

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
КАДУЭТ

Регистрационный номер:

Торговое название: КАДУЭТ

Международное непатентованное или группировочное название: амлодипин+аторвастатин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

В 1 таблетке содержится: *активные вещества:* амлодипин (в виде амлодипина бесилата) **5,0** (6,94) мг или **10,0** (13,87) мг, аторвастатин (в виде аторвастатина кальция) **10,0** (10,85) мг; *вспомогательные вещества:* кальция карбонат, кроскармеллоза натрия, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, полисорбат 80 (твин 80), гипролоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, пленочная оболочка Опадрай II белый 85F28751 (*таблетки 5 мг+10 мг*) (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол (ПЭГ) 3000, тальк), пленочная оболочка Опадрай II голубой 85F10919 (*таблетки 10 мг+10 мг*) (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол (ПЭГ) 3000, тальк, лак алюминиевый индигокармина).

Описание

Таблетки 5 мг+10 мг: Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета. На одной стороне нанесено “Pfizer”, на другой - “CDT” и “051”.

Таблетки 10 мг+10 мг: Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета. На одной стороне нанесено “Pfizer”, на другой - “CDT” и “101”.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное + гиполипидемическое средство.

Код АТХ: C10AA55

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика.

КАДУЭТ – это комбинированный препарат, предназначенный для лечения сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии/стенокардии и дислипидемии).

Механизм действия

Амлодипин/аторвастатин имеет два механизма действия: амлодипин – это производное дигидропиридина, представитель блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК), а аторвастатин – гиполипидемическое средство, ингибитор ГМГ-КоА редуктазы. Амлодипин ингибирует ток кальция через мембраны в гладкомышечные клетки и кардиомиоциты. Аторвастатин селективно и конкурентно ингибирует ГМГ-КоА редуктазу, которая катализирует превращение 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима А в мевалоновую кислоту – предшественник стероидов, включая холестерин (**Хс**).

Клинические исследования у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией

В исследовании RESPOND у 1600 пациентов с сочетанием АГ и дислипидемии Кадуэт сравнивали с монотерапией амлодипином и монотерапией аторвастатином или плацебо. Помимо АГ и дислипидемии 15% пациентов страдали сахарным диабетом, 22% курильщиками, а у 14% имелся отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям. Через 8 недель терапия комбинированным препаратом во всех 8 дозах привела к статистически значимому и дозозависимому снижению систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) и уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (**Хс-ЛПНП**) по сравнению с плацебо. По влиянию на САД

и ДАД или уровень Хс-ЛПНП препарат КАДУЭТ существенно не отличался от монотерапии амлодипином и аторвастатином.

В исследовании GEMINI 1220 пациентов с сочетанием АГ и дислипидемии получали амлодипин/аторвастатин в течение 14 недель. Включались пациенты с неконтролируемой АГ (получавшие и не получавшие гипотензивные средства; пациенты могли продолжить прием других гипотензивных препаратов, помимо БМКК, в течение 14-недельного периода титрования дозы) и нормальным или повышенным уровнем Хс-ЛПНП. У всех пациентов были повышены АД или уровень Хс-ЛПНП, а у 62% - оба показателя. Лечение препаратом КАДУЭТ привело к снижению САД и ДАД в среднем на 17,1 и 9,6 мм рт. ст. соответственно и уровня Хс-ЛПНП в среднем на 32,7%. Контроля АД и уровня Хс-ЛПНП удалось добиться у 58% пациентов (критериями контроля АД и Хс-ЛПНП считали менее 140/90 мм рт. ст. и менее 160 мг/дл у пациентов с сочетанием АГ и дислипидемии; менее 140/90 мм рт. ст. и менее 130 мг/дл у пациентов с сочетанием АГ и дислипидемии и еще одним сердечно-сосудистым фактором риска, но без ИБС или сахарного диабета; менее 130/85 мм рт. ст. и менее 100 мг/дл у пациентов с сочетанием АГ и дислипидемии, а также ИБС, сахарного диабета и других заболеваний, обусловленных атеросклерозом). Было показано, что снижения АД и уровня Хс-ЛПНП удалось добиться у 65% пациентов, которые получали КАДУЭТ на начальном этапе терапии с целью лечения АГ и дислипидемии, и 55-64% пациентов, которым был добавлен амлодипин с целью коррекции АД (55% пациентов, получавших другие гиполлипидемические средства помимо аторвастатина, 58% пациентов, получавших аторвастатин до исследования, и 64% пациентов, которые не принимали гиполлипидемические препараты).

