

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

КАДУЭТ®

Регистрационный номер: ЛСР-007557/08

Торговое наименование: КАДУЭТ®

Международное непатентованное или группировочное наименование:
амлодипин+аторвастатин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

В 1 таблетке содержится:

Действующие вещества: амлодипин (в виде амлодипина безилата) 5,0 (6,94) мг или 10,0 (13,87) мг, аторвастатин (в виде аторвастатина кальция) 10,0 (10,85) мг или 10,0 (10,85) мг.

Вспомогательные вещества: кальция карбонат 33,15 мг и 33,15 мг, кроскармеллоза натрия 6,0 мг и 6,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 24,26 мг и 17,33 мг, крахмал прежелатинизированный 15,0 мг и 15,0 мг, полисорбат 80 0,40 мг и 0,40 мг, гипролоза 2,0 мг и 2,0 мг, кремния диоксид коллоидный 0,65 мг и 0,65 мг, магния стеарат 0,75 мг и 0,75 мг, пленочная оболочка Опадрай II белый 85F28751 3,0 мг (*таблетки 5 мг + 10 мг*) (поливиниловый спирт 1,2 мг, титана диоксид 0,75 мг, макрогол (ПЭГ) 3000 0,606 мг, тальк 0,444 мг), пленочная оболочка Опадрай II голубой 85F10919 3,0 мг (*таблетки 10 мг + 10 мг*) (поливиниловый спирт 1,2 мг, титана диоксид 0,645 мг, макрогол (ПЭГ) 3000 0,606 мг, лак алюминиевый на основе индигокармина 0,105 мг, тальк 0,444 мг).

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: C10BX03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Механизм действия

Амлодипин – это производное дигидропиридина, блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), а аторвастатин – гиполипидемическое средство, ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А (ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы). Амлодипин/аторвастатин имеет два механизма действия: амлодипин ингибирует ток кальция через мембраны в гладкомышечные клетки и кардиомиоциты, а аторвастатин селективно и конкурентно ингибирует ГМГ-КоА редуктазу, которая катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту (предшественник стероидов, включая холестерин). По влиянию на систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) препарат КАДУЭТ® существенно не отличается от монотерапии амлодипином и аторвастатином.

Фармакодинамика амлодипина

Амлодипин 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, однако известно два пути уменьшения ишемии миокарда под действием амлодипина:

1. амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку). Частота сердечных сокращений при этом не изменяется, что, следовательно, приводит к уменьшению нагрузки на сердце, 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 артериальной гипертензией разовая суточная доза амлодипина

обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (АД) на протяжении 24 часов как в положении «лежа», так и «стоя». При физиологическом уровне рН амлодипин представлен в виде ионизированного соединения, которое характеризуется постепенным взаимодействием с рецепторами кальциевых каналов, в связи с чем отмечается постепенное наступление эффекта. 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, позволяет сократить количество потребления таблеток нитроглицерина.

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

Было отмечено, что амлодипин предупреждает прогрессирующее утолщение интимы-медии сонных артерий. У пациентов, получающих амлодипин, отмечается значительное снижение суммарной смертности от сердечно-сосудистых событий, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), нестабильной стенокардии. Также снижается частота проведения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) и аорто-коронарного шунтирования. Снижается частота госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии.

Фармакодинамика аторвастатина

Аторвастатин снижает концентрацию холестерина и липопротеинов в плазме крови за счет угнетения ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза холестерина в печени и увеличения числа «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП.

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

У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией и гиперхолестеринемией (включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа) аторвастатин в дозах 10-80 мг снижает концентрации общего холестерина (Хс), Хс-ЛПНП и аполипопротеина В (апо-В), а также липопротеинов очень низкой плотности (Хс-ЛПОНП)

и триглицеридов (ТГ) и вызывает вариабельное повышение концентрации липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП).

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 концентрацию Хс-ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, которая обычно не поддается терапии гиполипидемическими средствами.

У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает концентрации общего холестерина, Хс-ЛПНП, Хс-ЛОНП, апо-В, ТГ и Хс-ЛПнеВП и повышает концентрацию Хс-ЛПВП.

У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижает концентрацию холестерина липопротеинов промежуточной плотности.

У пациентов с гиперлипопротеинемией IIa и IIb типов по Фредриксену, медиана повышения концентрации ЛПВП при лечении аторвастатином (10-80 мг) составляет 5,1-8,7 %. Изменения этого показателя не зависят от дозы. При анализе этих пациентов выявили также дозозависимое снижение отношений общий холестерин/Хс-ЛПВП и Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП на 29-44 % и 37-55 %, соответственно.

Лечение аторвастатином приводит к выраженному снижению риска ишемических исходов и смертности на 16 %. Риск повторной госпитализации по поводу стенокардии и подтвержденной ишемии миокарда снижается на 26 %. Влияние аторвастатина на риск ишемических исходов и смертности не зависит от исходной концентрации Хс-ЛПНП и сопоставимо у пациентов с ИМ без зубца Q и нестабильной стенокардией, мужчин и женщин, пациентов в возрасте моложе и старше 65 лет. Аторвастатин существенно снижает 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 отмечается, хотя наблюдается положительная тенденция.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также хотя бы одним из следующих факторов риска аторвастатин влиял на развитие сердечно-сосудистых осложнений следующим образом:

	Относительное снижение риска
Основные сердечно-сосудистые осложнения [фатальный и нефатальный острый ИМ, скрытый ИМ, смерть в результате обострения ИБС, нестабильная стенокардия, шунтирование коронарной артерии, ЧТКА, реваскуляризация, инсульт]	37 %
ИМ (фатальный и нефатальный острый ИМ, скрытый ИМ)	42 %
Инсульт (фатальный и нефатальный)	48 %

У пациентов с атеросклерозом на фоне приема аторвастатина отмечается уменьшение общего объема атеромы, Хс-ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов, апо-В, С-реактивного белка, а также отмечается увеличение Хс-ЛПВП.

