

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

**КАДУЕТ 5/10**

**(CADUET 5/10)**

### Загальна характеристика:

**основні фізико-хімічні властивості:** овальні таблетки білого кольору, вкриті оболонкою, з логотипом «Pfizer» на одному боці і кодом продукту «CDT» і «051» на іншому;

**склад:** 1 таблетка містить амлодипіну бесилату еквівалентно амлодипіну – 5 мг, аторвастатину кальцію еквівалентно аторвастатину – 10 мг;

**допоміжні речовини:** кальцію карбонат, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрористалічна, крохмаль прежелатинізований, полісорбат 80, гідроксипропілцелюлоза, вода очищена, кремнію діоксид колоїдний, магнію стеарат, Опадрі II білий 85F28751.

**Форма випуску.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Ліпідомодифікуючі засоби, комбіновані препарати. Інгібітори ГМГ КоА редуктази, інші комбіновані препарати. Код АТС С10В Х03.

**Фармакологічні властивості.** *Фармакодинаміка.* Кадуєт це комбінований препарат що поєднує два лікарські засоби: дигідропіредіновий антагоніст кальцію амлодипін і інгібітор редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарил коензиму А (ГМГ КоА редуктази аторвастатин. В цій комбінації амлодипін пригнічує трансмембранний потік іонів кальцію в клітини гладеньких м'язів судин і серця; аторвастатин є селективним потужним інгібітором ГМГ КоА редуктази, ключового ферменту конвертації 3-гідрокси-3-метилглутарил 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 контрольовані 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).

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

Аторвастатин є селективним потужним інгібітором редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензиму А (ГМГ-КоА) – ензиму, 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-ЛНЩ) та аполіпопротеїну Б (апо Б). Аторвастатин, також зменшує концентрацію холестерин-ліпопротеїнів дуже низької щільності (Х-ЛДНЩ) і тригліцеридів (ТГ) і дещо збільшує кількість холестерин-ліпопротеїну високої щільності (Х-ЛВЩ).

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

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

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

Під час вивчення дозового ефекту аторвастатин (10 – 80 мг) зменшував рівень загального холестерину (30 – 46%), Х-ЛНЩ (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 інсуліннезалежний цукровий діабет.

У пацієнтів з ізольованою гіпертригліцеридемією аторвастатин зменшує рівень загального холестерину (ЗХ), Х-ЛНЩ, Х-ЛДНЩ, апо Б, ТГ, холестерин-ліпопротеїн невисокої щільності та підвищує Х-ЛВЩ. У пацієнтів із дисбеталіпопротеїнемією аторвастатин зменшує рівень холестерин-ліпопротеїну середньої щільності (Х-ЛСЩ).

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

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-ЛНЩ. 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-ЛНЩ.

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, тригліцеридів та апо Б в плазмі. При цьому не було виявлено суттєвого 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 вивчалися. 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 години після прийому, пов'язаний із аторвастатином; другий, у межах 6-12 годин після прийому, пов'язаний із амлодипіном. Швидкість абсорбції (біодоступність) амлодипіну та аторвастатину в складі амлодипін/аторвастатину достовірно не відрізняються 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 площі 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 годин. 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 годин. Всмоктуваність і концентрація в плазмі збільшуються пропорційно дозі препарату. Аторвастатин у таблетках має біодоступність 95 – 99% в порівнянні з розчином. Абсолютна біодоступність аторвастатину дорівнює приблизно 12%, 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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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 слабе проникнення препарату в еритроцити.

*Метаболізм і екскреція.* Дослідження з амлодипіном. Період напіввиведення із плазми крові становить приблизно 35 – 50 годин, 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 метаболітів. Виводиться із сечею: 10% введеної дози – у незмінному стані, 60% – у вигляді метаболітів.

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 метаболітів майже дорівнює дії аторвастатину. Інгібуючий ефект препарату відносно ГМГ-КоА редуктази приблизно на 70% реалізується за рахунок активності циркулюючих метаболітів. Дослідження *in vitro* показали важливе значення печінкового цитохрому P450 3A4 для метаболізму аторвастатину, що може виявлятися 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, мало ймовірно, що аторвастатин буде значуще змінювати фармакокінетику інших субстратів цитохрому P450 3A4. У тварин ортогідроксильні метаболіти піддаються подальшій глюкуронізації. Аторвастатин та його метаболіти 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 годин, але період напівжиття інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази завдяки циркулюючим активним метаболітам становить від 20 до 30 годин. Менше 2% від дози аторвастатину після перорального прийому виділяється із сечею.

**Печінкова недостатність.** Рівень концентрації аторвастатину в плазмі помітно підвищується (C<sub>max</sub> 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 плазматичної 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 C<sub>max</sub> і 10% менше для AUC). Однак не виявлено клінічно достовірної відмінності ефекту впливу на ліпіди у чоловіків і жінок.

