

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**КАДУЕТ 5/10**

**(CADUET 5/10)**

### **Склад:**

*діючі речовини:* amlodipine; atorvastatine;

1 таблетка містить амлодипіну бесилату 6,94 мг, що еквівалентно амлодипіну 5 мг; аторвастатину кальцію тригідрату 10,85 мг, що еквівалентно аторвастатину 10 мг;

*допоміжні речовини:* кальцію карбонат, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, полісорбат 80, гідроксипропілцелюлоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Опадрі ІІ Білий 85F28751: спирт полівініловий частково гідролізований, поліетиленгліколь 3000, титану діоксид (Е 171), тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білі таблетки, овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, без тиснення з одного боку і кодом продукту «CDT» та «051» - з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби, у комбінації з іншими лікарськими засобами. Аторвастатин та амлодипін. Код АТХ С10В Х03.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Кадует 5/10 має подвійний механізм дії: амлодипін діє як дигідропіридиновий антагоніст кальцію (антагоніст іонів кальцію або блокатор повільних каналів) і аторвастатин пригнічує ГМГ-КоА-редуктазу. Амлодипін, що входить до складу препарату Кадует 5/10, пригнічує трансмембранний потік іонів кальцію в гладких м'язах судин і м'язах серця. Аторвастатин, що входить до складу препарату Кадует 5/10, є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, від якого залежить швидкість перетворення 03-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А на мевалонат – речовину-попередник стеролів, у тому числі холестерину.

Зміни дії амлодипіну на систолічний артеріальний тиск при застосуванні препарату Кадует 5/10 порівняно із застосуванням тільки амлодипіну не спостерігалось.

Аналогічно, не спостерігалось зміни дії аторвастатину на холестерин ЛНЩ при застосуванні препарату Кадует 5/10 порівняно із застосуванням тільки аторвастатину.

*Англо-скандинавське дослідження результатів захворювань серця (ASCOT)* - це рандомізоване, з факторіальним дизайном дослідження (2 × 2) для порівняння двох антигіпертензивних режимів лікування з участю 19257 пацієнтів (група зниження артеріального тиску - ASCOT-BPLA) та впливу додавання 10 мг аторвастатину порівняно з плацебо у 10305 пацієнтів (група зниження ліпідів - ASCOT-LLA) при летальних і нелетальних коронарних подіях.

Вплив аторвастатину на летальні та нелетальні коронарні події оцінювали в рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (група зниження ліпідів - ASCOT-LLA) у 10305 пацієнтів віком 40-79 років з артеріальною гіпертензією, без попереднього інфаркту міокарда або лікування стенокардії та з рівнем загального холестерину  $\leq 6,5$  ммоль/л (251 мг/дл). Усі пацієнти мали щонайменше 3 з таких попередньо визначених факторів серцево-судинного ризику: чоловіча стать, вік ( $\geq 55$  років), паління, цукровий діабет, рання ішемічна хвороба серця в анамнезі найближчих родичів, загальний холестерин: ЛВЩ  $\geq 6$ , захворювання периферичних судин, гіпертрофія лівого шлуночка, цереброваскулярне порушення в анамнезі, специфічні порушення на ЕКГ, протеїнурія/альбумінурія.

Пацієнтів лікували із використанням антигіпертензивних режимів, що базувалися на застосуванні амлодипіну (5-10 мг) або атенололу (50-100 мг). Для досягнення у подальшому запланованого рівня артеріального тиску ( $< 140/90$  мм рт. ст. у пацієнтів без цукрового діабету,  $< 130/80$  мм рт. ст. у пацієнтів з цукровим діабетом) у групі застосування амлодипіну можна було додавати периндоприл (4-8 мг), а в групі атенололу - бендрофлуметіазид калію (1,25-2,5 мг). Терапією третьої лінії в обох групах був доксазозин GITS (4-8 мг). Група аторвастатину складалася з 5168 пацієнтів (2584 пацієнти отримували амлодипін і 2584 пацієнти отримували атенолол), а група плацебо складалася з 5137 пацієнтів (2554 пацієнти отримували амлодипін і 2583 пацієнти отримували атенолол).

Комбінація амлодипіну з аторвастатином призводила до суттєвого зниження ризику розвитку летальної ішемічної хвороби серця та нелетального інфаркту міокарда у композитній первинній кінцевій точці:

- зниження на 53 % (95 % довірчий інтервал 31-68 %,  $p < 0,0001$ ) порівняно з комбінацією амлодипін плацебо;
- зниження на 39 % (95 % довірчий інтервал 8-59 %,  $p < 0,016$ ) порівняно з комбінацією атенолол аторвастатин.

Артеріальний тиск суттєво знижувався при обох режимах лікування, але значно більше - при режимі, що базувався на застосуванні амлодипіну аторвастатин, ніж при режимі, що базувався на застосуванні атенололу аторвастатин (-26,5/-15,6 мм рт. ст. проти -24,7/-13,6 мм рт. ст. відповідно). Значення «р» для відмінностей між цими двома групами становило 0,0036 (для систолічного артеріального тиску) і  $< 0,0001$  (для діастолічного артеріального тиску).

Дослідження антигіпертензивного та ліпідознижувального лікування для запобігання серцевим нападам (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial).

Для порівняння ефектів амлодипіну або лізиноприлу з ефектами хлорталідону як терапії першої лінії у пацієнтів з гіпертензією від слабкого до помірного ступеня тяжкості було проведено рандомізоване подвійно сліпе дослідження під назвою «Антигіпертензивне та ліпідознижувальне лікування для запобігання серцевим нападам».

Загалом 33357 пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком від 55 років були рандомізовані і знаходилися під наглядом у середньому протягом 4,9 року. Ці пацієнти мали щонайменше один додатковий фактор ризику ішемічної хвороби серця, включаючи такі: інфаркт міокарда або інсульт в анамнезі (> 6 місяців до включення в дослідження) або інше задокументоване атеросклеротичне серцево-судинне захворювання (всього 51,5 %), цукровий діабет II типу (36,1 %), холестерин ЛВЩ < 35 мг/дл (11,6 %), гіпертрофію лівого шлуночка, діагностовану за ЕКГ або методом ехокардіографії (20,9 %), паління на час включення в дослідження (21,9 %).

Первиною кінцевою точкою була ішемічна хвороба серця з летальним наслідком або інфаркт міокарда без летального наслідку. У групі застосування амлодипіну первинної кінцевої точки досягли 11,3 % пацієнтів порівняно з 11,5 % у групі хлорталідону (відношення ризиків 0,98, 95 % довірчий інтервал [0,90-1,07]  $p=0,65$ ).

Серед вторинних кінцевих точок:

- показник летальності з усіх причин становив 17,3 % у групі хлорталідону і 16,8 % у групі амлодипіну (амлодипін проти хлорталідону, відношення ризиків 0,96, 95 % довірчий інтервал [0,89-1,02]  $p=0,20$ );
- частота серцевої недостатності (компонент композитної комбінованої серцево-судинної кінцевої точки) була значно вищою у групі амлодипіну проти групи хлорталідону (10,2 % проти 7,7 %, відношення ризиків 1,38, 95 % довірчий інтервал [1,25-1,52]  $p < 0,001$ ).

Дослідження не продемонструвало переваги жодного препарату щодо первинної кінцевої точки; апостеріорний аналіз результатів продемонстрував, що амлодипін знижує кількість ішемічної хвороби серця з летальним наслідком та інфаркту міокарда без летального наслідку (первинна кінцева точка) та летальність з усіх причин (вторинна кінцева точка) тією ж мірою, що й хлорталідон.

У ході дослідження «Профілактика інсульту шляхом агресивного зниження рівнів холестерину» (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study*) з участю 4731 пацієнта, які в попередні 6 місяців перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку і не мали в анамнезі коронарної хвороби серця, було оцінено вплив застосування аторвастатину у дозі 80 мг на добу або плацебо на частоту розвитку інсульту. 60 % пацієнтів були чоловіками віком 21-92 роки (середній вік 63 роки) та на етапі включення мали середній рівень ЛНЩ 133 мг/дл (3,4 ммоль/л). Середній рівень холестерину ЛНЩ був 73 мг/дл (1,9 ммоль/л) протягом лікування аторвастатином та 129 мг/дл (3,3 ммоль/л) протягом лікування плацебо. Медіана спостереження - 4,9 року.