Фармакокинетика

После приема внутрь комбинированного препарата КАДУЭТ® зарегистрированы два отчетливых пика максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови. 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 %; площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) амлодипина = 100 %; C_{max} аторвастатина = 94 %; AUC аторвастатина = 105 %.

Хотя одновременный прием пищи вызывал 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 применении одного аторвастатина. При этом прием пищи не оказывал влияния на степень снижения концентрации ЛПНП.

Амлодипин

Всасывание

Амлодипин хорошо всасывается после приема внутрь в терапевтических дозах, достигая $C_{\max}$ в крови через 6-12 ч после приема. Абсолютная биодоступность по расчетам составляет 64-80 %. Исследования *in vitro* показали, что циркулирующий амлодипин примерно на 97,5 % связывается с белками плазмы крови. Прием пищи не влияет на всасывание амлодипина. Биодоступность амлодипина не изменялась после приема пищи: $C_{\max} = 105 \%$ и $AUC = 101 \%$ по сравнению с показателями натощак.

Распределение

Объем распределения равен примерно 21 л.

Метаболизм и выведение

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 % неизмененного препарата и 60 % метаболитов выводятся почками.

Аторвастатин

Всасывание

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь, концентрация его в плазме крови достигает максимума через 1-2 ч. 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 «первичном 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 концентрации ЛПНП сходно с таковым при приеме аторвастатина натощак. Несмотря на то, что после приема аторвастатина вечером его концентрация в плазме крови ниже ($C_{\max}$ и AUC примерно на 30 %), чем после приема утром, снижение концентрации 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 крови составляет около 0,25, т.е. аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

Метаболизм и выведение

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. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Аторвастатин и его метаболиты выводятся главным образом с желчью в результате печеночного и/или внепеченочного метаболизма, аторвастатин не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции. $T_{1/2}$ аторвастатина 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 почками выводится менее 2 % дозы.

Аторвастатин является субстратом для транспортеров ферментов печени, транспортером OATP1B1 и OATP1B3. Метаболитами аторвастатина являются субстраты OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат транспортеров оттока MDR1 и белка резистентности рака молочной железы, которые могут ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина.

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 (класс В по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции почек: концентрации амлодипина в плазме крови 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. раздел «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 пациентов 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 пациентов одинаково хорошая.

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

Пациенты детского возраста

Исследования амлодипина

В одном клиническом исследовании с длительным применением препарата 73 пациента детского возраста (от 12 месяцев до 17 лет включительно) с артериальной гипертензией получали амлодипин в среднем в дозе 0,17 мг/кг в сутки. Клиренс амлодипина у испытуемых мальчиков и девочек с медианой массы тела 45 кг составил 23,7 и 17,6 л/ч соответственно. Эти показатели находятся в диапазоне, близком к опубликованному расчетному значению, равному 24,8 л/ч для взрослого человека с массой тела 70 кг. Средний расчетный объем распределения для пациентов с массой тела 45 кг составлял 1130 л (25,11 л/кг). Препарат поддерживал снижение артериального давления на протяжении всего 24-часового интервала дозирования, при этом колебания концентрации препарата от максимальной до минимальной незначительно влияли на гипотензивный эффект препарата. При сравнении с ранее наблюдавшейся фармакокинетикой у взрослых, полученные в этом исследовании результаты указывают на то, что дозирование препарата с частотой один раз в сутки является приемлемым.

Исследования аторвастатина

В открытом 8-недельном исследовании на стадии развития Таннера 1 (N = 15) и стадии развития Таннера ≥ 2 (N = 24) у пациентов детского возраста (в возрасте от 6 до 17 лет) с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией и исходным уровнем Х-ЛПНП ≥ 4 ммоль/л, пациенты получали дозу 5 или 10 мг аторвастатина в виде жевательной таблетки или дозу 10 или 20 мг аторвастатина в виде таблетки, покрытой пленочной оболочкой, соответственно. Масса тела была единственной значимой ковариатой в популяционной ФК модели аторвастатина. Кажущийся пероральный клиренс аторвастатина у пациентов детского возраста был схож с таковым для взрослых пациентов при аллометрическом масштабировании по массе тела. Наблюдалось согласованное снижение уровня Х-ЛПНП и ОХ в диапазонах экспозиций аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина.

Лекарственные взаимодействия

Исследования аторвастатина

Информация о влиянии одновременного применения лекарственных препаратов на фармакокинетику аторвастатина, а также о влиянии аторвастатина на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных препаратов обобщена ниже.

Влияние одновременно применяемых лекарственных препаратов на фармакокинетику аторвастатина			
Применяемый одновременно препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Соотношение AUC ^{&}	Соотношение C _{max} ^{&}
# Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут., стабильная доза	10 мг 1 р./сут. ^а , 28 дней	8,7	10,7
# Типранавир 500 мг 2 р./сут. ^б /ритонавир 200 мг 2 р./сут. ^б , 7 дней	10 мг, разовая доза ^б	9,4	8,6
# Глекапревир 400 мг 1 р./сут. ^а /пибрентасвир 120 мг 1 р./сут. ^а , 7 дней	10 мг, 1 р./сут. ^а , 7 дней	8,3	22,0
# Телапревир 750 мг один раз/8 часов ^с , 10 дней	20 мг, разовая доза ^б	7,9	10,6
# Элбасвир 50 мг 1 р./сут. ^а /гразопревир 200 мг 1 р./сут. ^а , 13 дней	10 мг, разовая доза ^б	1,95	4,3
# Боцепревир 800 мг 3 р./сут. ^г , 7 дней	40 мг, разовая доза ^б	2,3	2,7
# Симепревир 150 мг 1 р./сут. ^а , 10 дней	40 мг, разовая доза ^б	2,12	1,70
# Лопинавир 400 мг 2 р./сут. ^б /ритонавир 100 мг	20 мг 1 р./сут. ^а , 4	5,9	4,7