**Хворі похилого віку. Дослідження з амлодипіном.** Час досягнення рівноважних концентрацій амлодипіну в плазмі подібний як у літніх, так і у дорослих. Кліренс амлодипіну у пацієнтів похилого віку та хворих із застійною серцевою недостатністю відмічена тенденція до зниження кліренсу амлодипіну, що призводило 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 C<sub>max</sub> і 30% – для AUC), ніж у молодих людей. Не виявлена 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 5/10 застосовують для лікування:

1. Пацієнтів з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань внаслідок наявності двох 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.

Кадует 5/10 показаний для застосування у хворих з множинними кардіологічними ризик-факторами, а саме:

*Артеріальна гіпертензія*

Компонент препарату Кадует 5/10 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 5/10 з метою зменшення ризику фатальних серцево-судинних захворювань і нефатального інфаркту міокарда, а також інсульту.

#### *Захворювання коронарних артерій*

Компонент препарату Кадует 5/10 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 5/10 амлодипін є препаратом першого ряду в лікуванні ішемії міокарду як внаслідок постійної обструкції (стабільна стенокардія) та/або вазоспазму/вазоконстрикції коронарних судин (варіантна або стенокардія Принцметала). Кадует 5/10 можна застосовувати й у тих випадках, коли клінічна картина дозволяє лише припустити існування вазоспазму або вазоконстрикції, хоча їх наявність ще точно не встановлена. Кадует 5/10 можна призначати як засіб монотерапії або у поєднанні з іншими антиангінальними препаратами для лікування хворих на стенокардію рефрактерну до нітратів та/або адекватних доз  $\beta$ -блокаторів.

#### *Дисліпідемія*

Компонент препарату Кадует 5/10 аторвастатин показаний як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеним рівнем загального холестерину, холестерин-ліпопротеїнів низької щільності, аполіпопротеїну Б, тригліцеридів, з метою збільшення холестерин-ліпопротеїнів високої щільності у хворих з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготна родинна та неспадкова гіперхолестеринемія), комбінованою (змішаною) гіперліпідемією (Фредриксонівський тип Іа та Іб), підвищеним рівнем тригліцеридів в сироватці крові (Фредриксонівський тип ІV) та хворих із дисбеталіпопротеїнемією (Фредриксонівський тип ІІІ) у випадках, коли дієта не забезпечує належного ефекту.

Для зниження рівня загального холестерину та Х-ЛНЩ у хворих з гомозиготною родинною гіперхолестеринемією, коли дієта й інші немедикаментозні засоби не забезпечують належного ефекту. Компонент препарату Кадует 5/10 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 препарату Кадует 5/10 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.

#### *Діти (10-17 років)*

Аторвастатин, що є складовою препарату, застосовується як допоміжний засіб до дієти для зниження рівня загального холестерину, холестерин-ліпопротеїнів низької щільності та аполіпопротеїну Б у хлопчиків і дівчаток у постменархіальний період, віком від 10 до 17 років із гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією, якщо навіть за умови дотримання адекватної дієти рівень Х-ЛНЩ залишається  $\geq 190$  мг/дл (1,90 г/л) або рівень Х-ЛВЩ залишається  $\geq 160$  мг/дл (1,6 г/л) та у сімейному анамнезі має місце виникнення серцево-судинних захворювань у молодому віці або у хворих дітей має місце два чи більше інших факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань.

**Спосіб застосування та дози.** Кадует 5/10 є комбінованим препаратом, призначеним для лікування поєднаної серцево-судинної патології – артеріальної гіпертензії/стенокардії і дисліпідемії.

Діапазон доз для Кадует 5/10 становить від 5 мг/10 мг до 10 мг/20 мг на добу. 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 спиратися на основні показники у кожного пацієнта. Препарат може прийматися в будь-який час протягом доби незалежно від їди.

Як компонент комбінованого лікування Кадует 5/10 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 5/10 слід визначати рівні ліпідів та артеріальний тиск протягом 2-4 тижнів і, відповідно до цього, коригувати дози препарату. Контроль артеріального тиску може виконуватися якщо необхідно і частіше.

#### *Стартова терапія*

Кадует 5/10 може застосовуватися як стартова терапія у пацієнтів з гіперліпідемією і гіпертензією і/або стенокардією. Визначення стартової дози амлодипіну/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 5/10 може застосовуватися як додаткова терапія у пацієнтів, які вже отримують один із його компонентів на початку лікування за одним із показань. Рекомендована стартова доза Кадует 5/10 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 5/10 мг) 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 5/10 не слід застосовувати у пацієнтів з порушеннями функцій 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 5/10 в педіатричній популяції відсутні. Однак, проводилися дослідження в педіатрії окремо амлодипіну й аторвастатину.

#### Дослідження амлодипіну

Рекомендована антигіпертензивна пероральна доза в педіатрії (вік пацієнтів 6-17 років) становить 2,5-5 мг один раз на добу. Дози більше 5 мг у педіатрії не досліджувалися. Ефект амлодипіну щодо артеріального тиску у дітей менше 6 років невідомий.

#### Дослідження аторвастатину

*Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у дітей.* Для лікування дітей віком 10 років і старших рекомендована доза аторвастатину становить 10 мг на добу.

