фармакокінетику циклоспорину.

Вплив на показники лабораторних тестів – невідомий.

Ризик розвитку міопатії при лікуванні інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази (у тому числі аторваститином) зростає при супутньому застосуванні циклоспорину, похідних фіброєвої кислоти, ліпід-модифікуюча доза ніацину, еритроміцину, азольних протигрибкових засобів.

Інгібітори цитохрому P450 3A4. Аторваститин метаболізується за допомогою цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування аторваститину з інгібіторами цитохрому P450 3A4 може привести до збільшення концентрації аторваститину. Сила взаємодії та потенціювання ефекту залежить від вариабельності дії на цитохрому P450 3A4.

Інгібітори переносника

Аторваститин та його метаболіти є субстанціями ОАТР1В1 переносника. Інгібітори ОАТР1В1 (наприклад циклоспорин) можуть підвищити біодоступність аторваститину. Одночасне застосування аторваститину 10 мг та циклоспорину 5,2 мг/кг/добу спричиняє підвищення у 7,7 разів експозиції аторваститину.

Еритроміцин/кларитроміцин – сумісне застосування аторваститину та еритроміцину (500 мг 4 рази на добу) чи кларитроміцину (500 мг двічі на добу) – відомих інгібіторів цитохрому P450 3A4 – збільшує плазмові концентрації аторваститину.

Інгібітори протеаз – сумісне застосування аторваститину та інгібіторів протеаз – відомих інгібіторів цитохрому P450 3A4 – призводить до зменшення плазмових концентрацій аторваститину.

Ділтіазем гідрохлорід. Одночасне застосування аторваститину 40 мг з ділтіаземом 240 мг призводить до підвищення плазмових концентрацій першого.

Циметидин – при дослідженні взаємодії аторваститину та циметидину при сумісному застосуванні будь-якої клінічно значущої взаємодії не виявлено.

Інтраконазол: Одночасне застосування аторваститину (20-40 мг) та інтраконазолу (200 мг) супроводжувалось збільшенням AUC першого.

Грейпфрутів сік. Містить речовини, які є інгібіторами цитохрому P450 3A4 та може підвищувати концентрацію аторваститину, особливо при вживанні грейпфрутового соку більше 1,2 л на добу.

Стимулятори цитохрому P450 3A. Одночасне застосування аторваститину і стимуляторів P450 3A4 (рифампіцин, ефавіренз) може привести до різного рівня зниження концентрації аторваститину в плазмі. Рифампіцин, взв'язку з подвійним механізмом дії (індуктор цитохрому P450 3A4 та інгібітор

ферменту-переносчика ОАТР1В1 в печінці), рекоменовано одночасно застосувати з аторвастатином, так як відсточене застосування аторвастатина після терапії рифампіцином супроводжувалось із значним зниженням концентрації аторвастатину в плазмі.

Антациди – сумісне застосування аторвастатину та оральних суспензій антацидів, що містять гідроксид магнію та алюмінію, знижує плазмові концентрації аторвастатину приблизно на 35 %; при цьому, однак, величина зменшення рівня Х-ЛНЩ не змінюється.

Антиpirin – оскільки аторвастатин не впливає на фармакокінетику антиpirину, взаємодія з іншими засобами, що метаболізуються через ті ж самі ізоферменти цитохромів, є малоймовірною.

Холестипол – при сумісному застосуванні холестиполу і аторвастатину плазмові концентрації знижуються майже на 25 %. Однак, вплив на ліпіди вираженіший при сумісному, ніж при окремому застосуванні цих засобів.

Дигоксин – при сумісному застосуванні багаторазових доз дигоксину та 10 мг аторвастатину рівноважові плазмові концентрації дигоксину не змінюються. Однак, при сумісному застосуванні дигоксину та 80 мг аторвастатину на добу концентрації дигоксину збільшуються майже на 20 %. Над пацієнтами, що приймають дигоксин, необхідно встановити відповідний контроль.

Азитроміцин – сумісне застосування аторвастатину (10 мг один раз на добу) та азитроміцину (500 мг один раз на добу) не змінює плазмові концентрації аторвастатину.

Оральні контрацептиви – сумісне застосування з оральними контрацептивами, що містять норетіндрон та етинілестрадіол, збільшує рівні AUC для норетіндрону та етинілестрадіолу приблизно на 30 і 20 %. Це підвищення має братися до уваги при виборі орального контрацептиву для жінок, що приймають аторвастатин.

Варфарин – при дослідженні взаємодії аторвастатину та варфарину при сумісному застосуванні будь-якої клінічно значущої взаємодії не виявлено.

Інші засоби – у клінічних дослідженнях аторвастатин застосовувався разом з антигіпертензивними засобами та засобами естроген-замісної терапії. Будь-якої клінічно значущої небажаної взаємодії не виявлено. Дослідження взаємодії із специфічними засобами не проводилося.

Умови та термін зберігання. Зберігати у недоступному для дітей, темному і сухому місці, при температурі 15 – 25 С.

Термін придатності – 2 роки.

Умови відпуску. За рецептотом.

Упаковка. По 30 таблеток блістерах з ПВХ і алюмінієвої фольги; в картонній коробці.

Виробник. Гедеке ГмбХ, Німеччина.

Адреса. Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.