Застосування аторвастатину у дозі 80 мг знижувало ризик настання первинної кінцевої точки (інсульту з летальним наслідком або без) на 15 % порівняно з плацебо (відношення ризиків 0,85; 95 % довірчий інтервал 0,72-1,00;  $p=0,05$  або 0,84; 95 % довірчий інтервал 0,71-0,99;  $p=0,03$  після статистичної поправки на фактори початкового етапу). Летальний наслідок з усіх причин становив 9,1 % (216/2365) для аторвастатину порівняно з 8,9 % (211/2366) для плацебо.

У ході аналізу post-hoc застосування 80 мг аторвастатину знижувало частоту розвитку ішемічного інсульту (218/2365, 9,2 % проти 274/2366, 11,6 %,  $p=0,01$ ) і підвищувало частоту геморагічного інсульту (55/2365, 2,3 % проти 33/2366, 1,4 %,  $p=0,02$ ) порівняно з плацебо.

Ризик розвитку геморагічного інсульту зростав у пацієнтів, які були включені в дослідження з геморагічним інсультом в анамнезі (7/45 для аторвастатину проти 2/48 для плацебо; відношення ризиків 4,06; 95 % довірчий інтервал 0,84-19,57), а ризик розвитку ішемічного інсульту для груп застосування аторвастатину та плацебо був подібним (3/45 для аторвастатину проти 2/48 для плацебо; відношення ризиків 1,64; 95 % довірчий інтервал 0,27-9,82).

Ризик розвитку геморагічного інсульту зростав у пацієнтів, які були включені в дослідження з лакунарним інфарктом в анамнезі (20/708 для аторвастатину проти 4/701 для плацебо; відношення ризиків 4,99; 95 % довірчий інтервал 1,71-14,61), але ризик розвитку ішемічного інсульту також знижувався у цих пацієнтів (79/708 для аторвастатину проти 102/701 для плацебо; відношення ризиків 0,76; 95 % довірчий інтервал 0,57-1,02). Можливо, фактичний ризик розвитку інсульту є підвищеним у пацієнтів з лакунарним інфарктом в анамнезі, які застосовують аторвастатин у дозі 80 мг/добу.

Летальний наслідок з усіх причин становив 15,6 % (7/45) для аторвастатину проти 10,4 % (5/48) у підгрупі пацієнтів з геморагічним інсультом в анамнезі. Летальний наслідок з усіх причин становив 10,9 % (77/708) для аторвастатину проти 9,1 % (64/701) для плацебо в підгрупі пацієнтів з лакунарним інфарктом в анамнезі.

#### *Фармакокінетика.*

##### Дані щодо препарату Кадует 5/10.

Після перорального прийому спостерігалися 2 окремих піки концентрацій у плазмі крові. Перший пік спостерігався у межах від 1 до 2 годин після прийому препарату та був зумовлений аторвастатином; другий пік спостерігався між 6 і 12 годинами після прийому препарату та був зумовлений амлодипіном. Швидкість і ступінь абсорбції (біодоступність) амлодипіну та аторвастатину при застосуванні препарату Кадует 5/10 несуттєво відрізняються від біодоступності амлодипіну та аторвастатину при одночасному застосуванні таблеток аторвастатину і таблеток амлодипіну.

Прийом їжі не впливав на біодоступність амлодипіну при застосуванні препарату Кадует 5/10. Хоча їжа знижує швидкість та ступінь всмоктування аторвастатину при застосуванні препарату Кадует 5/10 приблизно на 32 % та 11 % відповідно, за оцінками  $C_{\max}$  і AUC, аналогічні зниження концентрації у плазмі крові після прийому їжі спостерігалися для аторвастатину без зниження впливу на холестерин ЛНЩ (див. нижче).

##### Дані щодо амлодипіну.

*Абсорбція.* Після перорального застосування терапевтичних доз амлодипіну окремо пік концентрації у плазмі крові спостерігається у межах 6-12 годин після прийому препарату. За оцінками абсолютна біодоступність знаходиться у межах від 64 % до 80 %. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Біодоступність амлодипіну не змінюється залежно від прийому їжі.

*Розподіл.* Дослідження амлодипіну *in vitro* показали, що у пацієнтів з гіпертензією приблизно

97,5 % препарату, що циркулює в крові, зв'язується білками плазми.

**Біотрансформація.** Амлодипін інтенсивно (близько 90 %) метаболізується до неактивних метаболітів шляхом печінкового метаболізму.

**Виведення.** Виведення амлодипіну з плазми є двофазним з кінцевим періодом напіввиведення близько 30-50 годин. Рівноважна концентрація досягається після 7-8 днів безперервного прийому препарату. Із сечею виводиться 10 % початкової речовини амлодипіну і 60 % його метаболітів.

Дані щодо аторвастатину.

**Абсорбція.** Аторвастатин швидко абсорбується, максимальна концентрація у плазмі крові досягається у межах від 1 до 2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно до дози аторвастатину. Абсолютна біодоступність аторвастатину (початкова речовина) становить приблизно 12 %, а системна біодоступність для пригнічення ГМГ-КоА-редуктази становить приблизно 30 %. Низьку системну біодоступність пов'язують з пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та/або пресистемним печінковим метаболізмом. Хоча, за оцінками  $C_{max}$  і AUC, їжа знижує швидкість та ступінь абсорбції аторвастатину приблизно на 25 % і 9 % відповідно, його вплив на зниження холестерину ЛНЩ при застосуванні з їжею чи натще є подібним. Концентрація аторвастатину у плазмі крові нижча (приблизно на 30 % для  $C_{max}$  і AUC) після прийому препарату ввечері порівняно з прийомом уранці. Однак його дія щодо зниження холестерину ЛНЩ є однаковою незалежно від часу застосування препарату.

**Розподіл.** Середній об'єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 літр. Зв'язування аторвастатину з білками плазми становить <sup>3</sup> 95 %.

**Біотрансформація.** Аторвастатин інтенсивно метаболізується до орто- і парагідроксильованих похідних і різних продуктів β-окислення. Пригнічення ГМГ-КоА-редуктази орто- і парагідроксильованими метаболітами *in vitro* еквівалентне такому для аторвастатину. Приблизно 70 % дії, що стосується пригнічення ГМГ-КоА-редуктази, зумовлено активними метаболітами.

**Виведення.** Аторвастатин та його метаболіти виводяться головним чином з жовчю після печінкового та/чи позапечінкового метаболізму. Однак аторвастатин, очевидно, не зазнає значної кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину з плазми крові у людей становить приблизно 14 годин, проте для дії щодо пригнічення ГМГ-КоА-редуктази цей період становить від 20 до 30 годин, що зумовлено активними метаболітами. Після перорального прийому аторвастатину менше 2 % дози виділяється із сечею.

Аторвастатин є субстратом печінкових транспортерів, органічного аніон-транспортуючого поліпептиду 1В1 (ОАТР1В1) та транспортера 1В3 (ОАТР1В3). Метаболіти аторвастатину є субстратами ОАТР1В1. Аторвастатин також ідентифікується як субстрат ефлюкських транспортерів Р-глікопротеїну (Р-gp) та білка резистентності раку молочної залози (BCRP), що може обмежувати абсорбцію в кишечнику і біліарний кліренс аторвастатину.

Дані щодо амлодипіну та аторвастатину у спеціальних популяціях.

**Пацієнти літнього віку.** Час досягнення піку концентрації амлодипіну у плазмі крові подібний у пацієнтів літнього віку та у молодших пацієнтів. У пацієнтів літнього віку кліренс амлодипіну

має тенденцію до зниження, що веде до збільшення AUC та періоду напіввиведення. Зростання AUC та періоду напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю були очікуваними для пацієнтів досліджуваної вікової групи.