Влияние одновременно применяемых лекарственных препаратов на фармакокинетику аторвастатина			
Применяемый одновременно препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
2 р./сут. ^б , 14 дней	дня		
#, ‡ Саквинавир 400 мг 2 р./сут. ^б /ритонавир 400 мг 2 р./сут. ^б , 15 дней	40 мг 1 р./сут. ^а , 4 дня	3,9	4,3
# Кларитромицин 500 мг 2 р./сут. ^б , 9 дней	80 мг 1 р./сут. ^а , 8 дней	4,5	5,4
# Дарунавир 300 мг 2 р./сут. ^б /ритонавир 100 мг 2 р./сут. ^б , 9 дней	10 мг 1 р./сут. ^а , 4 дня	3,4	2,2
# Итраконазол 200 мг 1 р./сут. ^а , 4 дня	40 мг, разовая доза ^б	3,3	1,20
# Летермовир 480 мг 1 р./сут., 10 дней ^а	20 мг, разовая доза ^б	3,29	2,17
# Фосампренавир 700 мг 2 р./сут. ^б /ритонавир 100 мг 2 р./сут. ^б , 14 дней	10 мг 1 р./сут. ^а , 4 дня	2,5	2,8
# Фосампренавир 1400 мг 2 р./сут. ^б , 14 дней	10 мг 1 р./сут. ^а , 4 дня	2,3	4,0
# Нелфинавир 1250 мг 2 р./сут. ^б , 14 дней	10 мг 1 р./сут. ^а , 28 дней	1,74	2,2
# Грейпфрутовый сок, 240 мл 1 р./сут. ^а . *	40 мг, разовая доза ^б	1,37	1,16
Дилтиазем 240 мг 1 р./сут. ^а , 28 дней	40 мг, разовая доза ^б	1,51	1,00
Эритромицин в дозе 500 мг 4 р./сут., ^д 7 дней	10 мг, разовая доза ^б	1,33	1,38
Амлодипин в дозе 10 мг, разовая доза	80 мг, разовая доза ^б	1,18	0,91
Циметидин в дозе 300 мг 4 р./сут. ^д , 2 недели	10 мг 1 р./сут. ^а , 2 недели	1,00	0,89
Колестипол в дозе 10 мг 2 р./сут. ^б , 24 недели	40 мг 1 р./сут. ^а , 8 недель	Не определено	0,74**
Маалокс ТС® 30 мл 4 р./сут. ^д , 17 дней	10 мг 1 р./сут. ^а , 15 дней	0,66	0,67
Эфавиренз 600 мг 1 р./сут. ^а , 14 дней	10 мг, 3 дня	0,59	1,01
# Рифампин 600 мг 1 р./сут. ^а , 7 дней (совместное применение) [†]	40 мг, разовая доза ^б	1,12	2,9
# Рифампин 600 мг 1 р./сут. ^а , 5 дней (в отдельных дозах) [†]	40 мг, разовая доза ^б	0,20	0,60
# Гемфиброзил 600 мг 2 р./сут. ^б , 7 дней	40 мг, разовая доза ^б	1,35	1,00

Влияние одновременно применяемых лекарственных препаратов на фармакокинетику аторвастатина			
Применяемый одновременно препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
# Фенофибрат 160 мг 1 р./сут. ^а , 7 дней	40 мг, разовая доза ^в	1,03	1,02
& Представляет соотношение между одновременным применением препаратов и аторвастатина в виде монотерапии. # См. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» для получения информации о клинической значимости. * Более выраженное повышение AUC (соотношение AUC до 2,5) и/или C_{max} (соотношение C_{max} до 1,71) наблюдалось при избыточном употреблении грейпфрутового сока (≥ 750 мл - 1,2 л в день). ** Соотношение на основе образца, взятого однократно через 8–16 часов после приема дозы. † В связи с двойным механизмом взаимодействия со стороны рифампина рекомендуется одновременное применение аторвастатина с рифампином, так как применение аторвастатина через некоторое время после рифампина сопровождалось существенным снижением концентраций аторвастатина в плазме. ‡ Доза саквинавира с ритонавиром, использованная в этом исследовании, не применяется в клинической практике. При использовании в клинических дозах повышение уровня воздействия аторвастатина, вероятно, будет более существенным, чем наблюдаемое в этом исследовании. Поэтому следует с осторожностью применять препарат и использовать самую низкую необходимую дозу. ^а Один раз в сутки. ^б Два раза в сутки. ^в Однократный прием. ^г Три раза в сутки. ^д Четыре раза в сутки. ^е Каждые 8 часов.			

Влияние аторвастатина на фармакокинетику принимаемых одновременно лекарственных препаратов			
Аторвастатин	Применяемый одновременно препарат и режим дозирования		
	Препарат/доза (мг)	Соотношение AUC ^{&}	Соотношение C _{max} ^{&}
80 мг 1 р./сут. ^а , 15 дней	Антипирин 600 мг, разовая доза ^в	1,03	0,89
80 мг 1 р./сут. ^а , 14 дней	Дигоксин 0,25 мг 1 р./сут. ^а , 20 дней [#]	1.15	1.20
40 мг 1 р./сут. ^а , 22 дня	Пероральное противозачаточное средство, 1 р./сут. ^а , 2 месяца - Норэтиндрон 1 мг; - Этинилэстрадиол 35 мкг	1,28 1,19	1,23 1,30
10 мг, разовая доза ^в	Типранавир 500 мг 2 р./сут. ^б /ритонавир 200 мг 2 р./сут. ^б , 7 дней	1,08	0,96

10 мг 1 р./сут. ^а , 4 дня	Фосампренавир 1400 мг 2 р./сут. ^б , 14 дней	0,73	0,82
10 мг 1 р./сут. ^а , 4 дня	Фосампренавир 700 мг 2 р./сут. ^б /ритонавир 100 мг 2 р./сут., 14 дней	0,99	0,94
& Представляет соотношение между одновременным применением препаратов и аторвастатина в виде монотерапии # См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» для получения информации о клинической значимости. ^а Один раз в сутки. ^б Два раза в сутки. ^в Однократная доза.			