Фармакодинамика амлодипина

Амлодипин представляет собой БМКК и блокирует поступление ионов кальция через мембраны в гладкомышечные клетки миокарда и сосудов.

Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии окончательно не установлен, но амлодипин уменьшает ишемию следующими двумя путями:

1. Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает общее периферическое сопротивление, т.е. постнагрузку сердца. Так как частота сердечных сокращений не изменяется, уменьшение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии и потребности в кислороде.

2. Механизм действия амлодипина, вероятно, также включает в себя расширение главных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда. Их дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия) и предотвращает развитие коронарной вазоконстрикции, вызванной курением.

У пациентов с АГ разовая суточная доза амлодипина обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 часов как в положении лежа, так и стоя. Благодаря медленному началу действия амлодипин не вызывает острую артериальную гипотензию.

У пациентов со стенокардией применение амлодипина 1 раз в сутки увеличивает время выполнения физической нагрузки, предотвращает развитие приступа стенокардии и депрессии сегмента ST (на 1 мм), снижает частоту приступов стенокардии и количество потребления таблеток нитроглицерина.

Амлодипин не оказывает неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови и может использоваться у пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Применение у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС)

Эффекты амлодипина на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, прогрессирование коронарного атеросклероза и течение атеросклероза сонных артерий изучались в исследовании PREVENT. В этом исследовании в течение 3-х лет наблюдали

пациентов с ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом. У пациентов, получавших амлодипин, было отмечено значительное снижение (на 31%) суммарной частоты сердечно-сосудистой смертности, ИМ, инсульта, ПТКА, аорто-коронарного шунтирования, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН). Кроме того, было отмечено, что Амлодипин предупреждал прогрессирующее утолщение интимы-медии сонных артерий.

В исследовании CAMELOT изучалась эффективность амлодипина в профилактике неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС, примерно половина которых, получала амлодипин в дозах 5-10 мг, а остальные пациенты – плацебо в сочетании со стандартной терапией. Длительность терапии составила 2 года. Терапия амлодипином сопровождалась снижением сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ, фатальный и нефатальный инсульт или ТИА и других серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 31%, госпитализаций по поводу стенокардии на 42%.

Фармакодинамика аторвастатина

Аторвастатин – это селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА редуктазы, превращающей ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту – предшественник стероидов, включая Хс. У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает уровни общего Хс, Хс-ЛПНП и аполипопротеина В (**апо-В**), а также холестерина липопротеидов очень низкой плотности (**Хс-ЛПОНП**) и триглицеридов (**ТГ**) и вызывает переменное повышение уровня холестерина Хс-ЛПВП.

Аторвастатин снижает уровни Хс и липопротеидов в плазме за счет угнетения ГМГ-КоА редуктазы и синтеза Хс в печени и увеличения числа печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП.

Аторвастатин снижает образование ЛПНП и число частиц ЛПНП. Он вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП рецепторов в сочетании с благоприятными изменениями качества ЛПНП частиц. Аторвастатин снижает уровень Хс-ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, которая обычно не поддается терапии гиполипидемическими средствами.

Аторвастатин и некоторые его метаболиты являются фармакологически активными у человека. Первичным местом действия аторвастатина служит печень, где осуществляются синтез Хс и клиренс ЛПНП. Степень снижения уровня Хс-ЛПНП коррелирует с дозой препарата в большей степени, чем с его системной концентрацией. Дозу подбирают с учетом ответа на лечение (см. «Способ применения и дозы»).

В клиническом исследовании, в котором изучалась дозозависимость эффекта, аторвастатин в дозах 10-80 мг снижал уровень общего Хс (на 30-46%), Хс-ЛПНП (на 41-61%), апо-В (на 34-50%) и ТГ (на 14-33%). Эти результаты были сходными у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, включая пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом. У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает уровни общего Хс, Хс-ЛПНП, Хс-ЛОНП, апо-В, ТГ и Хс-ЛПнеВП и повышает уровень Хс-ЛПВП. У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижал уровень Хс липопротеидов промежуточной плотности.