Концентрація аторвастатину у плазмі крові здорових пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) вища (приблизно на 40 % для  $C_{max}$  та 30 % для AUC), ніж у дорослих молодшого віку. Клінічні дані дають змогу припустити, що рівень ЛНЩ знижується більше при застосуванні будь-якої дози аторвастатину у пацієнтів літнього віку порівняно з дорослими молодшого віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Стать. Концентрація аторвастатину у плазмі крові у жінок відрізняється від такої у чоловіків (приблизно на 20 % вища за показником  $C_{max}$  і на 10 % нижча за показником AUC). Ці відмінності не були клінічно значущими і не призводили до суттєвих клінічних відмінностей впливу на ліпіди у чоловіків та жінок.

*Порушення функції нирок.* Порушення функції нирок не має суттєвого впливу на фармакокінетику амлодипіну. Амлодипін не піддається діалізу. Тому пацієнти з нирковою недостатністю можуть отримувати звичайну початкову дозу амлодипіну.

У дослідженнях аторвастатину захворювання нирок не впливало на концентрацію аторвастатину у плазмі крові або на його ефект щодо зниження холестерину ЛНЩ; таким чином, для пацієнтів з порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози аторвастатину.

*Порушення функції печінки.* У пацієнтів з порушенням функції печінки кліренс амлодипіну є зниженим, що призводить до зростання AUC приблизно на 40-60 %. Порушення функції печінки від помірного до тяжкого ступеня не впливає на терапевтичну відповідь пацієнтів на аторвастатин, але експозиція цього препарату значно зростає. Концентрація аторвастатину у плазмі крові помітно підвищується у пацієнтів із хронічним алкогольним захворюванням печінки (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) (приблизно 16-кратно для  $C_{max}$  і 11-кратно для AUC).

*Поліморфізм SLC01B1.* Захоплення клітинами печінки інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у тому числі аторвастатину, здійснюється за допомогою транспортного білка OATP1B1. У пацієнтів з поліморфізмом SLC01B1 існує ризик підвищеної експозиції аторвастатину, що у свою чергу, може призводити до підвищення ризику виникнення рабдоміолізу (див. розділ «Особливості застосування»). Поліморфізм гена, що кодує OATP1B1 (SLC01B1 c.521CC), асоціюється з 2,4-кратним підвищенням експозиції аторвастатину (AUC) порівняно з пацієнтами без такого варіанту генотипу (c.521TT). У цих пацієнтів також можливе генетичне порушення захоплення аторвастатину клітинами печінки. Потенційний вплив на ефективність невідомий.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Для профілактики серцево-судинних подій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, з трьома супутніми факторами серцево-судинного ризику, з рівнями холестерину від нормальних до помірно підвищених, без клінічних проявів ішемічної хвороби серця, а також коли згідно з

діючими рекомендаціями щодо лікування вважається доречним комбіноване застосування амлодипіну та низької дози аторвастатину.

У випадку недостатньої ефективності гіполіпідемічної дієти та інших нефармакологічних заходів.

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до дигідропіридинів\*, діючих речовин амлодипіну та аторвастатину або до будь-яких допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад»;
- активні захворювання печінки або стійкі підвищення рівнів трансаміназ у сироватці крові невідомої етіології, що в 3 рази перевищують верхню межу норми;
- вагітність, період годування груддю; препарат протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не використовують належні засоби контрацепції;
- комбінації з ітраконазолом, кетоконазолом та телітроміцином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- артеріальна гіпотензія тяжкого ступеня;
- шок (включаючи кардіогенний шок);
- обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад виражений аортальний стеноз);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда;
- одночасне застосування з противірусними препаратами для лікування гепатиту С глекапревіром/пібрентасвіром.

\* Амлодипін – блокатор кальцієвих каналів, похідна речовина дигідропіридину.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Взаємодії, пов'язані з комбінованим лікарським засобом.

Дані результатів дослідження взаємодії лікарських засобів, що включало застосування 10 мг амлодипіну та 80 мг аторвастатину здоровими добровольцями свідчать про те, що при їх одночасному застосуванні фармакокінетика амлодипіну не змінюється. Не було продемонстровано жодного впливу амлодипіну на  $C_{max}$  аторвастатину, але AUC аторвастатину у присутності амлодипіну зростала на 18 % (90 % довірчий інтервал [109-127 %]).

Досліджень лікарської взаємодії препарату Кадует 5/10 з іншими лікарськими засобами не проводили, однак дослідження були проведені з амлодипіном та аторвастатином окремо, як описано нижче.

#### Взаємодії, пов'язані з амлодипіном.

- Комбінації, що не рекомендуються

*Дантролен (інфузія)*: після введення верапамілу та дантролену внутрішньовенно у тварин спостерігалася летальна шлуночкова фібриляція та серцево-судинна недостатність у поєднанні з гіперкаліємією. Через ризик гіперкаліємії у пацієнтів зі схильністю до злоякісної гіпертермії та під час лікування злоякісної гіпертермії рекомендується уникати одночасного застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін.

У результаті екстраполяції було зроблено висновок, що слід уникати комбінації амлодипіну і дантролену (див. розділ «Особливості застосування»).

- Комбінації, що потребують обережності

*Баклофен*: посилення антигіпертензивної дії. При необхідності – моніторинг артеріального тиску та корекція дози антигіпертензивного препарату.

*Інгібітори СYP3A4*: одночасне застосування амлодипіну із потужними або помірними інгібіторами СYP3A4 (інгібітори протеази, протигрибкові засоби групи азолів, макроліди, такі як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може спричинити значне збільшення експозиції амлодипіну, що підвищує ризик виникнення гіпотензії. Такі зміни фармакокінетики можуть бути більш вираженими у пацієнтів літнього віку, тому може виникнути необхідність клінічного моніторингу та корекції дози.

*Індуктори СYP3A4*: концентрація амлодипіну в плазмі може змінюватися у разі одночасного застосування відомих індукторів СYP3A4. Тому слід контролювати артеріальний тиск і регулювати дозу під час і після одночасного застосування, зокрема, з сильними індукторами СYP3A4 (наприклад, рифампіцин, звіробій звичайний).

Не рекомендується застосовувати амлодипін разом з грейпфрутом або грейпфрутовим соком, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність препарату може збільшуватися, що призведе до посилення гіпотензивної дії.

Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби.

Гіпотензивний ефект амлодипіну посилює гіпотензивну дію інших лікарських засобів з антигіпертензивними властивостями.

*Такролімус*: існує ризик підвищення концентрації такролімусу в плазмі крові при одночасному застосуванні з амлодипіном, однак фармакокінетичний механізм такої взаємодії повністю не з'ясований. Щоб уникнути токсичної дії такролімусу при одночасному застосуванні з амлодипіном необхідно проводити моніторинг концентрації такролімусу у плазмі крові та у разі необхідності – корекцію дози такролімусу.

*mTOR інгібітори (mammalian target of rapamycin - мішені рапаміцину у ссавців).*

Такі mTOR інгібітори, як сиролімус, темсиролімус і еверолімус, є субстратами СYP3A. Амлодипін є слабким інгібітором СYP3A. При одночасному застосуванні амлодипіну з mTOR-інгібіторами він може посилювати вплив останніх.

Під час клінічних досліджень взаємодії лікарських засобів амлодипін не впливав на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину або варфарину.

- Комбінації, які слід враховувати:

*α<sub>1</sub>-блокатори в урології* (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): підвищення гіпотензивної дії. Ризик тяжкої ортостатичної гіпотензії.

*Аміфостин*: підвищення гіпотензивної дії внаслідок додаткових побічних реакцій.

*Іміпрамінові антидепресанти/нейролептики*: підвищення антигіпертензивної дії та ризику розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).

*β-блокатори при серцевій недостатності* (бісопролол, карведилол, метопролол): у пацієнтів з латентною або неконтрольованою серцевою недостатністю ризик гіпотензії і серцевої недостатності (*in vitro*: негативний інотропний ефект дигідропіридинів, що змінюється залежно від лікарських засобів, який може збільшувати негативний інотропний ефект β-блокаторів). Застосування β-блокаторів може мінімізувати рефлекторну симпатичну реакцію, яка приводиться в дію при надмірній гемодинамічній реперкусії.