Показания к применению

- КАДУЭТ[®] показан пациентам с артериальной гипертензией с тремя и более факторами риска развития сердечно-сосудистых событий (фатальная и нефатальная ИБС, необходимость в проведении процедур реваскуляризации, фатальный и нефатальный ИМ, инсульт и транзиторная ишемическая атака), с нормальной или умеренно повышенной концентрацией холестерина без клинически выраженной ИБС.
- КАДУЭТ[®] применяется в случаях, когда рекомендуется комбинированная терапия амлодипином и невысокими дозами аторвастатина. Возможно одновременное применение препарата КАДУЭТ[®] 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

- повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, аторвастатину или любому компоненту препарата;
- активное заболевание печени или стойкое повышение активности «печеночных» ферментов более чем в 3 раза выше нормы неясной этиологии;
- беременность, период грудного вскармливания, применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции;
- у детей в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт.ст.);
- тяжелый или клинически значимый аортальный стеноз;

- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда (по амлодипину).

С осторожностью

Печеночная недостаточность или заболевания печени в анамнезе, ХСН не ишемической этиологии III-IV класса по классификации NYHA, нестабильная стенокардия, аортальный стеноз, острый инфаркт миокарда (и в течение 1 мес после него), пожилой возраст, нарушения функции почек, гипотиреоз, одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза (нарушение функции почек, гипотиреоз, наследственные мышечные нарушения у пациентов в анамнезе, уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань, заболевания печени в анамнезе и/или пациенты, употребляющие алкоголь в значительных количествах, возраст старше 70 лет, ситуации, в которых ожидается повышение концентрации atorvastatina в плазме крови (например, взаимодействия с другими лекарственными средствами)).

Как и при назначении других БМКК необходимо соблюдать осторожность на фоне приема амлодипина пациентами с синдромом слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия), митральным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, артериальной гипотензией.

Также препарат КАДУЭТ® следует применять с осторожностью у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Аторвастатин

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 его состав 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.

Амлодипин

В исследованиях на животных амлодипин не оказывал влияния на репродуктивную

функцию, но обладал репродуктивной токсичностью при применении в очень высоких дозах (в 50 раз превышающих максимальную рекомендованную дозу для человека). Не рекомендуется применение амлодипина во время беременности или в период грудного вскармливания.

Опыт применения препарата показывает, что амлодипин выделяется в женское грудное молоко. Средняя концентрация амлодипина в соотношении молоко/плазма составила 0,85 среди 31 кормящей женщины, страдающей артериальной гипертензией, обусловленной беременностью и получающей амлодипин в начальной дозировке 5 мг в сутки. Дозировка препарата при необходимости корректировалась (в зависимости от средней суточной дозы и веса: 6 мг и 98,7 мкг/кг соответственно). Предполагаемая суточная доза амлодипина, получаемая младенцем через грудное молоко составляет 4,17 мкг/кг.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь по одной таблетке 1 раз в сутки в любое время, независимо от времени приема пищи.

Одна таблетка препарата КАДУЭТ® содержит 5 мг+10 мг или 10 мг+10 мг (амлодипина и аторвастатина, соответственно).

Начальную и поддерживающую дозы подбирают индивидуально с учетом эффективности и переносимости обоих компонентов в лечении артериальной гипертензии/стенокардии и дислипидемии.

КАДУЭТ® можно назначать пациентам, которые уже принимают один из компонентов препарата в монотерапии.

В качестве составляющей лечения при множественных факторах риска, амлодипин/аторвастатин должен применяться в дополнение к немедикаментозным мерам, включая соответствующую диету, физические упражнения и снижение веса у пациентов с ожирением, прекращение курения, а также для лечения основных заболеваний, когда ответ на эти меры был недостаточным. При начале лечения с дозы 5+10 мг у пациентов с артериальной гипертензией необходимо контролировать артериальное давление и концентрацию липидов в плазме крови 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) дислипидемия (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: амлодипин/аторвастатин противопоказан пациентам с активным заболеванием печени или необъяснимым стойким повышением активности «печеночных» ферментов более чем в 3 раза выше нормы (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Применение у пациентов с нарушением функции почек: у пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется (см. раздел «Особые указания»).

Применение у пожилых пациентов: у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется.

Применение у детей: исследования по безопасности или эффективности амлодипина/аторвастатина (комбинированный препарат) у детей не проводились.

Максимальная суточная доза аторвастатина составляет 80 мг, амлодипина – 10 мг.

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами

При необходимости одновременного применения с циклоспорином, телапревиром, боцепревиром, типранавиром/ритонавиром или с глекапревиром/пибрентасвиром доза аторвастатина не должна превышать 10 мг/сут, с кларитромицином – не более 20 мг/сут.

Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию летермовиром совместно с циклоспорином.

Следует соблюдать осторожность и применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), ингибиторами гепатита С (ВГС), кларитромицином, итраконазолом и летермовиром.

Побочное действие

В целом переносимость комбинированной терапии была хорошей. Каких-либо неожиданных нежелательных эффектов при комбинированной терапии не зарегистрировано. Нежелательные эффекты соответствовали выявленным ранее при лечении амлодипином и/или аторвастатином (см. ниже). Большинство нежелательных эффектов были легко или умеренно выраженными. Из-за нежелательных эффектов или отклонений лабораторных показателей лечение амлодипином и аторвастатином было прекращено у 5,1 % пациентов, а плацебо – у 4,0 %.