У пациентов с гиперлипопротеинемией *Иа* и *Иб* типов по Фредериксону, принимавших участие в 24 контролируемых исследованиях, медиана повышения уровня Хс-ЛПВП при лечении аторвастатином (10-80 мг) составила 5,1-8,7%. Изменения этого показателя не зависели от дозы. При анализе этих пациентов выявили также дозозависимое снижение коэффициентов общий Хс/Хс-ЛПВП и Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП на 29-44% и 37-55%, соответственно.

Эффективность аторвастатина в профилактике ишемических исходов и общей смертности изучалась в исследовании MIRACL. В него были включены пациенты с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией или ИМ без зубца Q), которые получали

стандартную терапию, включая диету, в сочетании с аторвастатином 80 мг/сут. или плацебо в течение 16 недель (медиана). Лечение аторвастатином привело к выраженному снижению риска ишемических исходов и летальности на 16%. Риск повторной госпитализации по поводу стенокардии и подтвержденной ишемии миокарда снизился на 26%. Влияние аторвастатина на риск ишемических исходов и летальности не зависело от исходного уровня Хс-ЛПНП и было сопоставимым у пациентов ИМ без зубца Q и нестабильной стенокардией, мужчин и женщин, пациентов в возрасте моложе и старше 65 лет.

Профилактика риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

В Англо-Скандинавском исследовании сердечно-сосудистых исходов, липидснижающая ветвь (ASCOT-LLA), эффект аторвастатина на фатальные и нефатальные исходы ИБС (сердечно-сосудистая смертность, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) был оценен у пациентов в возрасте 40-80 лет без ИМ в анамнезе и с исходным уровнем общего холестерина более 6,5 ммоль/л (251 мг/дл). У всех пациентов также присутствовало, как минимум, 3 сердечно-сосудистых фактора риска: мужской пол, возраст старше 55 лет, курение, сахарный диабет, ИБС 1-ого функционального класса в анамнезе, соотношение уровня общего холестерина к уровню Хс-ЛПВП более 6, заболевание периферических сосудов, гипертрофия левого желудочка, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, специфические изменения на ЭКГ, протеинурия и альбуминурия. В исследовании пациентам с АГ одновременно с назначаемой гипотензивной терапией (целевое АД менее 140/90 мм рт. ст. для всех пациентов у пациентов без сахарного диабета и менее 130/80 для пациентов с сахарным диабетом) назначался аторвастатин в дозе 10 мг/сут. или плацебо.

В связи с тем, что по данным промежуточного анализа эффект терапии препарата существенно превышал эффект применения плацебо, было принято решение о досрочном прекращении исследования через 3,3 года вместо предполагаемых 5 лет.

Аторвастатин существенно снижал развитие следующих осложнений:

	Снижение риска
Коронарные осложнения (ИБС со смертельным исходом и нефатальный ИМ)	36%
Общие сердечно-сосудистые осложнения и процедуры реваскуляризации	20%
Общие коронарные осложнения	29%
Инсульт (фатальный и нефатальный)	26%

Существенного снижения общей и сердечно-сосудистой смертности не отмечалось, хотя наблюдалась положительная тенденция.

В объединенном исследовании аторвастатина при *сахарном диабете* (CARDS) его влияние на фатальные и нефатальные исходы сердечно-сосудистых заболеваний оценивали у пациентов в возрасте 40-75 лет с сахарным диабетом 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и с ЛПНП не более 4,14 ммоль/л (160 мг/дл) и ТГ не более 6,78 ммоль/л (600 мг/дл). Все пациенты имели хотя бы один из следующих факторов риска: артериальная гипертензия, курение, ретинопатия, микро- или макроальбуминурия. Пациенты получали аторвастатин 10 мг/сут. или плацебо в течение в среднем 3,9 лет. В связи с тем, что по данным промежуточного анализа эффект терапии препарата существенно превышал эффект применения плацебо, было принято решение о досрочном завершении исследования на 2 года раньше намеченного срока.