*Кортикостероїди, тетракозактид*: зниження антигіпертензивної дії (ефект кортикостероїдів щодо затримки води та натрію).

*Інші антигіпертензивні засоби*: одночасне застосування амлодипіну з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами (β-блокатори, блокатори ангіотензину II, діуретики, інгібітори АПФ) може посилити гіпотензивний ефект амлодипіну. Питання щодо застосування тринітратів, нітратів або інших судинорозширювальних засобів слід розглядати з обережністю.

*Силденафіл*: разова доза 100 мг силденафілу при артеріальній гіпертензії не впливала на фармакокінетичні параметри амлодипіну. Коли амлодипін і силденафіл застосовували у комбінації, кожен з препаратів проявляв свою гіпотензивну дію окремо.

*Циклоспорин*: дослідження взаємодії між циклоспорином та амлодипіном з участю здорових добровольців або інших популяцій пацієнтів не проводили, за винятком пацієнтів з трансплантацією нирки, в яких спостерігалось змінне збільшення концентрації циклоспорину в плазмі крові (в середньому на 0-40 %). Слід розглянути можливість моніторингу рівнів циклоспорину у пацієнтів після трансплантації нирки, які застосовують амлодипін; при необхідності слід зменшити дозу циклоспорину.

У ході досліджень взаємодії лікарських засобів було продемонстровано, що циметидин, аторвастатин, солі алюмінію/магнію та дигоксин не впливають на фармакокінетику амлодипіну.

Вплив лікарських засобів, які застосовують одночасно, на аторвастатин.

Аторвастатин метаболізується цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) і є субстратом печінкових транспортерів, органічного аніонтранспортуючого поліпептиду 1B1 (OATP1B1) та транспортера 1B3 (OATP1B3). Метаболіти аторвастатину є субстратами OATP1B1. Аторвастатин також ідентифікується як субстрат ефлюксних транспортерів P-глікопротеїну (P-gp) та білка

резистентності раку молочної залози (BCRP), що може обмежувати абсорбцію в кишечнику і біліарний кліренс аторвастатину (див. розділ «Фармакокінетика»).

Одночасне застосування лікарських засобів, що є інгібіторами CYP3A4, або транспортних білків може призвести до підвищення концентрації аторвастатину в плазмі крові та до збільшення ризику міопатії. Ризик може також збільшуватися при одночасному застосуванні аторвастатину з іншими лікарськими засобами, які потенційно здатні спричинити міопатію, такими як похідні фіброєвої кислоти та езетиміб (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

#### *Інгібітори CYP3A4.*

Було продемонстровано, що потужні інгібітори CYP3A4 призводять до значного збільшення концентрації аторвастатину (див. таблицю 1 і спеціальну інформацію нижче). Якщо можна, слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів CYP3A4 (наприклад циклоспорину, телітроміцину, кларитроміцину, делавірдину, стирипентолу, кетоконазолу, вориконазолу, ітраконазолу, позаконазолу, деяких противірусних препаратів для лікування HCV (наприклад елбасвіру/гразопревіру) та інгібіторів протеази ВІЛ, включаючи ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір тощо). Коли неможливо уникнути одночасного застосування цих лікарських засобів з аторвастатином, слід розглянути можливість зниження початкової та максимальної дози аторвастатину; також рекомендується проводити відповідний клінічний моніторинг стану пацієнта (див. таблицю 1).

Помірні інгібітори CYP3A4 (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флуконазол) можуть збільшувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові (див. таблицю 1). При одночасному застосуванні еритроміцину зі статинами спостерігається підвищений ризик міопатії. Досліджень взаємодії лікарських засобів щодо впливу аміодарону або верапамілу на аторвастатин не проводили. Відомо, що аміодарон та верапаміл інгібують дію CYP3A4 і їх одночасне застосування з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину з помірними інгібіторами CYP3A4 необхідно розглянути можливість зменшення максимальної дози аторвастатину та рекомендується відповідний клінічний моніторинг стану пацієнта. Належний клінічний моніторинг рекомендовано після початку застосування інгібітору або після корекції його дози.

#### *Індуктори CYP3A4.*

Одночасне застосування аторвастатину з індукторами цитохрому P450 3A (наприклад ефавіренцом, рифампіцином, препаратами звіробією продірявленого) може призводити до нестійкого зниження концентрації аторвастатину в плазмі крові.

Через подвійний механізм взаємодії рифампіцину (індукція цитохрому P450 3A та інгібування транспортера захоплення гепатоцитів OATP1B1) рекомендовано застосовувати аторвастатин з рифампіцином в один і той же час, оскільки затримка у застосуванні аторвастатину після застосування рифампіцину пов'язана зі значним зниженням концентрації аторвастатину в плазмі крові. Однак вплив рифампіцину на концентрацію аторвастатину в гепатоцитах невідомий, і якщо уникнути одночасного застосування неможливо, слід ретельно спостерігати за ефективністю препарату в таких пацієнтів.

#### *Інгібітори транспортерів.*

Інгібітори транспортних білків можуть збільшувати системну експозицію аторвастатину.

Циклоспорин та летермовір є інгібіторами транспортерів, залучених до розподілу аторвастатину, таких як OATP1B1/1B3, P-gp та BCRP, що призводить до збільшення системної експозиції аторвастатину (див. таблицю 1). Вплив інгібування печінкових транспортерів захоплення на експозицію аторвастатину в гепатоцитах невідомий. Якщо не можна уникнути одночасного застосування, рекомендується зниження дози і клінічний моніторинг ефективності (див. таблицю 1).

Не рекомендується застосування аторвастатину пацієнтам, які приймають летермовір одночасно з циклоспорином (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Гемфіброзил та похідні фіброевої кислоти.*

Окреме застосування фібратів іноді пов'язане з розвитком побічних реакцій з боку м'язової системи, включаючи рабдоміоліз. Ризик розвитку цих реакцій може зростати при одночасному застосуванні похідних фіброевої кислоти та аторвастатину. Якщо не можна уникнути одночасного застосування, слід застосовувати найменшу для досягнення терапевтичної дії дозу аторвастатину та проводити належний моніторинг стану пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Езетиміб.*

Окреме застосування езетимібу іноді пов'язане з розвитком побічних реакцій з боку м'язової системи, включаючи рабдоміоліз. Тому ризик розвитку цих реакцій може зростати при одночасному застосуванні езетимібу та аторвастатину.

Рекомендовано проводити належний клінічний моніторинг стану таких пацієнтів.

#### *Колестипол.*

При одночасному застосуванні колестиполу з аторвастатином концентрація аторвастатину та його активних метаболітів в плазмі крові була нижча (співвідношення концентрації аторвастатину: 0,74). Однак вплив на ліпіди при одночасному застосуванні аторвастатину й колестиполу був більшим порівняно з таким при лікуванні кожним з цих препаратів окремо.

#### *Фузидова кислота.*

При одночасному системному застосуванні фузидової кислоти зі статинами може підвищуватися ризик розвитку міопатії, в тому числі рабдоміолізу. Механізм цієї взаємодії (є вона фармакодинамічною або фармакокінетичною або обох видів одночасно) все ще невідомий. У пацієнтів, які отримували цю комбінацію препаратів, були зареєстровані випадки рабдоміолізу (у тому числі з летальним наслідком).

Якщо необхідне системне застосування фузидової кислоти, слід припинити застосування аторвастатину на весь період застосування фузидової кислоти (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Колхіцин.*

Незважаючи на те, що досліджень взаємодії між аторвастатином та колхіцином не проводили, були зафіксовані випадки міопатії при застосуванні аторвастатину разом з колхіцином, тому одночасно призначати ці препарати необхідно з обережністю. Вплив аторвастатину на лікарські засоби, які застосовують одночасно.

### *Дигоксин.*

При одночасному застосуванні багаторазових доз дигоксину та 10 мг аторвастатину концентрація дигоксину у рівноважному стані дещо збільшувалася. Необхідно проводити належний моніторинг стану пацієнтів, які отримують дигоксин.

