

## 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа:

Amlodipine besilate, еквивалентен на 5 mg amlodipine;  
Atorvastatin calcium trihydrate, еквивалентен на 10 mg atorvastatin.

За пълния списък на помощните вещества, вж. раздел 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

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

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Показания

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

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

CADUET е предназначен за перорален прием.

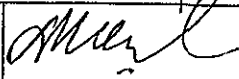
Обичайната начална доза е 5 mg/10 mg веднъж дневно.

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

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

CADUET може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с анти-хипертензивни лекарства, но не трябва да се приема в комбинация с друг блокер на калциевите канали или с друг статин.

Комбинирането на CADUET и фибрати трябва да се избягва (вж. раздели 4.4 и 4.5).

|  |   |
|--|---|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО                             |   |
| Приложение към<br>разрешение за употреба № 11-14240/28.03.06 |   |
| 702/08.08.06   |  |



**Пациенти с бъбречна недостатъчност:** Не се налага промяна на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. раздел 5.2).

**Пациенти с чернодробно увреждане:** CADUET е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. раздел 4.3).

**Деца/Юноши:** Безопасността и ефективността на CADUET при деца и юноши не са установени. Поради това приложението на CADUET при тези популации не се препоръчва.

**Пациенти в напреднала възраст:** Не е необходима корекция на дозата при възрастни пациенти (вж. раздел 5.2).

#### 4.3 Противопоказания

CADUET е противопоказан при пациенти с:

- Свръхчувствителност към дихидропиридинови, активните съставки amlodipine и atorvastatin или към някое от помощните вещества;
- Активно чернодробно заболяване или неизяснени персистиращи повишения на серумните трансминази, надхвърлящи 3 пъти горната граница на нормата;
- При бременност и кърмене (вж. раздел 4.6);
- В комбинация с itraconazole, ketoconazole, telithromycin (вж. раздел 4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

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

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

#### Преди лечението

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

- При възрастни (> 70 г.);
- Бъбречно увреждане;
- Хипотиреоидизъм;
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени заболявания на мускулите;
- Анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат;
- Злоупотреба с алкохол.



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

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

#### Измерване на креатин фосфокиназата (СРК)

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

#### По време на лечението

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

#### Съпътстваща терапия

Не се препоръчва комбиниране на CADUET с dantrolene (инфузия), gemfibrozil и други фибрати.

Както и при други статини, рискът от рабдомиолиза се повишава, когато CADUET се прилага едновременно с някои лекарства като: ciclosporin, erythromycin, clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, niacin, gemfibrozil, други фибрати или HIV-протеазни инхибитори (вж. раздел 4.5 и раздел 4.8).

### **4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия**

#### Взаимодействия, свързани с комбинираното лекарство

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

Не са провеждани изследвания с CADUET и други лекарства, но се проведени проучвания с отделните компоненти amlodipine и atorvastatin, както е описано по-долу:

#### Взаимодействия, свързани с amlodipine

#### **Непрепоръчителна комбинация**

Dantrolene (инфузия): При животни се наблюдават случаи на фатални камерни фибрилации винаги когато verapamil и dantrolene се прилагат интравенозно.

По екстраполация комбинирането на amlodipine и dantrolene трябва да се избягва (вж. раздел 4.4).



**Комбинация, изискваща повишено внимание**

Vaslofen: засилване на анти-хипертензивния ефект. Мониториране на артериалното налягане и коригиране на дозата на анти-хипертензивното лекарство, ако е необходимо.

Индуктори на цитохром P-450 3A4 (противогърчови лекарства като carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidone, rifampicine): риск от понижаване на плазмените нива на блокерите на калциевите канали, поради стимулиране на чернодробния метаболизъм от тези индуктори. Трябва да се извършва клинично мониториране. Коригиране на дозата на amlodipine по време на лечението с тези индуктори, а впоследствие прекратяване на лечението, ако е необходимо.

**Комбинация, която трябва да се има предвид**

Алфа-1 блокери в урологията (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin): усилване на хипотензивния ефект. Риск от тежка ортостатична хипотония.

Amifostin: усилване на хипотензивния ефект от прибавяне на нежеланиефекти.

Имипраминови антидепресанти, невролептици: антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).

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

Кортикостероиди, tetracosactid: намаление на антихипертензивния ефект (задържащ вода и натрий ефект на кортикостероидите).