Эффект аторвастатина на развитие сердечно-сосудистых осложнений приводится ниже:

	Относительное снижение риска
Основные сердечно-сосудистые осложнения [фатальный и нефатальный острый ИМ, скрытый ИМ, смерть в результате обострения ИБС, нестабильная стенокардия, шунтирование коронарной артерии, ПТКА, реваскуляризация, инсульт]	37 %

ИМ (фатальный и нефатальный острый ИМ, скрытый ИМ)	42 %
Инсульт (фатальный и нефатальный)	48 %

Атеросклероз

В исследовании обратного развития атеросклероза при агрессивной липидснижающей терапии (REVERSAL) оценивали эффект аторвастатина (80 мг) и правастатина на коронарный атеросклероз с помощью внутрисосудистой ультразвуковой ангиографии (ВСУЗИ) у пациентов с ИБС. ВСУЗИ проводили в начале исследования и через 18 месяцев, по окончании исследования. В группе аторвастатина среднее уменьшение общего объема атеромы (первичный критерий исследования) с начала исследования составило 0,4%. (P=0,98). В группе аторвастатина уровень Хс-ЛПНП снизился в среднем до $2,04 \pm 0,8$ ммоль/л ($78,9 \pm 30$ мг/дл) по сравнению с начальным уровнем $3,89 \pm 0,7$ ммоль/л (150 ± 28 мг/дл), при этом отмечено снижение среднего уровня общего холестерина на 34,1%, ТГ - на 20%, апо-В - на 39,1%, увеличение уровня Хс-ЛПВП на 2,9%, а также снижение уровня С-реактивного белка в среднем на 36,4%.

Фармакокинетика.

Всасывание

после приема внутрь комбинированного препарата КАДУЭТ зарегистрированы два отчетливых пика максимальной концентрации (C_{max}) в плазме. Концентрация аторвастатина достигала максимума через 1-2 ч, а амлодипина – через 6-12 ч. Скорость и степень всасывания (биодоступность) амлодипина и аторвастатина при применении препарата КАДУЭТ не отличалась от таковой при одновременном приеме таблеток амлодипина и аторвастатина: C_{max} амлодипина = 101%; AUC амлодипина = 100%; C_{max} аторвастатина = 94%; AUC (площадь распределения под кривой) аторвастатина: 105%.

После приема пищи биодоступность амлодипина не изменяется: C_{max} = 105% и AUC = 101% по сравнению с показателями натощак. Хотя одновременный прием пищи вызывала снижение скорости и степени всасывания аторвастатина при применении препарата КАДУЭТ примерно на 32% и 11% соответственно (C_{max} = 68% и AUC = 89%), однако сходные изменения биодоступности были выявлены при использовании одного аторвастатина. При этом приём пищи не оказывал влияния на степень снижения уровня Хс-ЛПНП.

Амлодипин хорошо всасывается после приема внутрь в терапевтических дозах, достигая C_{max} в крови через 6-12 часов после приема. Абсолютная биодоступность по расчетам составляет 64-80%. Объем распределения равен примерно 21 л/кг. Исследования *in vitro* показали, что циркулирующий амлодипин примерно на 97,5% связывается с белками плазмы. Прием пищи не влияет на всасывание амлодипина.

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь, концентрация его в плазме крови достигает максимума через 1-2 часа. Степень всасывания и концентрация аторвастатина в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет около 14%, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы - около 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом (всасыванием) в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или метаболизмом при "первом прохождении" через печень. Пища несколько снижает скорость и степень всасывания (на 25% и 9%, соответственно, о чем свидетельствуют результаты определения C_{max} и AUC), однако снижение Хс-ЛПНП сходно с таковым при приеме аторвастатина натощак. Несмотря на то, что после приема аторвастатина в вечером его концентрация в плазме крови ниже (C_{max} и AUC примерно на 30%), чем после приема в утром, снижение Хс-ЛПНП не зависит от времени суток, в которое принимают препарат.

Распределение

Средний объем распределения **аторвастатина** составляет около 381 л. Связь с белками

плазмы крови не менее 98%. Отношение содержания в эритроцитах/плазме составляет около 0,25, т.е. аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

Метаболизм

Период полувыведения ($T_{1/2}$) **амлодипина** из плазмы крови составляет около 35-50 ч, что позволяет назначать препарат один раз в сутки. Равновесная концентрация в плазме крови достигается через 7-8 дней постоянного приема препарата. Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов; 10% неизменного препарата и 60% метаболитов выводятся почками.

Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и пара-гидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. *In vitro* орто- и пара-гидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Примерно 70% снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов. Результаты исследований *in vitro* дают основания предположить, что цитохром P450 3A4 печени играет важную роль в метаболизме аторвастатина. В пользу этого факта свидетельствует повышение концентрации аторвастатина в плазме крови человека при одновременном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследования *in vitro* также показали, что аторвастатин является слабым ингибитором цитохрома P450 3A4. Не отмечено клинически значимого влияния аторвастатина на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется главным образом цитохромом P450 3A4, поэтому маловероятно, что аторвастатин оказывает существенное влияние на фармакокинетику других субстратов цитохрома P450 3A4 (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Выведение

Аторвастатин и его метаболиты выводятся главным образом с желчью в результате печеночного и/или внепеченочного метаболизма, аторвастатин не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции. $T_{1/2}$ препарата составляет около 14 ч, при этом $T_{1/2}$ ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы благодаря наличию активных метаболитов составляет около 20-30 ч. После приема внутрь в моче обнаруживается менее 2% дозы.

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени: концентрация **аторвастатина** в плазме крови значительно повышается (C_{max} примерно в 16 раз, а AUC примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (по классификации Чайлд-Пью В) (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции почек: концентрации **амлодипина** в плазме не зависят от степени почечной недостаточности; он не выводится при диализе.

Заболевания почек не влияют на концентрацию **аторвастатина** в плазме крови, в связи с этим коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. «Способ применения и дозы»).

Пол: концентрация **аторвастатина** в плазме крови у женщин отличается (C_{max} примерно на 20% выше, а AUC на 10% ниже) от таковой у мужчин, однако клинически значимых различий влияния препарата на липидный обмен у мужчин и женщин не выявлено.

Пожилые

Время, необходимое для достижения максимальной концентрации **амлодипина** в плазме крови, практически не зависит от возраста. У людей пожилого возраста отмечена тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$. У пациентов, различных возрастных групп с ХСН наблюдалось увеличение AUC и периода $T_{1/2}$. Переносимость амлодипина в одних и тех же дозах у пожилых и молодых людей одинаково хорошая.

Концентрации **аторвастатина** в плазме крови у людей в возрасте 65 лет и старше выше (Стах примерно на 40%, АУС примерно на 30%), чем у взрослых пациентов молодого возраста; различий при оценке в безопасности, эффективности или достижении целей гиполипидемической терапии у пожилых людей в сравнении с общей популяцией не выявлено.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

КАДУЭТ показан больным АГ с 3-я и более факторами риска развития сердечно-сосудистых событий (фатальная и нефатальная ИБС, необходимость в реваскуляризации, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака), с нормальным или умеренно повышенным уровнем ХС без клинически выраженной ИБС.

КАДУЭТ применяется в случаях, когда рекомендуется комбинированная терапия амлодипином и невысокими дозами аторвастатина. Возможно сочетание КАДУЭТА с другими гипотензивными и/или антиангинальными средствами.

КАДУЭТ применяется в случаях, когда гиполипидемическая диета и другие нефармакологические методы лечения дислипидемии оказываются мало - или неэффективными.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

1. Повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, аторвастатину или любому компоненту препарата.
2. Активное заболевание печени или стойкое повышение активности «печеночных» ферментов более чем в 3 раза выше нормы неясной этиологии.
3. Беременность, период кормления грудью, применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции.
4. У детей в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
5. Выраженная артериальная гипотензия.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и/или страдающих заболеванием печени (в анамнезе).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

КАДУЭТ противопоказан при беременности, так как в состав препарата входит аторвастатин. Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции. Препарат можно назначать женщинам репродуктивного возраста только в том случае, если вероятность беременности низкая, а пациентки проинформированы о возможном риске для плода.

КАДУЭТ противопоказан в период кормления грудью, так как в состав его входит аторвастатин. Сведений о выведении аторвастатина с грудным молоком нет. Учитывая возможность развития нежелательных реакций у грудных детей, женщины, получающие препарат, должны прекратить кормление грудью.

Безопасность применения амлодипина при беременности и в период кормления грудью не установлена.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат принимают внутрь по одной таблетке 1 раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи. Одна таблетка препарата КАДУЭТ содержит 5мг+10мг и 10мг+10мг (амлодипина и аторвастатина, соответственно). Начальную и поддерживающую дозы подбирают индивидуально с учетом эффективности и переносимости обоих компонентов в лечении АГ/стенокардии и дислипидемии. КАДУЭТ можно назначать пациентам, которые уже принимают один из компонентов препарата в монотерапии.

КАДУЭТ используют в сочетании с немедикаментозными средствами лечения, включая диету, физические нагрузки, снижение массы тела у пациентов с ожирением, отказ от курения.

При начале лечения с дозы 5/10 мг у пациентов с АГ необходимо контролировать АД каждые 2-4 недели и, при необходимости, возможен перевод на дозу 10/10 мг.