### *Пероральні контрацептиви.*

Одночасне застосування аторвастатину з пероральними контрацептивами спричиняло збільшення концентрацій норетиндрону та етинілестрадіолу в плазмі крові.

### *Варфарин.*

У ході клінічного дослідження пацієнтів, які застосовували варфарин протягом тривалого часу, застосування 80 мг аторвастатину на добу одночасно з варфарином спричиняло невелике (1,7 с) зменшення протромбінового часу протягом перших 4 діб застосування, показник якого повернувся до норми протягом 15 діб лікування аторвастатином. Незважаючи на дуже рідкісні повідомлення про випадки клінічно значущої взаємодії з антикоагулянтами, щоб упевнитись у відсутності значних змін протромбінового часу в пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти, необхідно визначати протромбіновий час до початку і доволі часто протягом раннього етапу лікування аторвастатином. Після підтвердження досягнення стабільного протромбінового часу у пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти, його можна перевіряти зі звичайно рекомендованими інтервалами. Якщо доза аторвастатину змінюється або припиняється його застосування, має бути повторена така сама процедура. Лікування аторвастатином не пов'язане з кровотечею або зі змінами протромбінового часу в пацієнтів, які не приймають антикоагулянти.

*Таблиця 1*

### *Вплив одночасного застосування лікарських засобів на фармакокінетику аторвастатину*

<i>Лікарський засіб, що застосовується одночасно, та режим дозування</i>	<i>Аторвастатин</i>		
	<i>Доза (мг)</i>	<i>Співвідношення AUC<sup>а</sup></i>	
Глекапревір 400 мг 1 раз на добу/пібрентасвір 120 мг 1 раз на добу протягом 7 днів	10 мг 1 раз на добу протягом 7 днів	8,3	Одночасний прийом з препаратами, що містять глекапревір або пібрентасвір, протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»)
Типранавір 500 мг двічі на добу/ритонавір 200 мг двічі на добу протягом 8 днів (з 14 до 21 дня)	40 мг у перший день, 10 мг на двадцятий день	9,4	Коли одночасне застосування з аторвастатином необхідне, не перевищувати 10 мг аторвастатину на добу.
Телапревір 750 мг кожні 8 годин протягом 10 днів	20 мг разово	7,9	Рекомендовано клінічний моніторинг стану цих пацієнтів
Циклоспорин 5,2 мг/кг/добу, стабільна доза	10 мг 1 раз на добу протягом 28 днів	8,7	

Лопінавір 400 мг двічі на добу/ритонавір 100 мг двічі на добу протягом 14 днів	20 мг 1 раз на добу протягом 4 днів	5,9	Без особливих рекомендацій. Кадуєт 5/10 містить 10 мг аторвастатину
Кларитроміцин 500 мг двічі на добу протягом 9 днів	80 мг 1 раз на добу протягом 8 днів	4,5	
Саквінавір 400 мг двічі на добу/ритонавір (300 мг двічі на добу, починаючи з 5-7 дня, збільшити до 400 мг двічі на добу на 8 день) з 4 до 18 дня через 30 хв після прийому аторвастатину	40 мг 1 раз на добу протягом 4 днів	3,9	Без особливих рекомендацій. Кадуєт 5/10 містить 10 мг аторвастатину
Дарунавір 300 мг двічі на добу/ритонавір 100 мг двічі на добу протягом 9 днів	10 мг 1 раз на добу протягом 4 днів	3,4	
Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу протягом 4 днів	40 мг разово	3,3	
Фосемпренавір 700 мг двічі на добу/ритонавір 100 мг двічі на добу протягом 14 днів	10 мг 1 раз на добу протягом 4 днів	2,5	
Фосемпренавір 1400 мг двічі на добу протягом 14 днів	10 мг 1 раз на добу протягом 4 днів	2,3	
Елбасвір 50 мг 1 раз на добу/гразопревір 200 мг 1 раз на добу протягом 13 днів	10 мг разово	1,95	При одночасному застосуванні з препаратами, що містять елбасвір або гразопревір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу
Летермовір 480 мг 1 раз на добу, 10 днів	20 мг разово	3,29	При одночасному застосуванні з препаратами, що містять летермовір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу
Нелфінавір 1250 мг двічі на добу протягом 14 днів	10 мг 1 раз на добу протягом 28 днів	1,74	Без особливих рекомендацій
Грейпфрутовий сік, 240 мл 1 раз на добу*	40 мг разово	1,37	Одночасний прийом великої кількості грейпфрутового соку та аторвастатину не рекомендований
Дилтіазем 240 мг 1 раз на добу протягом 28 днів	40 мг разово	1,51	Рекомендовано проведення належного клінічного моніторингу цих пацієнтів після початку лікування або корекція дози дилтіазему

Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу протягом 7 днів	10 мг разово	1,33	Рекомендовано клінічний моніторинг цих пацієнтів
Циметидин 300 мг 4 рази на добу протягом 2 тижнів	10 мг 1 раз протягом 2 тижнів	1,00	Без особливих рекомендацій
Колестипол 10 г двічі на добу, 24 тижні	40 мг 1 раз на добу протягом 8 тижнів	0,74**	Без особливих рекомендацій
Антацидна суспензія гідроксидів магнію та алюмінію, 4 рази на добу по 30 мл протягом 17 днів	1 раз на добу по 10 мг протягом 15 днів	0,66	Без особливих рекомендацій
Ефавіренц 600 мг 1 раз на добу щоденно протягом 14 днів	10 мг протягом 3 днів	0,59	Без особливих рекомендацій
Рифампіцин 600 мг 1 раз на добу протягом 7 днів, одночасно	40 мг разово	1,12	Якщо неможливо уникнути супутнього застосування, одночасне застосування аторвастатину з рифампіцином
Рифампіцин 600 мг 1 раз на добу протягом 5 днів (розділені дози)	40 мг разово	0,20	рекомендовано проводити під клінічним моніторингом
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу протягом 7 днів	40 мг разово	1,35	Рекомендований клінічний моніторинг стану цих пацієнтів
Фенофібрат 160 мг 1 раз на добу щоденно протягом 7 днів	40 мг разово	1,03	Рекомендований клінічний моніторинг стану цих пацієнтів
Боцепревір 800 мг тричі на добу протягом 7 днів	40 мг разово	2,3	Рекомендовані нижчі початкові дози і клінічний моніторинг стану цих пацієнтів. Під час одночасного застосування з боцепревіром доза аторвастатину має не перевищувати добову дозу 20 мг

& Представляє співвідношення методів лікування (одночасне застосування лікарського засобу з аторвастатином у порівнянні з застосуванням аторвастатину окремо).

# Для отримання інформації про клінічну значущість див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій».

\* Містить один або більше компонентів, що інгібують СYP3A4 і можуть підвищувати концентрацію лікарських засобів, які метаболізуються СYP3A4, в плазмі крові. Прийом 1 склянки грейпфрутового соку об'ємом 240 мл також призводив до зниження AUC на 20,4 % для активного ортогідроксиметаболіту. Застосування великої кількості грейпфрутового соку (понад 1,2 л на добу протягом 5 днів) призводило до збільшення

AUC аторвастатину в 2,5 раза і AUC активних речовин (аторвастатину та метаболітів).

\*\* Співвідношення, засноване на одиничній вибірці, взятій через 8-16 год після застосування дози.