Други антихипертензивни лекарства: едновременното прилагане на amlodipine с друго антихипертензивно лекарство (бета-блокери, блокери на ангиотензин II, диуретик, ACE-инхибитор) може да усилва хипотензивния ефект на amlodipine. Лечение с тринитрат, нитрати или други вазодилататори трябва да бъде внимателно обмислено.

Sildenafil: единична доза от 100 mg sildenafil при пациенти с есенциална хипертония няма ефект върху фармакокинетичните параметри на amlodipine. При комбинирано използване на amlodipine и sildenafil, всяко средство независимо оказва собствения си ефект, понижаващ кръвното налягане.

При изследване на взаимодействията е показано също, че cimetidine, atorvastatin и алуминиеви/магнезиеви соли не са повлияли фармакокинетиката на amlodipine.

**Взаимодействия, свързани с atorvastatin**

**Противопоказани комбинации**

Itraconazole, ketoconazole: повишен риск от нежелани ефекти (дозо-зависими) като рабдомиолиза (намален чернодробен метаболизъм на atorvastatin) (вж. раздел 4.3).

Telithromycin: повишен риск от нежелани ефекти (дозо-зависими) като рабдомиолиза (намален чернодробен метаболизъм на atorvastatin) (вж. раздел 4.3).

**Непрепоръчителна комбинация**

Gemfibrozil, и други фибрати: повишен риск от нежелани ефекти (дозо-зависими) като рабдомиолиза (вж. раздел 4.4).



**Комбинации, изискващи повишено внимание**

**Инхибитори на цитохром P-450 3A4:** Atorvastatin се метаболизира от цитохром P-450 3A4. Взаимодействия могат да възникнат при едновременно приложение на atorvastatin и инхибитори на цитохром P-450 3A4 като ciclosporin, макролидни антибиотици (напр. erythromycin и clarithromycin, nefazodone, азолови антимикотици и HIV-протеазни инхибитори). Едновременното прилагане може да доведе до повишени плазмени концентрации на atorvastatin. Поради това, трябва да се прояви специално внимание при използването на atorvastatin в комбинация с такива лекарства.

**Индуктори на цитохром P-450 3A4:** Ефектът на индукторите на цитохром P-450 3A4 (напр. rifampicin или phenytoin) върху atorvastatin е неизвестен. Възможното взаимодействие с други субстрати на този изоензим е неизвестно, но трябва да бъде обмислено по отношение на други лекарства с малка терапевтична ширина, напр. антиаритмични лекарства от Клас III, включително amiodarone.

**Протеазни инхибитори:** Едновременното прилагане на atorvastatin и протеазни инхибитори, известни също като инхибитори на цитохром P-450 3A4, е свързано с повишени плазмени концентрации на atorvastatin.

**Warfarin:** едновременното прилагане на atorvastatin може да усилва антикоагулантния ефект на warfarin и да доведе до опасност от кръвоизлив. Пациентите трябва да бъдат мониторираны често, тъй като може да има нужда от коригиране на дозировката на пероралния антикоагулант.

**Niacin:** Рискът от миопатия при лечение с HMG CoA-редуктазни инхибитори се повишава при едновременно прилагане на niacin и в редки случаи се стига до рабдомиолиза с бъбречна дисфункция вследствие миоглобинурия. Ето защо, ползата и риска при комбинирано лечение трябва внимателно да се преценяват (вж. раздел 4.4).

**Комбинации, които трябва да се имат предвид**

**Антацид:** едновременното прилагане на atorvastatin с перорална антацидна суспензия (магнезиев и алуминиев хидроксид), намалява плазмената концентрация на atorvastatin и неговия активен метаболит с около 35%. Въпреки това, понижението на LDL-холестерола не се повлиява.

**Сок от грейпфрут:** повишава плазмените концентрации на хиполипидемичното лекарство, с риск от поява на нежелани събития, напр. мускулни събития.

**Перорални контрацептиви:** едновременно прилагане на atorvastatin с перорален контрацептив предизвиква повишение на плазмените концентрации на норетиндрон и етинил естрадиол. Тези повишени концентрации трябва да се имат предвид при избора на дозите на пероралните контрацептиви.

**Colestipol:** Плазмените концентрации на atorvastatin и активните му метаболити са били пониски (с около 25%), когато colestipol е прилаган заедно с atorvastatin. Ефектът върху липидите, обаче, е бил по-изразен при едновременното прилагане на atorvastatin и colestipol, отколкото при самостоятелното приложение на двете лекарства.