Следующие нежелательные явления, перечисленные по системно-органным классам и категориям частоты словаря MedDRA, указаны отдельно для амлодипина и аторвастатина.

Очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко

(от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (не может быть оценена на основании доступных данных).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Амлодипин	Аторвастатин
Инфекционные и паразитарные заболевания	Назофарингит	-	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения	Очень редко	-
	Тромбоцитопения	Очень редко	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Очень редко	Часто
	Анафилаксия	-	Очень редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия	-	Нечасто
	Гипергликемия*	Очень редко	Часто
	Увеличение массы тела	Нечасто	Нечасто
	Снижение массы тела	Нечасто	-
	Анорексия	-	Нечасто
Нарушения психики	Бессонница	Нечасто	Нечасто
	Изменения настроения (включая тревожное возбуждение)	Нечасто	-
	Кошмары	-	Нечасто
	Депрессия	Нечасто	Неизвестно
	Спутанность сознания	Редко	-
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость	Часто	-
	Головокружение	Часто	Нечасто

	Головная боль (в особенности в начале лечения)	Часто	Часто
	Тремор	Нечасто	-
	Гипестезия, парестезия	Нечасто	Нечасто
	Обморок	Нечасто	-
	Гипертонус	Очень редко	-
	Периферическая нейропатия	Очень редко	Редко
	Амнезия	-	Нечасто
	Дисгевзия	Нечасто	Нечасто
	Экстрапирамидный синдром	Неизвестно	
Нарушения со стороны органа зрения	Нечеткое зрение	-	Нечасто
	Нарушения зрения (включая диплопию)	Часто	Редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Шум в ушах	Нечасто	Нечасто
	Потеря слуха	-	Очень редко
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Часто	-
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	Нечасто	-
	Стенокардия	Редко	-
	Инфаркт миокарда	Очень редко	-
Нарушения со стороны сосудов	Гиперемия	Часто	-
	Артериальная гипотензия	Нечасто	-
	Васкулит	Очень редко	-

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Боль в глотке и гортани	-	Часто
	Носовое кровотечение	-	Часто
	Одышка	Часто	
	Ринит	Нечасто	-
	Кашель	Нечасто	-
	Интерстициальная болезнь легких, в особенности при долгосрочной терапии	-	Неизвестно
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Гипертрофический гингивит	Очень редко	-
	Тошнота	Часто	Часто
	Боль в верхней и нижней части живота	Часто	Нечасто
	Рвота	Нечасто	Нечасто
	Диспепсия	Часто	Часто
	Изменения частоты стула (включая диарею и запор)	Часто	-
	Сухость во рту	Нечасто	-
	Дисгевзия	Нечасто	-
	Диарея, запор, метеоризм	-	Часто
	Гастрит	Очень редко	-
	Панкреатит	Очень редко	Нечасто
	Отрыжка	-	Нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	Очень редко	Нечасто
	Холестаз	-	Редко
	Печеночная недостаточность	-	Очень редко
	Желтуха	Очень редко	-

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Буллезный дерматит, включая полиморфную эритему	Очень редко	Редко
	Отек Квинке	Очень редко	-
	Полиморфная эритема	Очень редко	-
	Алопеция	Нечасто	Нечасто
	Пурпура	Нечасто	-
	Изменение цвета кожи	Нечасто	-
	Кожный зуд	Нечасто	Нечасто
	Кожная сыпь	Нечасто	Нечасто
	Гипергидроз	Нечасто	-
	Экзантема	Нечасто	-
	Крапивница	Нечасто	Нечасто
	Ангioneвротический отек	Очень редко	Редко
	Эксфолиативный дерматит	Очень редко	-
	Светочувствительность	Очень редко	-
	Синдром Стивенса — Джонсона	Очень редко	Редко
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Редко
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Отечность суставов (включая отечность голеностопных суставов)	Часто	Часто
	Мышечные судороги, мышечные спазмы	Часто	Часто
	Артралгия, миалгия (см. раздел «Особые указания»)	Нечасто	Часто
	Боль в спине	Нечасто	Часто

	Боль в шее		Нечасто
	Боль в конечности	-	Часто
	Мышечная повышенная утомляемость	-	Нечасто
	Миозит (см. раздел «Особые указания»)	-	Редко
	Рабдомиолиз, миопатия (см. раздел «Особые указания»)	-	Редко
	Тендинопатия, в редких случаях разрыв сухожилия	-	Редко
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	-	Неизвестно (см. раздел «Особые указания»)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание	Нечасто	-
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Импотенция	Нечасто	Нечасто
	Гинекомастия	Нечасто	Очень редко
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Отек	Очень часто	Нечасто
	Периферический отек	-	Нечасто
	Повышенная утомляемость	Часто	Нечасто
	Астения	Часто	Нечасто
	Боль в грудной клетке	Нечасто	Нечасто
	Боль	Нечасто	-
	Недомогание	Нечасто	Нечасто

	Пирексия	-	Нечасто
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	Повышение уровней печеночных ферментов, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (преимущественно свидетельствует о холестазе)	Очень редко	Часто
	Повышенный уровень креатинкиназы в крови (см. раздел «Особые указания»)	-	Часто
	Присутствие лейкоцитов в моче	-	Нечасто

* При применении некоторых статинов сообщалось о случаях сахарного диабета: частота будет зависеть от присутствия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

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 артериального давления, в том числе с развитием шока и летального исхода.

Симптомы передозировки аторвастатина: не описаны.

Лечение передозировки амлодипина:

- прием 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.
- выраженное снижение АД, вызванная передозировкой амлодипина, требует проведения активных мероприятий, направленных на поддержание функции сердечно-сосудистой

системы, включая контроль показателей работы сердца и легких, возвышенного положения конечностей, контроль объема циркулирующей крови и диуреза.