ИБС (амлодипин): рекомендуемая доза составляет 5-10 мг один раз в сутки.

Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (аторвастатин): для большинства пациентов - 10 мг один раз в сутки; терапевтическое действие проявляется в течение 2 недель и обычно достигает максимума в течение 4 недель; при длительном лечении эффект сохраняется.

Применение у пациентов с нарушением функции печени: см. «Противопоказания» и «Особые указания».

Применение у пациентов с нарушением функции почек: коррекции дозы не требуется.

Применение у пожилых людей: коррекции дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях безопасность амлодипина и аторвастатина изучалась у пациентов с сочетанием АГ и дислипидемии, при этом каких-либо неожиданных нежелательных эффектов при комбинированной терапии не зарегистрировано. Нежелательные эффекты соответствовали выявленным ранее при лечении амлодипином и/или аторвастатином (см. ниже). В целом переносимость комбинированной терапии была хорошей. Большинство нежелательных эффектов были легко или умеренно выраженными. В контролируемых клинических исследованиях из-за нежелательных эффектов или отклонений лабораторных показателей лечение амлодипином и аторвастатином было прекращено у 5,1% пациентов, а плацебо – у 4,0%.

Амлодипин.

Далее под частотой побочных реакций понимается: частые (>1%), нечастые (<1%), редкие (<0,1%), очень редкие (<0,01%).

Сердечно-сосудистая система: периферические отеки (лодыжек и стоп), сердцебиение, *не часто* – чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, васкулит; *редко* – развитие или усугубление сердечной недостаточности; *очень редко* - нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий), инфаркт миокарда, боли в грудной клетке, мигрень.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: *не часто* - артралгия, судороги мышц, миалгия, боль в спине, артроз, *редко* - миастения.

Центральная и периферическая нервная система: ощущение жара и "приливов" крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость, *не часто* - недомогание, обморок, повышенное потоотделение, астения, гипестезии, парестезии, периферическая нейропатия, тремор, бессонница, лабильность настроения, необычные сновидения, нервозность, депрессия, тревога; *редко* – судороги, апатия, ажитация; *очень редко* - атаксия, амнезия.

Пищеварительный тракт: боль в брюшной полости, тошнота, *не часто* - рвота, изменения режима дефекации (включая запор, метеоризм), диспепсия, диарея, анорексия, сухость во рту, жажда, *редко* - гиперплазия десен, повышение аппетита, *очень редко* – гастрит, панкреатит, гипербилирубинемия, желтуха (обычно холестатическая), повышение активности "печеночных" трансаминаз, гепатит.

Система кроветворения: *очень редко* – тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, тромбоцитопения.

Метаболические нарушения: *очень редко* – гипергликемия.

Система дыхания: *не часто* - одышка, ринит, *очень редко* – кашель.

Мочеполовая система: *не часто* - учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, никтурия, импотенция, *очень редко* - дизурия, полиурия.

Аллергические реакции: *не часто* - кожный зуд, сыпь, *очень редко* - ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница.

Прочие: *не часто* - алопеция, "звон" в ушах, гинекомастия, увеличение/снижение массы тела, нарушения зрения, диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах, извращение вкуса, озноб, носовое кровотечение, *редко* – дерматит; *очень редко* - паросмия, ксеродермия, "холодный" пот, нарушение пигментации кожи.

Аторвастатин.

Обычно хорошо переносится. Побочные реакции, как правило, легкие и преходящие.

Наиболее частые побочные реакции ($\geq 1\%$):

Нервная система: бессонница, головная боль, астенический синдром.

Система пищеварения: тошнота, диарея, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия.

Менее частые побочные реакции:

Нервная система: недомогание, головокружение, амнезия, парестезии, периферическая нейропатия, гипестезия.

Система пищеварения: рвота, анорексия, гепатит, панкреатит, холестатическая желтуха.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: боль в спине, судороги мышц, миозит, миопатия, артралгии, рабдомиолиз.

Аллергические реакции: крапивница, зуд, кожная сыпь, анафилаксия, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона).

Метаболические нарушения: гипогликемия, гипергликемия, повышение сывороточной креатинфосфокиназы.

Система кроветворения: тромбоцитопения.

Прочие: импотенция, периферические отеки, увеличение массы тела, боль в груди, вторичная почечная недостаточность, алопеция, шум в ушах, утомление.