**Други взаимодействия:**

**Phenazone:** многократното едновременно прилагане на atorvastatin и phenazone показва слаб или липсващ ефект върху клирънса на phenazone.

Не са наблюдавани взаимодействия с НСПВС, антибиотици, хипогликемични лекарства, cimetidine и digoxin.



#### 4.6 Бременност и кърмене

CADUET е противопоказан по време на бременност и кърмене.

##### Бременност:

Жени в детородна възраст трябва да прилагат подходящи противозачатъчни мерки.

Холестеролът и производните му са необходими за развитието на плода, поради което потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата е по-голям от очакваната полза от лечението със статин по време на бременност.

Ако се установи бременност по време на лечението, CADUET трябва да бъде незабавно спряно.

Кърмене: Тъй като atorvastatin, влизащ в състава на CADUET, преминава в майчиното мляко, CADUET е противопоказан в период на кърмене (вж. раздел 4.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проведени проучвания, които да установят ефекта на CADUET върху способността да се шофира и да се ползват машини. Въпреки това, въз основа на фармакодинамичните свойства на amlodipine, включен в състава на CADUET, възможната поява на замаяване трябва да се има предвид при шофиране или използване на машини (вж. Раздел 4.8).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на CADUET е изследвана в двойно слепи плацебо-контролирани проучвания на 1092 пациенти, третирани за съпътстваща хипертония и дислипидемия. В клинични проучвания с CADUET не са наблюдавани нежелани лекарствени събития, характерни за тази комбинация. Нежеланите лекарствени събития са били ограничени до тези, които са били съобщени по-рано за amlodipine и/или atorvastatin (вж. по-долу съответните таблици за нежелани лекарствени събития).

В контролирани клинични проучвания, спирането на терапията поради клинични странични явления или лабораторни отклонения е било необходимо само при 5.1% от пациентите третирани едновременно с amlodipine и atorvastatin, в сравнение с 4% от пациентите, получавали плацебо.

По-долу са посочени поотделно страничните явления за amlodipine и atorvastatin, изброени съгласно системно-органната класификация MedDRA и честотата им.

Много чести:  $\geq 1/10$ ; Чести:  $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ; Нечести  $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ ;

Редки:  $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1\ 000$ ; Много редки:  $< 1/10\ 000$ .

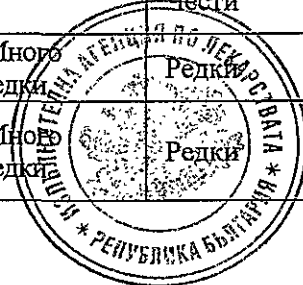
| MedDRA<br>Системно-органна<br>класификация         | Нежелани Ефекти                 | Честота        |              |
|--|---------------------------------|----------------|--------------|
|  |                                 | Amlodipine     | Atorvastatin |
| <i>Нарушения в кръвта и<br/>лимфната система</i>   | Левкопения                      | Много<br>редки | -            |
|  | Тромбоцитопения                 | Много<br>редки | Нечести      |
| <i>Нарушения в имунната<br/>система</i>            | Алергична реакция:<br>уртикария | Много<br>редки | Нечести      |
| <i>Нарушения в<br/>метаболизма<br/>и храненето</i> | Хипергликемия                   | Много<br>редки | Нечести      |
|  | Надаване на телло               | Нечести        | Нечести *    |
|  | Намаление на теллото            | Нечести        | Нечести *    |