- для восстановления артериального давления и тонуса сосудов может быть полезным применение сосудосуживающего препарата, если нет противопоказаний к его назначению.
- для устранения последствий блокады кальциевых каналов - внутривенное введение кальция глюконата.

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 с аторвастатином 80 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. Ниже представлена информация по каждому компоненту в отдельности.

Амлодипин

Амлодипин может безопасно применяться одновременно с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении дилтиазема в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пожилых пациентов (от 69 до 87 лет) с артериальной гипертензией, отмечается повышение системной экспозиции амлодипина на 57 %. Одновременное применение амлодипина и эритромицина у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениям экспозиции амлодипина (увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 22 %). Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов до конца неясно, они могут быть более ярко выражены у пожилых пациентов.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут приводить к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин и ингибиторы изофермента CYP3A4.

Кларитромицин: кларитромицин является ингибитором изофермента CYP3A4. Существует повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов, получающих кларитромицин одновременно с амлодипином. При одновременном

применении амлодипина с кларитромицином рекомендуется тщательно наблюдать за состоянием пациентов.

Индукторы изофермента CYP3A4: данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина нет. Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, Зверобой продырявленный) и амлодипина может приводить к снижению концентрации амлодипина в плазме крови. Следует с осторожностью применять амлодипин и индукторы изофермента CYP3A4.

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, однако следует учитывать возможность генетического полиморфизма изофермента CYP3A4. В связи с этим, одновременное применение препарата КАДУЭТ® и грейпфрута или грейпфрутового сока не рекомендуется, в виду возможного повышения биодоступности амлодипина у некоторых пациентов, что может приводить к усилению антигипертензивного эффекта амлодипина.

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

Возможно усиление антиангинального и антигипертензивного действия БМКК при совместном применении с *тиазидными и «петлевыми» диуретиками, верапамилом, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторами и нитратами*, а также усиление их антигипертензивного 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 нейротоксичности лития (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-/магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

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

одновременном применении каждый препарат независимо снижает артериальное давление.

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

Этанол (алкоголь содержащие 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: исследования взаимодействия амлодипина и циклоспорина проводились только у пациентов после трансплантации почки. Эти исследования показали, что амлодипин может либо не влиять на минимальную концентрацию циклоспорина в плазме крови, либо повышать ее вплоть до 40 %. Следует рассмотреть возможность контроля концентрации циклоспорина в плазме крови у пациентов после трансплантации почки при применении такой комбинации препаратов.

Такролимус: существует риск повышения концентрации такролимуса в крови при одновременном применении с амлодипином. Во избежание развития токсичности такролимуса при применении амлодипина у пациентов, получающих лечение такролимусом, требуется мониторинг его концентрации в крови и коррекция дозы при необходимости.

Мишень рапамицина у млекопитающих (ингибиторы mTOR): ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При совместном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их воздействие.

Дантролен: в опытах на животных при одновременном применении верапамила и дантролена внутривенно отмечались случаи летальной фибрилляции предсердий и сердечно-сосудистой недостаточности в связи с развитием гиперкалиемии. В связи с риском гиперкалиемии рекомендуется избегать применения БМКК, таких как амлодипин, у пациентов с подозрением или подтвержденной злокачественной гипертермией, а также во время лечения данного состояния.

Симвастатин: многократное одновременное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина 80 мг приводит к повышению концентрации симвастатина на 77 % по сравнению с монотерапией симвастатином. Следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг в сутки.

Влияние на результаты лабораторных тестов: неизвестно.

Аторвастатин

Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, совместное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента CYP3A4 может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и эффекта потенцирования определяются вариабельностью воздействия на изофермент CYP3A4.

Ингибиторы транспортного белка: аторвастатин представляет собой субстрат транспортеров ферментов печени (см. раздел «Фармакокинетика»).

Совместное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови (соотношение AUC: 8.7) (см. раздел «Фармакокинетика»). Циклоспорин является ингибитором органического анион-транспортирующего полипептида 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, протеина, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью 1 (МЛУ1) и белка резистентности к раку молочной железы, а также CYP3A4, следовательно, он повышает уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Глекапревир и пибрентасвир являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, МЛУ1 и белка резистентности рака молочной железы, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Совместное применение аторвастатина в дозе 20 мг и летермовира в дозе 480 мг в сутки приводило к повышению уровня воздействия аторвастатина (соотношение AUC: 3,29) (см. раздел «Фармакокинетика»). Летермовир является ингибитором транспортеров P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 и печеночного транспортера OATP1B1/1B3, таким образом, он усиливает уровень воздействия аторвастатина. Суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Величина опосредованных лекарственных взаимодействий CYP3A и OATP1B1/1B3 на совместное применение препаратов может отличаться при одновременном назначении летермовира с циклоспорином. Не рекомендуется применять аторвастатин пациентам, получающим терапию летермовиrom совместно с циклоспорином.

Элбасвир и grazoprevir являются ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, МЛУ1 и белка резистентности рака молочной железы, следовательно, они повышают уровень воздействия аторвастатина. Следует применять с осторожностью и в самой низкой необходимой дозе (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Риск миопатии во время лечения другими препаратами этого класса повышается при

одновременном применении циклоспорина, производных фибриновой кислоты, эритромицина, противогрибковых препаратов производных азолов, и никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут) (см. раздел «Особые указания» - «Действие на скелетные мышцы»).

Гемфиброзил/производные фиброевой кислоты: применение фибратов в виде монотерапии иногда сопровождается явлениями со стороны мышечной системы, включая рабдомиолиз. Риск возникновения этих явлений может быть повышенным при одновременном применении производных фиброевой кислоты и аторвастатина. Если нельзя избежать одновременного применения этих препаратов, следует применять наименьшую дозу аторвастатина, достаточную для достижения терапевтических целей, и следует осуществлять соответствующее наблюдение за состоянием пациентов (см. раздел «Особые указания»).