Таблиця 2

Вплив аторвастатину на фармакокінетику лікарських засобів, що застосовуються одночасно

Аторвастатин і режим дозування	Лікарські засоби, що застосовуються одночасно Лікарський засіб/доза (мг)	Співвідношення AUC <sup>&amp;</sup>	Клінічна рекомендація
80 мг 1 раз на добу протягом 10 днів	Дигоксин 0,25 мг 1 раз на добу щоденно протягом 20 днів	1,15	Необхідно проводити належний моніторинг стану пацієнтів, які приймають дигоксин
40 мг 1 раз на добу протягом 22 днів	Пероральні контрацептиви 1 раз на добу щоденно протягом 2 місяців - норетиндрон 1 мг - етинілестрадіол 35 мкг	1,28 1,19	Без особливих рекомендацій
80 мг 1 раз на добу протягом 15 днів	Феназон 600 мг разово*	1,03	Без особливих рекомендацій
10 мг разово	Типранавір 500 мг двічі на добу, ритонавір 200 мг двічі на добу протягом 7 днів	1,08	Без особливих рекомендацій
10 мг 1 раз на добу протягом 4 днів	Фосемпренавір 1400 мг двічі на добу протягом 14 днів	0,73	Без особливих рекомендацій
10 мг 1 раз на добу протягом 4 днів	Фосемпренавір 700 мг двічі на добу, ритонавір 100 мг двічі на добу протягом 14 днів	0,99	Без особливих рекомендацій

& Представляє співвідношення методів лікування (одночасне застосування лікарського засобу з аторвастатином у порівнянні з застосуванням аторвастатину окремо).

\*Одночасне застосування багаторазових доз аторвастатину і феназону показало незначний або відсутній вплив на кліренс феназону.

### **Особливості застосування.**

#### Серцева недостатність.

Лікування пацієнтів із серцевою недостатністю слід проводити з обережністю. У ході довгострокового плацебо-контрольованого дослідження пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю (клас III і IV згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) зареєстрована частота виникнення набряку легенів була вищою у пацієнтів, які застосовували амлодипін, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Блокатори кальцієвих каналів, у тому числі амлодипін, слід застосовувати з обережністю пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик виникнення майбутніх серцево-судинних подій та летального наслідку.

### Порушення функції печінки.

Печінкові проби необхідно визначити перед початком лікування, періодично після нього, а також у разі прояву у пацієнта будь-яких ознак або симптомів, що вказують на ураження печінки. У разі підвищення рівнів трансаміназ слід проводити відповідний моніторинг до зникнення таких відхилень.

Якщо підвищення рівнів аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази більш ніж у 3 рази вище за верхню межу норми зберігатиметься, лікування слід припинити.

У пацієнтів з порушенням функції печінки період напіввиведення амлодипіну подовжується, а AUC збільшується, при цьому рекомендації щодо дозування не встановлені.

Через присутність аторвастатину у складі лікарського засобу Кадует 5/10 цей лікарський засіб необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам, які зловживають алкоголем, пацієнтам із порушенням функції печінки та/або із захворюванням печінки в анамнезі.

### Вплив на скелетні м'язи.

Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, аторвастатин може впливати на скелетні м'язи і спричиняти міалгію, міозит та міопатію, які у поодиноких випадках можуть прогресувати до рабдоміолізу, що характеризується помітно підвищеними рівнями креатинкінази (>10-кратне перевищення верхньої межі норми), міоглобінемії та міоглобінурії, які можуть призвести до ниркової недостатності та у рідкісних випадках – бути летальними.

При відсутності симптоматики у пацієнтів, які застосовують статини, регулярний контроль рівнів креатинкінази або інших м'язових ферментів не рекомендований. Моніторинг рівнів креатинкінази рекомендується проводити пацієнтам із факторами схильності до рабдоміолізу та пацієнтам з м'язовими симптомами перед початком та під час будь-якого лікування статинами (див. нижче).

Під час та після лікування статинами були зареєстровані дуже рідкісні випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії. Імунологічно опосередкована некротизуюча міопатія клінічно характеризується стійкою слабкістю проксимальних м'язів та підвищеним рівнем креатинкінази в сироватці крові, які зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами, позитивні антитіла проти ГМГ-КоА-редуктази та корекцію імунодепресантами.

### Перед лікуванням.

Пацієнтам зі схильністю до рабдоміолізу Кадует 5/10 слід призначати з обережністю. Перед початком лікування статинами рівень креатинкінази необхідно вимірювати у таких ситуаціях:

- при порушенні функції нирок;
- при гіпотиреозі;
- при спадкових м'язових захворюваннях в особистому або сімейному анамнезі;
- при м'язовій токсичності на тлі застосування статинів або фібрів в анамнезі;
- при захворюванні печінки в анамнезі та/або при зловживанні алкоголем;

- у пацієнтів літнього віку (> 70 років) необхідність таких вимірів визначають, урахувавши наявність факторів схильності до рабдоміолізу;

- коли можливе підвищення концентрації лікарського засобу у плазмі крові, наприклад, внаслідок взаємодії з іншими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») та у певних популяціях, включаючи пацієнтів з генетичних субпопуляцій (див. розділ «Фармакокінетика»).

У таких ситуаціях необхідно проаналізувати ризик від лікування порівняно з можливою користю та рекомендується проводити клінічний моніторинг стану пацієнта.

Якщо на початковому етапі рівні креатинкінази значно підвищені (>5-кратне перевищення верхньої межі норми), лікування розпочинати не слід.

#### Вимірювання креатинкінази.

Не можна вимірювати креатинкіназу після інтенсивного фізичного навантаження або при наявності будь-якої іншої причини імовірного підвищення креатинкінази, оскільки це ускладнює інтерпретацію отриманих результатів. Якщо рівні креатинкінази на початковому етапі суттєво підвищені (>5-кратне перевищення верхньої межі норми), їх необхідно систематично вимірювати через 5-7 днів для підтвердження результатів.

#### Під час лікування.

- Пацієнтів необхідно попросити одразу ж повідомляти про м'язовий біль, судороги м'язів або слабкість через незрозумілі причини, особливо якщо це супроводжується загальною слабкістю чи підвищенням температури.

- Якщо такі симптоми виникають, коли пацієнт застосовує Кадует 5/10, необхідно виміряти рівні креатинкінази.

- Якщо виявиться, що ці рівні значно підвищені (>5-кратне перевищення верхньої межі норми), лікування необхідно припинити.

- Якщо м'язові симптоми тяжкі і спричиняють повсякденні незручності, необхідно розглянути можливість припинення лікування, навіть якщо підвищені рівні креатинкінази перевищують верхню межу норми у 5 разів.

- Якщо симптоми зникли і рівні креатинкінази повернулися до норми, можна розглянути можливість повторного застосування препарату Кадует 5/10 у найменшій дозі при ретельному моніторингу.

- Якщо виявлено клінічно значуще збільшення рівнів креатинкінази (>10 × верхньої межі норми) або якщо діагностовано чи підозрюється рабдоміоліз, застосування препарату Кадует 5/10 необхідно припинити.

Амлодипін не впливає на результати лабораторних досліджень.

#### Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами.

Як і при застосуванні інших препаратів класу статинів, ризик рабдоміолізу підвищується, якщо

Кадует 5/10 застосовувати одночасно з певними лікарськими засобами, які можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові (наприклад, потужні інгібітори СУР3А4 або транспортних білків (зокрема циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, позаконазол, летермовір та інгібітори протеази ВІЛ, у тому числі ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір, типранавір/ритонавір тощо)). Ризик розвитку міопатії може також підвищуватися при одночасному застосуванні гемфіброзилу та інших похідних фіброевої кислоти, протівірусних препаратів для лікування гепатиту С (HCV) (наприклад боцепревіру, телапревіру, елбасвіру/гразопревіру, ледіпасвіру/софосбувіру), еритроміцину, ніацину, езетимібу або колхіцину. Якщо можна, слід розглянути альтернативні (які не призводять до взаємодії) схеми лікування замість цих лікарських засобів. Якщо одночасно з препаратом Кадует 5/10 необхідно застосовувати ці лікарські засоби, слід ретельно зважити користь і ризику одночасного лікування; рекомендується належний клінічний моніторинг стану таких пацієнтів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кадует 5/10 не можна застосовувати одночасно з системним застосуванням фузидової кислоти або впродовж 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. У пацієнтів, яким системне застосування фузидової кислоти вважається необхідним, лікування статинами слід призупинити на весь період застосування фузидової кислоти. У пацієнтів, які отримували фузидову кислоту та статини у комбінації, були зареєстровані випадки рабдоміолізу (в тому числі летальні) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнту слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою в разі виникнення будь-яких симптомів слабкості, болю або болісної чутливості у м'язах.