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

CADUET® 5 mg/10 mg tablets

|  |   |             |         |
|--|---|-------------|---------|
|  | Хипогликемия  | -           | Нечести |
|  | Анорексия   | -           | Нечести |
| <i>Психиатрични нарушения</i>                      | Безсъние  | Нечести     | Чести   |
|  | Промени в настроението  | Нечести     | -       |
| <i>Нарушения на нервата система</i>                | Сънливост   | Чести       | -       |
|  | Замайване   | Чести       | Чести   |
|  | Главоболие  | Чести       | Чести   |
|  | Тремор  | Нечести     | -       |
|  | Хипостезия, парестезия  | Нечести     | Чести   |
|  | Хипертония  | Много редки | -       |
|  | Периферна невропатия  | Много редки | Нечести |
|  | Амнезия   | -           | Нечести |
| <i>Зрителни нарушения</i>                          | Нарушения в зрението  | Нечести     | -       |
| <i>Слухови и лабиринтни нарушения</i>              | Шум в ушите   | Нечести     | Нечести |
| <i>Сърдечни нарушения</i>                          | Палпитации  | Чести       | -       |
|  | Синкоп  | Нечести     | -       |
|  | Стенокардна болка   | Редки       | -       |
|  | Инфаркт на миокарда   | Много редки | -       |
|  | Аритмия, (вкл. брадикардия, вентрикулна тахикардия и предсърдна фибриляция) | Много редки | -       |
| <i>Съдови нарушения</i>                            | Зачервяване (на лицето)   | Чести       | -       |
|  | Хипотония   | Нечести     | -       |
|  | Васкулит  | Много редки | -       |
| <i>Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения</i> | Задух   | Нечести     | -       |
|  | Ринит   | Нечести     | -       |
|  | Кашлица   | Много редки | -       |
| <i>Стомашно-чревни нарушения</i>                   | Гингивална хиперплазия  | Много редки | -       |
|  | Абдоминална болка, гадене   | Чести       | Чести   |
|  | Повръщане   | Нечести     | Нечести |
|  | Диспепсия   | Нечести     | Чести   |
|  | Променена чревна дейност  | Нечести     | -       |
|  | Сухота в устата   | Нечести     | -       |
|  | Промяна във вкуса   | Нечести     | -       |
|  | Диария, запек, флатуленция  | -           | Чести   |
|  | Панкреатит  | Много редки | Редки   |
| <i>Чернодробно-жлъчни нарушения</i>                | Хепатит, холестатична жълтеница   | Много редки | Редки   |



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

CADUET® 5 mg/10 mg tablets

|  |   |             |             |
|--|---|-------------|-------------|
| <i>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</i>                 | Оток на Quincke   | Много редки | Много редки |
|  | Еритема мултиформе  | Много редки | -           |
|  | Алоpecia  | Нечести     | Нечести     |
|  | Пурпура   | Нечести     | -           |
|  | Промяна в цвета на кожата   | Нечести     | -           |
|  | Увеличено потене  | Нечести     | -           |
|  | Сърбеж  | Нечести     | Чести       |
|  | Обрив   | Нечести     | Чести       |
|  | Булозни обриви  | -           | Rare        |
|  | Синдром на Stevens-Johnson<br>(Синдром на Lyell)                                      | Много редки | Много редки |
|  |   | -           | Много редки |
| <i>Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан</i> | Ставни болки, мускулни болки (вж. Раздел 4.4)   | Нечести     | Чести       |
|  | Мускулни крампи   | Нечести     | Редки       |
|  | Болка в гърба   | Нечести     | Чести       |
|  | Миозит (вж.Раздел 4.4)  | -           | Rare        |
|  | Рабдомиолиза, миопатия (вж. Раздел 4.4)   | -           | Много редки |
|  | Тендинопатия, усложнена понякога от руптура   |             | Много редки |
| <i>Бъбречни и уринарни нарушения</i>                           | Нарушения в уринирането, нощно уриниране, увеличена честота на уриниране              | Нечести     | -           |
| <i>Нарушения на репродуктивната система</i>                    | Импотентност  | Нечести     | Нечести     |
|  | Гинекомастия  | Нечести     | -           |
| <i>Общи нарушения и условия в мястото на приложение</i>        | Отоци, периферни отоци  | Чести       | Редки       |
|  | Умора   | Чести       | -           |
|  | Гръдна болка  | Нечести     | Чести       |
|  | Астения   | Нечести     | Чести       |
|  | Болка   | Нечести     | -           |
|  | Неразположение  | Нечести     | Нечести     |
| <i>Изследвания</i>   | Повишени стойности на чернодробните ензими ALT, AST (най-често съвпадащи с холестаза) | Много редки | Чести       |
|  | Повишени нива на СРК (вж. Раздел 4.4)   | -           | Чести       |

4.9. Предозиране





Липсва информация за предозиране на CADUET при хора.

Сведенията за целенасочено предозиране на amlodipine са ограничени. Значителното предозиране може да доведе до твърде силна периферна вазодилатация с последваща изразена и вероятно продължителна системна хипотония. Предизвиканата от предозиране на amlodipine хипотония изисква мониториране в кардиологично отделение за интензивно лечение. За възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане може да бъде използван вазоконстриктор. Amlodipine не се диализира.