Причинно-следственная связь с приемом препарата установлена не для всех перечисленных выше реакций.

Не все перечисленные эффекты имели установленную причинную связь с терапией аторвастатином.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сведений о передозировке препарата нет.

Как амлодипин, так и аторвастатин активно связываются с белками плазмы крови, поэтому существенное увеличение клиренса комбинированного препарата при гемодиализе маловероятно.

Симптомы передозировки амлодипина:

- чрезмерная периферическая вазодилатация, приводящая к рефлекторной тахикардии.
- выраженное и стойкое снижение АД, в том числе с развитием шока и летального исхода.

Симптомы передозировки аторвастатина: не описаны.

Лечение передозировки амлодипина:

- Применение активированного угля сразу или в течение 2 ч после приема амлодипина в дозе 10 мг приводит к значительной задержке всасывания препарата. В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка.

- Клинически значимая артериальная гипотензия, вызванная передозировкой амлодипина, требует проведения активных мероприятий, направленных на поддержание функции сердечно-сосудистой системы, включая контроль показателей работы сердца и легких, возвышенного положения конечностей и контроль объема циркулирующей крови и диурезом.
- Для восстановления тонуса сосудов и АД может быть полезным применение сосудосуживающего препарата, если нет противопоказаний к его назначению, для устранения последствий блокады кальциевых каналов - внутривенное введение глюконата кальция.

Специфических средств для лечения передозировки аторвастатина нет. В случае передозировки следует проводить симптоматическое и поддерживающее лечение по мере необходимости.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Показано, что фармакокинетика амлодипина 10 мг при комбинированной терапии аторвастатином 10 мг у здоровых добровольцев не меняется. Амлодипин не оказывал влияния на C_{max} аторвастатина, но вызывал увеличение AUC на 18%.

Взаимодействие препарата КАДУЭТ с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но проводились исследования каждого из компонентов в отдельности.

АМЛОДИПИН

Можно ожидать, что ингибиторы микросомального окисления будут повышать концентрацию амлодипина в плазме, усиливая риск побочных эффектов, а индукторы микросомальных ферментов печени – уменьшать.

Циметидин: при одновременном применении амлодипина с циметидином фармакокинетика амлодипина не меняется.

Грейпфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мл грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина.

В отличие от других БМКК клинически значимого взаимодействия амлодипина (III поколение БМКК) не было обнаружено при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), особенно индометацином.

Возможно *усиление* антиангинального и гипотензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и "петлевыми" диуретиками, верапамилом, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а также *повышение* их гипотензивного действия при совместном применении с альфа1-адреноблокаторами, нейролептиками.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного эффекта обычно не наблюдали, тем не менее некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

При совместном применении БМКК с препаратами лития возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Амлодипин не влияет *in vitro* на степень связывания с белками плазмы крови дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.

Алюминий/Магний содержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Силденафил: однократный прием 100 мг силденафила у больных эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Дигоксин: при одновременном применении амлодипина с дигоксином у здоровых добровольцев сывороточные уровни и почечный клиренс дигоксина не изменяются.

Этанол (алкогольсодержащие напитки): при однократном и повторном применении в дозе 10 мг амлодипин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику этанола.

Варфарин: амлодипин не влияет на изменения протромбинового времени, вызванные варфарином.

Циклоспорин: амлодипин не вызывает значительных изменений фармакокинетики циклоспорина.

Влияние на результаты лабораторных тестов: не известно.

АТОРВАСТАТИН

Риск миопатии во время лечения другими препаратами этого класса повышается при одновременном применении циклоспорина, производных фибриновой кислоты, эритромицина, противогрибковых препаратов, относящихся к азолам, и никотиновой кислоты (см. «Особые указания» - «Действие на скелетные мышцы»).

Антациды: одновременный прием внутрь суспензии, содержащей магния и алюминия гидроксиды, снижал концентрацию аторвастатина в плазме крови примерно на 35%, однако степень уменьшения содержания Хс-ЛПНП при этом не менялась.

Феназон: аторвастатин не влияет на фармакокинетику феназона, поэтому взаимодействие с другими препаратами, метаболизирующимися теми же изоферментами цитохрома, не ожидается.

Колестипол: при одновременном применении колестипола концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась примерно на 25%; однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестипола превосходил таковой каждого препарата в отдельности.