Терапію статинами можна продовжити через 7 днів після отримання останньої дози фузидової кислоти.

За виняткових обставин, коли потрібне довгострокове системне застосування фузидової кислоти, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, необхідність одночасного застосування препарату Кадует 5/10 та фузидової кислоти слід розглядати тільки в індивідуальному порядку та здійснювати під ретельним наглядом лікаря.

#### Профілактика інсульту шляхом агресивного зниження рівнів холестерину (SPARCL).

При аналізі post-hoc підтипів інсульту у пацієнтів без коронарної хвороби серця, які нещодавно перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку, частота геморагічного інсульту була вищою у тих пацієнтів, які початково отримували 80 мг аторвастатину порівняно з тими, хто отримував плацебо. Підвищений ризик був відзначений, зокрема, у пацієнтів з геморагічним інсультом або лакунарним інфарктом в анамнезі на час включення у дослідження. Для пацієнтів із геморагічним інсультом або лакунарним інфарктом в анамнезі баланс ризиків та користі від лікування аторвастатином у дозі 80 мг чітко не встановлений, тому перед початком лікування необхідно ретельно проаналізувати потенційну можливість ризику розвитку геморагічного інсульту (див. розділ «Фармакодинаміка»).

#### Інтерстиціальне захворювання легень.

При застосуванні деяких статинів надходили повідомлення про виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо при довготривалому лікуванні (див. розділ

«Побічні реакції»). Особливості прояву можуть включати задишку, сухий кашель та погіршення загального стану здоров'я (втомлюваність, втрата маси тіла та підвищення температури). Якщо є підозра, що у пацієнта розвивається інтерстиціальне захворювання легень, лікування статинами необхідно припинити.

#### Цукровий діабет.

Деякі дані свідчать про те, що статини як клас підвищують рівень глюкози крові та у деяких пацієнтів з високим ризиком розвитку цукрового діабету можуть зумовлювати рівень гіперглікемії, при якому необхідне лікування, як при цукровому діабеті. Однак цей ризик переважається зниженням судинного ризику внаслідок застосування статинів і тому не є підставою для припинення лікування статинами. Згідно з державними стандартами, необхідно проводити клінічний та біохімічний моніторинг стану пацієнтів групи ризику (рівень глюкози натще від 5,6 до 6,9 моль/л, індекс маси тіла > 30 кг/м<sup>2</sup>, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія).

#### Міастенія гравіс.

У поодиноких випадках статини спричиняють *de novo* чи загострюють вже наявну міастенію гравіс або очну міастенію (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів слід припинити прийом лікарського засобу Кадует 5/10. Повідомлялося про рецидиви у разі повторного застосування того самого або іншого статину.

#### Допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Кадует 5/10 протипоказаний вагітним і жінкам, які годують груддю.

#### Жінки репродуктивного віку.

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати відповідні контрацептивні засоби (див. розділ «Протипоказання»).

#### Вагітність.

Безпека застосування препарату вагітним жінкам не встановлена. Контрольованих клінічних досліджень застосування аторвастатину з участю вагітних жінок не проводили. Надходили поодинокі повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробної експозиції інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність препарату.

Застосування аторвастатину матір'ю може зменшити у плода рівень мевалонату, який є прекурсором біосинтезу холестерину. Атеросклероз є хронічним процесом, і зазвичай припинення застосування ліпідознижувальних лікарських засобів у період вагітності має незначний вплив на довгостроковий ризик, пов'язаний з первинною

гіперхолестеринемією.

З цих причин Кадует 5/10 не слід застосовувати вагітним, а також жінкам, які намагаються завагітніти або підозрюють вагітність. Лікування препаратом Кадует 5/10 слід призупинити на весь термін вагітності або поки не буде підтверджено відсутність вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

У разі виявлення вагітності під час лікування застосування препарату Кадует 5/10 слід негайно припинити.

#### Годування груддю.

Амлодипін потрапляє в грудне молоко. Частка материнської дози, яку отримує немовля, оцінюється з міжквартильним діапазоном 3–7%, максимум 15%. Дія амлодипіну на немовлят невідома.

Невідомо, чи проникають метаболіти аторвастатину у материнське молоко. У щурів концентрація аторвастатину та його активних метаболітів у плазмі крові є аналогічною концентрації в грудному молоці. Через можливість розвитку серйозних побічних реакцій жінкам, які застосовують Кадует 5/10, слід утримуватись від годування груддю (див. розділ «Протипоказання»). Аторвастатин протипоказаний у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

#### Фертильність.

У дослідженнях на тваринах аторвастатин не впливав на фертильність самців та самиць. Повідомлялося про оборотні біохімічні зміни у голівках сперматозоїдів у деяких пацієнтів, які проходили терапію блокаторами кальцієвих каналів. Клінічних даних щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність недостатньо. В одному дослідженні на щурах було виявлено побічну дію препарату на фертильність самців.

#### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Досліджень для встановлення впливу препарату Кадует 5/10 на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводили. Аторвастатин, що входить до складу препарату Кадует 5/10, має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Однак, зважаючи на фармакодинамічні властивості амлодипіну, що входить до складу препарату Кадует 5/10, при керуванні транспортними засобами та роботі з іншими механізмами слід брати до уваги можливість виникнення запаморочення, головного болю, підвищеної втомлюваності або нудоти (див. розділ «Побічні реакції»).

#### **Спосіб застосування та дози.**

Кадует 5/10 призначений для перорального застосування.

Звичайна початкова доза становить 5 мг/10 мг 1 раз на добу.

Якщо пацієнт потребує більш ефективного контролю артеріального тиску, можна приймати 10 мг/10 мг 1 раз на добу; для цього слід використовувати лікарський засіб Кадует 10/10.

Цей лікарський засіб можна приймати у будь-який час доби з їжею або без неї.

Кадует 5/10 можна застосовувати як окремо, так і в комбінації з антигіпертензивними засобами, але його не можна застосовувати з іншими блокаторами кальцієвих каналів або з іншими статинами.

*Порушення функції нирок.* Пацієнтам із порушенням функції нирок корекція дози не потрібна (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

*Порушення функції печінки.* Кадует 5/10 протипоказаний пацієнтам з активним захворюванням печінки (див. розділ «Протипоказання»).

*Пацієнти літнього віку.* Немає необхідності коригувати дозу для пацієнтів літнього віку (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Застосування у комбінації з іншими лікарськими засобами.* При одночасному застосуванні з циклоспорином доза аторвастатину не повинна перевищувати 10 мг (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Для пацієнтів, які одночасно приймають з аторвастатином протівірусні препарати для лікування гепатиту С, такі як елбасвір/гразопревір, або для профілактики цитомегаловірусної інфекції – летермовір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг/добу (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не рекомендується застосування аторвастатину пацієнтам, які приймають летермовір одночасно з циклоспорином (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Діти.*

Безпека та ефективність застосування препарату Кадует 5/10 дітям не встановлені, тому не рекомендується застосовувати Кадует 5/10 цій категорії пацієнтів.

### **Передозування.**

Інформація про передозування людини препаратом Кадует 5/10 відсутня.

*Амлодипін.* Досвід навмисного передозування амлодипіном людини обмежений. Значне передозування може призводити до надмірного розширення периферичних судин та, можливо, рефлекторної тахікардії. Були зареєстровані випадки значної та, можливо, тривалої системної артеріальної гіпотензії аж до шокового стану з летальним наслідком. Будь-який випадок артеріальної гіпотензії, зумовлений передозуванням амлодипіну, потребує моніторингу в кардіологічному реанімаційному відділенні. Для відновлення судинного тону та артеріального тиску може бути корисним застосування судинозвужувального засобу. Оскільки

амлодипін майже повністю зв'язується з білками, малоймовірно, що проведення гемодіалізу буде корисним.

Рідко повідомлялося про некардіогенний набряк як наслідок передозування амлодипіну, яке може проявлятися з відстроченим початком (24-48 годин після прийому) і вимагає початку штучної вентиляції легень. Ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду можуть бути провокуючими факторами.