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: предстоящ

CADUET има двоен механизъм на действие - действието на дихидропиридиновия калциев антагонист (антагонист на калциевия йон или блокер на бавните канали) amlodipine и инхибирането на HMG-CoA-редуктазата от atorvastatin. Компонентът amlodipine на CADUET инхибира трансмембранното навлизане на калциевите йони в съдовата гладка мускулатура и сърдечния мускул. Съставката atorvastatin на CADUET е селективен, компетитивен инхибитор на HMG-CoA-редуктазата, скоростно-определящия ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А до мевалонат, прекурсор на стероите, включително на холестерола.

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

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

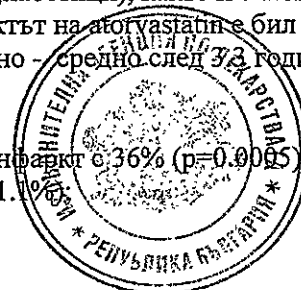
#### ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid lowering arm – Англо-Скандинавско Проучване за Сърдечни Резултати – Липидопонижаващо рамо):

Ефектът на atorvastatin върху фатални и не-фатални коронарни събития е оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 10 305 хипертонични пациенти на възраст от 40 до 79 години (5168 в групата на atorvastatin; 5137 в групата на плацебо) без предхождащ миокарден инфаркт или лечение за стенокардия и с нива на общ холестерол  $\leq 6.5$  mmol/l (251 mg/dl). Всички пациенти са имали поне 3 от следните предварително формулирани сърдечно-съдови рискови фактори: мъжки пол, възраст ( $\geq 55$  и 65 при жените), тютюнопушене, диабет, анамнеза за ранна исхемична болест на сърцето у роднина от първа линия, съотношение общ холестерол:липопротеини с висока плътност (TC:HDL)  $\geq 6$ , периферно съдово заболяване, левокамерна хипертрофия, предхождащи мозъчно-съдови явления, специфични аномалии в ЕКГ, протениурия/албуминурия.

Пациентите са третирани с антихипертензивна терапия (целта е била кръвно налягане  $< 140/90$  mm Hg за пациенти без диабет,  $< 130/80$  mm Hg за диабетици), както и с atorvastatin 10 mg дневно (n=5168) или с плацебо (n=5137). Тъй като ефектът на atorvastatin е бил значим в сравнение с плацебо, ASCOT-LLA е прекратен предварително - средно след 3.3 години вместо 5 години.

Atorvastatin съществено намалява:

- честотата на фатална ИБС и не-фатален миокарден инфаркт с 36% (p=0.0005) (плацебо = 3.0%, atorvastatin = 1.9%; намаление на абсолютния риск = 1.1%)



- честотата на общите сърдечно-съдови явления и ре-васкуларизационните процедури с 20% ( $p = 0.0008$ ) (плацебо = 9.5%, atorvastatin = 7.6%; намаление на абсолютния риск = 1.9%);
- честотата на общите коронарни събития с 29% ( $p=0.0006$ ) (плацебо = 4.8%, atorvastatin = 3.5%; намаление на абсолютния риск = 1.4%).

Въпреки, че намалението на фаталните и не-фаталните инсулти не достига предварително установената статистическа значимост, наблюдава се благоприятна тенденция с 26% намаление на относителния риск на инцидентите (89 срещу 119 инцидента,  $p=0.0332$ ). При под-груповия анализ по пол (81% мъже, 19% жени), благоприятен ефект на atorvastatin се наблюдава при мъжете, но не се установява при жените.

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

За сравняване ефектите на amlodipine или lisinopril с тези на chlorthalidone като терапия от първа линия при пациенти с лека до умерена хипертония е проведено рандомизирано, двойно-сляпо проучване, наречено Антихипертензивно и Липидопонижаващо Лечение за Профилактика на Сърдечен Пристъп (ALLHAT).

Общо 33 357 хипертензивни пациента на възраст 55 години или по-възрастни са били рандомизирани и проследени средно за 4.9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за исхемична болест на сърцето, включително: предишен миокарден инфаркт или инсулт (> 6 м преди включване в проучването) или документирано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (общо 51.5%); диабет тип 2 (36.1%); HDL-холестерол < 35 mg/dl (11.6%); левокамерна хипертрофия, диагностицирана електрокардиографски или ехокардиографски (20.9%), тютюнопушене (21.9%).

Първичната крайна цел е комбинация от фатална ИБС или нефатален миокарден инфаркт. В групата на amlodipine 11.3% от пациентите достигат първичната крайна цел, спрямо 11.5% в групата на chlorthalidone (RR 0.98, 95% CI [0.90-1.07],  $p=0.65$ ).