Дигоксин: При повторном приеме дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг/сут концентрация дигоксина увеличивалась примерно на 20%. Пациенты, получающие дигоксин в сочетании с аторвастатином, требуют соответствующего наблюдения.

Эритромицин/klarитромицин: при одновременном применении аторвастатина и эритромицина (500 мг четыре раза в сутки) или кларитромицина (500 мг два раза в сутки), которые ингибируют цитохром P450 3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. «Особые указания» - «Действие на скелетные мышцы»).

Азитромицин: при одновременном применении аторвастатина (10 мг один раз в сутки) и азитромицина (500 мг один раз в сутки) концентрация аторвастатина в плазме не менялась.

Терфенадин: при одновременном применении аторвастатина и терфенадина клинически значимых изменений фармакокинетики терфенадина не выявлено.

Пероральные контрацептивы: при одновременном применении аторвастатина и перорального контрацептива, содержащего норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение AUC норэтиндрона и этинилэстрадиола примерно на 30% и 20%, соответственно. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей аторвастатин.

Варфарин: признаков клинически значимого взаимодействия аторвастатина с варфарином не обнаружено.

Циметидин: признаков клинически значимого взаимодействия аторвастатина с циметидином не обнаружено.

Амлодипин: при одновременном применении аторвастатина 80 мг и амлодипина 10 мг фармакокинетика аторвастатина в равновесном состоянии не изменялась.

Ингибиторы протеаз: одновременное применение аторвастатина с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы цитохрома P450 3A4, сопровождалось увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Другая сопутствующая терапия: в клинических исследованиях аторвастатин применяли в сочетании с антигипертензивными средствами и эстрогенами, которые назначали с

заместительной целью; признаков клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено; исследования взаимодействия со специфическими препаратами не проводились.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Действие на скелетные мышцы

У пациентов, получавших аторвастатин, наблюдалась миалгия (см. «Побочное действие»). Диагноз миопатии (боль или слабость в мышцах в сочетании с повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы) следует предполагать у пациентов с распространенными миалгиями, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК. **Пациенты должны немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.** Терапию препаратом КАДУЭТ следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК или при наличии подтвержденной или предполагаемой миопатии. Риск миопатии при лечении другими препаратами этого класса возрастает при одновременном применении циклоспорина, производных фибриновой кислоты, эритромицина, никотиновой кислоты или азольных противогрибковых препаратов. Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный цитохромом P450 3A4, и/или транспорт лекарственных средств. Известно, что цитохром P450 3A4 – основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации аторвастатина. Назначая аторвастатин в гиполипидемических дозах в сочетании с производными фибриновой кислоты, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми препаратами или никотиновой кислотой, врач должен тщательно взвесить ожидаемую пользу и риск лечения и регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев лечения и в период повышения дозы любого препарата. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодическое определение активности КФК, хотя такой контроль не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). КАДУЭТ может вызвать повышение активности КФК (см. «Побочное действие»). При применении аторвастатина, как и других препаратов этого класса, описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. Терапию препаратом КАДУЭТ следует временно прекратить или полностью отменить при появлении признаков возможной миопатии или наличии фактора риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, оперативное вмешательство, травма, метаболические, эндокринные и электролитные нарушения и неконтролируемые судороги). Лечение амлодипином в адекватной дозе с целью контроля артериальной гипертензии может быть продолжено.

Влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами

Хотя имеющиеся данные об амлодипине и аторвастатине свидетельствуют о том, что комбинированный препарат не должен ухудшать способность управления автомобилем и пользования техникой, следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и управлении механизмами (учитывая возможное развитие чрезмерного снижения АД, головокружения, обморока).

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 10 мг и 10 мг + 10 мг.

7 или 10 таблеток в блистер из полиамид/алюминиевой фольги/ПВХ.

1, 2, 4 или 8 блистеров по 7 таблеток или 1, 2, 3, 5, 6, 10 или 20 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку, на лицевой стороне которой с целью контроля первого вскрытия наносится перфорированная строчка,

напоминающая очертание полуколец; боковые поверхности пачки плотно склеиваются при упаковке препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре **15-30 °С**.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ: 3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Гедеке ГмбХ, Германия

Юридический адрес: Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия.

Претензии потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу представительства корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн»:

109147 Москва, Таганская улица, 17-23

Тел.: (495) 258 55 35

Факс: (495) 258 55 38