*Аторвастатин.* Спеціальне лікування на випадок передозування аторвастатином відсутнє. При передозуванні пацієнта слід лікувати симптоматично та застосовувати підтримуючі заходи у разі необхідності. Слід провести аналіз біохімічних показників функції печінки та здійснювати моніторинг рівнів креатинкінази в сироватці крові. Через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми крові не слід очікувати значного посилення кліренсу аторвастатину при проведенні гемодіалізу.

### ***Побічні реакції.***

Безпеку препарату Кадует 5/10 оцінювали у подвійно сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях у 1092 пацієнтів, які отримували лікування з приводу супутньої артеріальної гіпертензії та дисліпідемії. У ході клінічних досліджень із застосуванням препарату Кадует 5/10 не спостерігалось яких-небудь побічних реакцій, характерних для цієї комбінації. Побічні реакції обмежувались тими, що були зареєстровані раніше при застосуванні амлодипіну та/або аторвастатину (див. нижче).

У ході контрольованих клінічних досліджень припинення терапії внаслідок розвитку клінічних побічних реакцій або відхилень від норми результатів лабораторних аналізів було необхідне тільки 5,1 % пацієнтів, які отримували лікування амлодипіном та аторвастатином, порівняно з 4,0 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Побічні реакції зазначено відповідно до систем органів (за MedDRA) та за частотою: дуже часто (від  $^3$  1/10), часто (від  $^3$  1/100 до < 1/10), нечасто (від  $^3$  1/1000 до < 1/100), рідко (від  $^3$  1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (від < 1/10000), невідомо (не можна встановити на підставі наявних даних).

Побічні реакції наведено окремо для амлодипіну та для аторвастатину.

#### Побічні реакції при застосуванні амлодипіну.

*З боку крові та лімфатичної системи.*

Дуже рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи.*

Дуже рідко: реакції гіперчутливості.

*Метаболічні та аліментарні розлади.*

Дуже рідко: гіперглікемія\*.

Нечасто: збільшення маси тіла, зменшення маси тіла.

*З боку психіки.*

Нечасто: безсоння, зміни настрою (в тому числі тривожність), депресія.

Рідко: сплутаність свідомості.

*З боку нервової системи.*

Часто: сонливість, запаморочення, головний біль (особливо на початку лікування).

Нечасто: тремор, гіпестезія, парестезія, непритомність, дисгевзія.

Дуже рідко: гіпертонус, периферична нейропатія.

Невідомо: екстрапірамідний синдром.

*З боку органів зору.*

Часто: порушення зору (в тому числі диплопія).

*З боку органів слуху та рівноваги.*

Нечасто: шум у вухах.

*З боку серця.*

Часто: відчуття серцебиття.

Нечасто: аритмія (в тому числі брадикардія, вентрикулярна тахікардія і фібриляція передсердь).

Рідко: стенокардія.

Дуже рідко: інфаркт міокарда.

*З боку судин.*

Часто: припливи.

Нечасто: артеріальна гіпотензія.

Дуже рідко: васкуліт.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.*

Часто: задишка.

Нечасто: риніт, кашель.

*З боку шлунково-кишкового тракту.*

Часто: нудота, біль у верхній та нижній частині живота, диспепсія, порушення випорожнення

(в тому числі діарея та запор).

Нечасто: блювання, сухість у роті, дисгевзія.

Дуже рідко: гіперплазія ясен, гастрит, панкреатит.

*Гепатобіліарні розлади.*

Дуже рідко: гепатит, жовтяниця.

*З боку шкіри та підшкірної тканини.*

Нечасто: алопеція, пурпура, зміна кольору шкіри, свербіж, висипання, гіпергідроз, екзантема, кропив'янка.

Дуже рідко: бульозний дерматит, у тому числі мультиформна еритема, набряк Квінке, ангіоневротичний набряк, ексфоліативний дерматит, фоточутливість, синдром Стівенса–Джонсона.

Невідомо: токсичний епідермальний некроліз.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.*

Часто: припухлість суглобів (у тому числі припухлість щиколотки), судоми м'язів, м'язові спазми.

Нечасто: артралгія, міалгія (див. розділ «Особливості застосування»), біль у спині.

*З боку нирок та сечовидільної системи.*

Нечасто: порушення сечовипускання, ніктурія, часте сечовипускання.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз.*

Нечасто: імпотенція, гінекомастія.

*Загальні розлади та реакції у місці введення.*

Дуже часто: набряк.

Часто: підвищена втомлюваність, астенія.

Нечасто: біль у грудній клітці, біль, загальне нездужання.

*Результати лабораторних аналізів.*

Дуже рідко: підвищені рівні печінкових ферментів, аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (найчастіше збігаються з картиною холестазу).

Побічні реакції при застосуванні аторвастатину.

*Інфекційні та паразитарні захворювання.*

Часто: назофарингіт.

*З боку крові та лімфатичної системи.*

Рідко: тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи.*

Часто: реакції гіперчутливості.

Дуже рідко: анафілаксія.

*Метаболічні та аліментарні розлади.*

Часто: гіперглікемія\*.

Нечасто: гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія.

*З боку психіки.*

Нечасто: безсоння, кошмарні сновидіння.

Невідомо: депресія.

*З боку нервової системи.*

Часто: головний біль (особливо на початку лікування).

Нечасто: запаморочення, гіпестезія, парестезія, амнезія, дисгевзія.

Рідко: периферична нейропатія.

Невідомо: міастенія гравіс.

*З боку органів зору.*

Нечасто: затуманення зору.

Рідко: порушення зору (в тому числі диплопія).

Невідомо: очна міастенія.

*З боку органів слуху та рівноваги.*

Нечасто: шум у вухах.

Дуже рідко: втрата слуху.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.*

Часто: фаринголарингеальний біль, носова кровотеча.

Невідомо: інтерстиціальне захворювання легень, особливо при довгостроковій терапії.

### *З боку шлунково-кишкового тракту.*

Часто: нудота, диспепсія, діарея, запор, метеоризм.

Нечасто: біль у верхній та нижній частині живота, блювання, панкреатит, відрижка.

### *Гепатобіліарні розлади.*

Нечасто: гепатит.

Рідко: холестаза.

Дуже рідко: печінкова недостатність.

### *З боку шкіри та підшкірної тканини.*

Нечасто: алопеція, свербіж, висипання, кропив'янка.

Рідко: бульозний дерматит, у тому числі мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

### *З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.*

Часто: припухлість суглобів (у тому числі припухлість щиколотки), судоми м'язів, м'язові спазми, артралгія, міалгія (див. розділ «Особливості застосування»), біль у спині, біль у кінцівках.

Нечасто: біль у шиї, підвищена втомлюваність м'язів.

Рідко: міозит (див. розділ «Особливості застосування»), рабдоміоліз, міопатія (див. розділ «Особливості застосування»), розрив м'яза, тендинопатія, у рідкісних випадках – розрив ахіллового сухожилля.

Дуже рідко: вовчакоподібний синдром.

Невідомо: імунологічно опосередкована некротизуюча міопатія (див. розділ «Особливості застосування»).

### *З боку репродуктивної системи та молочних залоз.*

Нечасто: імпотенція.

Дуже рідко: гінекомастія.

### *Загальні розлади та реакції у місці введення.*

Нечасто: набряк, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, астенія, біль у грудній клітці, загальне нездужання, пірексія.

### *Результати лабораторних аналізів.*

Часто: підвищені рівні печінкових ферментів, аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (найчастіше збігається з картиною холестазу), підвищений рівень креатинкінази в крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: лейкоцитурія.

\* Були зареєстровані випадки цукрового діабету при застосуванні деяких статинів; частота залежатиме від присутності або відсутності факторів ризику (рівень глюкози у крові натще  $\geq 5,6$  ммоль/л, індекс маси тіла  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищений рівень тригліцеридів, наявність в анамнезі артеріальної гіпертензії).

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції.*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризику застосування лікарського засобу.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ/

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Мусвальдаль 1, 79108 Фрайбург Ім Брайсгау, Німеччина/

Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany.