При вторичните крайни цели:

- общата смъртност е 17.3% в групата на chlorthalidone и 16.8% в групата на amlodipine (amlodipine спрямо chlorthalidone RR 0.96, 95% CI [0.89-1.02],  $p=0.20$ );
- честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна цел) е значимо по-висока в групата на amlodipine в сравнение с групата на chlorthalidone (10.2% % спрямо 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52],  $p<0.001$ ).

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

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Данни за CADUET

След перорално прилагане се наблюдават две отделни максимални плазмени концентрации. Първата - от 1 до 2 ч. след прилагането, се отдава на atorvastatin, а втората - между 6 и 8 ч. след приетата доза, се отдава на amlodipine. Скоростта и степента на абсорбция (бионаличност) на amlodipine и atorvastatin от CADUET не се различават съществено от бионаличността на amlodipine и atorvastatin при едновременно прилагане на таблетки amlodipine и atorvastatin.

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

### Данни за amlodipine



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

CADUET® 5 mg/10 mg tablets

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

**Разпределение:** *In-vitro* проучвания с amlodipine показват, че при хипертензивни пациенти около 97.5% от циркулиращия amlodipine е свързан с плазмените протеини.

**Биотрансформация:** Чрез хепатален метаболизъм, amlodipine в значителна степен (около 90%) се превръща в неактивни метаболити.

**Екскреция:** Елиминирането на amlodipine от плазмата е двуфазно, с краен елиминационен полуживотоколо 35-50 ч. При многократно приложение равновесни плазмени концентрации се достигат след 7-8 дни. С урината се екскретират 10% от amlodipine в непроменен вид и 60% от метаболитите на amlodipine.

### Данни за atorvastatin

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

**Разпределение:** Средният обем на разпределение на atorvastatin е приблизително 381 L. Atorvastatin е свързан с плазмените протеини в  $\geq 98\%$ .

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

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

### Данни за amlodipine и atorvastatin при специални популации

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

Плазмените концентрации на atorvastatin са по-високи (с около 40% за  $C_{max}$  и 30% за AUC) при здрави индивиди в напреднала възраст ( $\geq 65$  годишни), отколкото при млади хора. Клинични данни предполагат при хора в напреднала възраст по-значителна степен на



понижение на LDL, независимо от дозата на atorvastatin, в сравнение с по-млади хора (вж. Раздел 4.4).

**Педиатрия:** Няма налични фармакокинетични данни за детската популация.

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

**Бъбречна недостатъчност:** Фармакокинетиката на amlodipine не се повлиява значимо от бъбречно увреждане. Amlodipine не се диализира. Поради това, пациенти с бъбречна недостатъчност могат да получават обичайната начална доза amlodipine.

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

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

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Atorvastatin не е генотоксичен (*in vitro* и *in vivo*) или канцерогенен за плъхове. В двугодишно проучване на мишки са били увеличени случаите на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските животни, когато е прилагана максималната използвана доза, при която системната експозиция е била 6 до 11 пъти по-висока от най-високата доза за хора, на база  $AUC_{0-24}$ . Проучвания върху животни доказват, че инхибиторите на HMG-CoA редуктазата могат да повлияват развитието на ембрионите или фетусите. При плъхове, развитието на потомството е забавено и постнаталната преживяемост е намалена по време на експозиция на майките на atorvastatin в дози над 20 mg/kg дневно (клиничната системна експозиция). Концентрацията на atorvastatin и активните му метаболити в млякото на плъхове са били почти еднакви на тези в плазмата на майките. Atorvastatin няма ефект върху мъжкия или женския фертилитет, в дози съответно до 175 и 225 mg/kg дневно и не е тератогенен.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

CADUET съдържа следните помощни вещества:

Сърцевина:

Calcium carbonate

Croscarmellose sodium

Cellulose, microcrystalline

Pregelatinised maize starch



Polysorbate 80  
Hyprolose  
Silica, colloidal anhydrous  
Magnesium stearate

*Филмово покритие:*

Opadry II White 85F28751  
Polyvinyl alcohol  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol 3000  
Talc

**6.2 Физико-химични несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

Две години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява при температура над 30°C.

**6.5 Данни за опаковката**

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

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

Не всички видове опаковки ще се предлагат на пазара.

**6.6 Инструкции за приложение и съхранение**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PFIZER EUROPE MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, England CT13 9NJ

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