Эзетимиб: применение эзетимиба в виде монотерапии сопровождается явлениями со стороны мышечной системы, включая рабдомиолиз. Следовательно, риск этих явлений может быть увеличен при одновременном применении эзетимиба и аторвастатина. Рекомендуется осуществлять надлежащий клинический мониторинг состояния таких пациентов.

Антациды: одновременный прием внутрь суспензии, содержащей магния и алюминия гидроксиды, снижал концентрацию аторвастатина в плазме крови примерно на 35 %, однако степень уменьшения концентрации 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.

Итраконазол: одновременное применение аторвастатина в дозах от 20 мг до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг приводило к увеличению значения AUC аторвастатина.

Грейпфрутовый сок: поскольку грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4, его чрезмерное потребление (более 1,2 л в день) может вызвать увеличение концентрации аторвастатина в плазме крови.

Ингибиторы изофермента CYP3A4: было показано, что применение мощных ингибиторов CYP3A4 приводит к выраженному повышению концентраций аторвастатина. Одновременного применения мощных ингибиторов CYP3A4 (например, циклоспорина, телитромицина, кларитромицина, делавирдина, стирипентола, кетоконазола, вориконазола, итраконазола, позаконазола, некоторых противовирусных препаратов для лечения HCV (например, элбасвира/гразопревира) и ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т. д.) следует по мере возможности избегать. В случаях, в которых одновременного применения этих лекарственных препаратов с аторвастатином нельзя избежать, следует рассмотреть возможность применения более низких начальных и максимальных доз аторвастатина, а также рекомендуется соответствующий клинический мониторинг состояния пациента.

Умеренные ингибиторы CYP3A4: (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут повышать концентрации аторвастатина в плазме крови. При применении эритромицина в комбинации со статинами наблюдался повышенный риск миопатии. Исследований лекарственных взаимодействий, оценивающих влияние амиодарона или верапамила на аторвастатин, не проводились. Как амиодарон, так и верапамил являются известными ингибиторами активности CYP3A4, и их одновременное применение с аторвастатином может приводить к повышению уровня воздействия аторвастатина. Таким образом, следует рассмотреть возможность применения более низкой максимальной дозы аторвастатина, и рекомендуется соответствующий клинический мониторинг состояния пациента при одновременном применении с умеренными ингибиторами CYP3A4. После начала применения или коррекции дозы ингибитора рекомендуется осуществлять надлежащий клинический мониторинг состояния пациента.

Индукторы изофермента CYP3A4: совместное применение аторвастатина с индукторами изофермента CYP3A4 (например, эфавирензом или рифампицином) может приводить к снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента CYP3A4 и ингибитором транспортного белка гепатоцитов OATP1B1), рекомендуется одновременное применение аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина приводит к существенному снижению концентрации аторвастатина в плазме крови.

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 изофермент CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. разделы «Особые указания» - «Действие на скелетные мышцы» и «Фармакокинетика»).

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

Дилтиазем: совместное применение аторвастатина в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг, приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови.

Циметидин: проводилось исследование взаимодействия аторвастатина с циметидином, которое не выявило клинически значимых взаимодействий (см. раздел «Фармакокинетика»).

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 изофермента CYP3A4, сопровождалось увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови. Кроме того, отмечалось повышение концентрации аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ (комбинации лопинавира и ритонавира, саквинавира и ритонавира, дарунавира и

ритонавира, фозампренавир, фозампренавир с ритонавиром и нелфинавир), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир), кларитромицином и итраконазолом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, а также применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина.

Фузидовая кислота: хотя исследования взаимодействия аторвастатина и фузидовой кислоты не проводились, существует повышенный риск развития рабдомиолиза у пациентов, принимающих одновременно статины, включая аторвастатин и фузидовую кислоту. Механизм данного взаимодействия неизвестен. У пациентов, для которых применение фузидовой кислоты считают необходимым, лечение статинами должно быть прекращено в течение всего периода применения фузидовой кислоты. Терапия статинами может быть возобновлена через 7 дней после последнего приема фузидовой кислоты.

В исключительных случаях, где необходима продолжительная системная терапия фузидовой кислотой, например для лечения тяжелых инфекций, необходимость совместного применения аторвастатина и фузидовой кислоты должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае и под строгим наблюдением врача. Пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении симптомов мышечной слабости, чувствительности или боли.

Колхицин: несмотря на то, что исследований одновременного применения колхицина и аторвастатина не проводилось, имеются сообщения о развитии миопатии при применении данной комбинации. При одновременном применении аторвастатина и колхицина следует соблюдать осторожность.

Другая сопутствующая терапия: в клинических исследованиях аторвастатин применяли в сочетании с антигипертензивными средствами и эстрогенами, которые применяли в качестве заместительной терапии; признаков клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено; исследования взаимодействия со специфическими препаратами не проводились.

Особые указания

Амлодипин

Применение у пациентов с сердечной недостаточностью

У пациентов с ХСН (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) не ишемической этиологии при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких.

При применении ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, в том числе и аторвастатина, отмечались случаи повышения гликозилированного гемоглобина (HbA1) и концентрации

глюкозы в плазме крови натошак. Тем не менее, риск гипергликемии ниже степени снижения риска сосудистых осложнений на фоне приема статинов.

Необходимо поддержание гигиены зубов и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Пациенты пожилого возраста

Время достижения пиковой концентрации амлодипина в плазме крови аналогично у пожилых и молодых пациентов. У пожилых пациентов клиренс амлодипина демонстрирует тенденцию к снижению, что ведет к повышению значения AUC и увеличению периода полувыведения. Повышенные значения AUC и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовали ожидаемым значениям для изучаемых возрастных групп пациентов. Амлодипин в аналогичных дозах у лиц пожилого возраста или у более молодых пациентов также одинаково хорошо переносится.