**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.

*Застосування у дітей (6-17 років)*. Побічні ефекти при застосуванні амлодипіну у дітей були подібні до таких у дорослих. Найчастіше зустрічалися головний біль, астенія, запаморочення, біль у животі, вазодилатація та носові кровотечі. Переважна більшість побічних ефектів були слабо або помірно виражені. Найчастіше припинення лікування було пов'язане із неконтрольованою артеріальною гіпертензією. Не було випадків припинення лікування в зв'язку із змінами лабораторних показників. Суттєві зміни частоти серцевих скорочень не розвивалися.

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* – гіпертонус, гіпостезія/парестезія, периферична нейропатія, тремор, сухість у роті, підвищене потовиділення.

*Ендокринна система* – гінекомастія.

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

*Обмін речовин* – гіперглікемія.

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

*Система крові* – пурпура, тромбоцитопенія, лейкопенія.

*Психічні* – імпотенція, інсомнія, зміни настрою.

*Респіраторна система* – кашель, диспное, риніт.

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

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

*Сечовидільна система* – почастищення сечовипускання, розлади сечовипускання, ніктурія.

*Гепатобіліарна система* – гепатит, жовтяниця, підвищення рівнів печінкових ферментів – дуже рідко (переважно при холестазі). Деякі випадки пов'язані із 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 слабо або помірно виражені. Менше 2% пацієнтів виключено із клінічних випробувань у зв'язку із розвитком побічних ефектів, пов'язаних з аторвастатином.

Найчастіше ( 1%) у контрольованих 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).

*Метаболічні порушення і порушення обміну речовин* – збільшення ваги тіла.

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

*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, кропив'янка.

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

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

**Протипоказання.** Кадуєт 5/10 протипоказаний у таких випадках:

- 1) Відома гіперчутливість до дигідропіридинів, 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, малоімовірно, що гемодіаліз може суттєво підвищити кліренс амлодипін/аторвастатину. Додаткові дані щодо вживання амлодипіну свідчать, що значне передозування може призвести 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 годин після прийому 10 мг амлодипіну суттєво знижує абсорбцію амлодипіну. У деяких випадках може бути корисним промивання шлунка. Клінічно значуща 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 тону 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 спостерігалось помірне (в межах 3-кратного збільшення порівняно з нормою) підвищення рівнів сироваткових трансаміназ.

Функція печінки вивчалася як на дореєстраційному, 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 спостерігалось 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 функції 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 розвинути м'япатія. Під м'япатією 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 м'япатії лікування амлодипін/аторвастатином слід припинити. Ризик виникнення м'япатії 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 препарату в організмі. Амлодипін/аторвастатин біотрансформується в першу чергу за допомогою ферменту печінки CYP 3A4. Лікарі, які призначають амлодипін/аторвастатин у комбінації з похідними фібринової кислоти, еритроміцином, імуносупресорами або азоловими протигрибковими засобами, або гіполіпропатеїнічними 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. Для цього рекомендується періодичне визначення КФК, але слід пам'ятати, що цього тесту недостатньо для вчасного діагностування тяжкої м'япатії. Амлодипін/аторвастатин може спричинити зростання рівня КФК внаслідок дії аторвастатину.

При лікуванні амлодипін/аторвастатином, як і при застосуванні подібних препаратів цієї групи, зрідка спостерігалися випадки рабдоміолізу в поєднанні з вторинною нирковою недостатністю, що спричиняється міоглобінурією. Терапію амлодипін/аторвастатином слід перервати або припинити у випадку тяжкого стану пацієнта при підозрі, що ці зміни спричинені м'япатією, 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.

### *Вагітність та лактація*

Амлодипін/аторвастатин протипоказаний при вагітності у зв'язку із наявністю аторвастатину. Жінки дітородного віку повинні застосовувати відповідні контрацептиви.

Амлодипін/аторвастатин протипоказаний при годуванні груддю. Невідомо, чи виділяється аторвастатин із грудним молоком. Зважаючи на потенційний ризик небажаного впливу на немовля, жінки, що приймають амлодипін/аторвастатин, 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 аторвастатину, малоімовірно, що цей препарат може порушувати здатність до керування автомобілем та роботи з технікою.

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

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

Амлодипін може безпечно застосовуватися разом із тiazидними діуретиками,  $\alpha$ -блокаторами,  $\beta$ -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 аторвастатином) зростає при супутньому застосуванні циклоспорину, похідних фіброевої кислоти, еритроміцину, азольних протигрибкових засобів чи ніацину.

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

*Антипірин* – оскільки аторвастатин не впливає на фармакокінетику антипірину, взаємодія з іншими засобами, що метаболізуються через ті ж самі ізоферменти цитохромів, є мало ймовірною.

*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 рівновагові 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.

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

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

*Терфенадин* – сумісне застосування аторвастатину та терфенадину не викликає клінічно значущих змін фармакокінетики терфенадину.

*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.

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

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

*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 рецептом.

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

**Виробник.** Гедеке ГмбХ, Німеччина.

**Адреса.** Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.