Нарушения функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени период полувыведения амлодипина увеличивается. У пациентов с хронической алкогольной болезнью печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) концентрации аторвастатина в плазме крови были существенно повышены (примерно в 16 раз для C_{max} и в 11 раз для значения AUC). Поскольку препарат КАДУЭТ® содержит аторвастатин и амлодипин, его применение противопоказано пациентам с активными заболеваниями печени.

Аторвастатин

Действие на скелетные мышцы

У пациентов, получавших аторвастатин, наблюдалась миалгия (см. раздел «Побочное действие»). Диагноз миопатии (боль или слабость в мышцах в сочетании с повышением активности 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, напряжения 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 лекарственных средств, повышающих системную концентрацию аторвастатина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными

средствами» и «Фармакокинетика»). 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 сочетании с производными фибриновой кислоты, эритромицином, иммунодепрессантами, противогрибковыми препаратами производными азола, ингибиторами протеазы ВИЧ/ВГС, ингибиторами неструктурного белка вирусного гепатита С (NS5A/NS5B), летермовиром или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), врач должен тщательно взвесить ожидаемую пользу и риск лечения и регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей, напряжения или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев лечения и в период повышения дозы любого препарата. В случае необходимости комбинированной терапии следует рассматривать возможность применения более низких начальных и поддерживающих доз вышеперечисленных средств (см. раздел «Способ применения и дозы»). Не рекомендуется одновременное применение препарата КАДУЭТ® и фузидовой кислоты, поэтому во время лечения фузидовой кислотой рекомендована временная отмена препарата КАДУЭТ®. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодическое определение активности КФК, хотя такой контроль не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). КАДУЭТ® может вызвать повышение активности КФК (см. раздел «Побочное действие»).

Зарегистрированы очень редкие сообщения о развитии иммуно-опосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами (см. раздел «Побочное действие»). ИОНМ клинически характеризуется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышенным уровнем креатинкиназы в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на прекращение лечения статинами, наличием антител к HMG CoA редуктазе и улучшением при применении иммунодепрессантов.

При применении аторвастатина, как и других препаратов этого класса, описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. Фактором риска развития рабдомиолиза может быть предшествующее нарушение функции почек. Таким пациентам следует обеспечить более тщательный контроль за состоянием скелетно-мышечной системы. 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, хирургическое вмешательство, травма, метаболические, эндокринные и водно-

электролитные нарушения и неконтролируемые судороги). Лечение амлодипином в адекватной дозе с целью контроля артериальной гипертензии может быть продолжено.

Действие на печень

Как и при применении других гиполипидемических средств этого класса, после лечения аторвастатином отмечали умеренное (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) повышение активности «печеночных» трансаминаз аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) наблюдалось у 0,7 % пациентов, получавших аторвастатин. Частота подобных изменений при применении аторвастатина в дозах 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг составляла 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % и 2,3 %, соответственно. Повышение активности «печеночных» трансаминаз обычно не сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы аторвастатина, временной или полной отмене активность «печеночных» трансаминаз возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием аторвастатина в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий.

До начала терапии, через 6 недель и 12 недель после начала применения препарата КАДУЭТ® или после увеличения его дозы необходимо контролировать показатели функции печени. Функцию печени следует контролировать также при появлении клинических признаков поражения печени. В случае повышения активности «печеночных» трансаминаз их активность следует контролировать до тех пор, пока она не нормализуется. Если повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы сохраняется, рекомендуется снижение дозы аторвастатина или отмена препарата КАДУЭТ® (см. раздел «Побочное действие»).

Аторвастатин следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительные количества алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевание печени. Активное заболевание печени или постоянно повышенная активность «печеночных» трансаминаз плазмы крови неясного генеза являются противопоказанием к применению препарата КАДУЭТ® (см. раздел «Противопоказания»).

Профилактика инсульта путем агрессивного снижения уровней холестерина (SPARCL)

При ретроспективном анализе подтипов инсульта у пациентов без ишемической болезни сердца (ИБС), у которых был недавно зарегистрирован инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), наблюдалась более высокая частота возникновения геморрагических инсультов у пациентов, начавших принимать аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с группой плацебо. Повышенный риск был особенно характерен для

пациентов с геморрагическим инсультом или лакунарным инфарктом в анамнезе при включении в исследование. Для пациентов с геморрагическим инсультом или лакунарным инфарктом в анамнезе соотношение пользы и риска применения аторвастатина в дозе 80 мг остается неясным, и потенциальный риск геморрагического инсульта должен быть тщательно взвешен перед началом лечения (см. раздел «Фармакодинамика»). Однако у пациентов, получающих терапию аторвастатином в дозе 80 мг, было зарегистрировано меньше инсультов любого типа (265 аторвастатин/311 плацебо) и меньше случаев ишемической болезни сердца (123 аторвастатин/204 плацебо).

Гипергликемия

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины как класс повышают уровень глюкозы в крови, и у некоторых пациентов, подверженных высокому риску сахарного диабета, могут вызывать гипергликемию той степени, при которой необходимо формальное лечение сахарного диабета. Этот риск, тем не менее, перевешивается снижением сосудистого риска при применении статинов, и поэтому не должен быть причиной для прекращения терапии статинами. У подверженных риску пациентов (уровень глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) следует осуществлять мониторинг как клинических, так и биохимических показателей согласно национальным рекомендациям.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

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 очертания полуколец; боковые поверхности пачки плотно склеиваются при упаковке препарата.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения:

Апджон ЮЭс 1 ЭлЭлСи, США

235 Ист 42 Стрит, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США

Upjohn US 1 LLC, USA

235 East 42nd Street, New York, New York, 10017, USA

Производитель

«Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ», Германия

Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Виатрис»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, к. 4, 2-й этаж, пом. 9, ком. 1

Телефон: (+7) 495 130 05 50

Факс: (+7) 495 130 05 51