

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

CADUET 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) ter 10 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata trihidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

bele, ovalne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni in CDT 051 na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CADUET je indicirano za preprečevanje srčnožilnih dogodkov pri hipertenzivnih bolnikih s tremi sočasnimi srčnožilnimi dejavniki tveganja, z normalno do blago zvečano koncentracijo holesterola in brez kliničnih znakov srčne bolezni, pri katerih kombinirana uporaba amlodipina in majhnih odmerkov atorvastatina velja za ustrezno v skladu s trenutnimi smernicami za zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo CADUET je treba uporabiti, če odziv na dietne in druge nefarmakološke ukrepe ni zadosten.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo CADUET je za peroralno uporabo.

Običajni začetni odmerek je 5 mg/10 mg enkrat na dan.

Če ugotovite, da bolnik potrebuje intenzivnejše obvladovanje krvnega tlaka, lahko uporabite 10 mg/10 mg enkrat na dan.

Odmerke lahko bolnik vzame ob kateremkoli dnevnem času, s hrano ali brez nje.

Zdravilo CADUET je mogoče uporabljati samo ali v kombinaciji z antihipertenzivnimi zdravili, ne sme pa se ga jemati v kombinaciji z drugim zaviralcem kalcijevih kanalčkov ali drugim statinom.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2).

Okvara jeter

Zdravilo CADUET je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila CADUET pri otrocih in mladostnikih nista preverjeni, zato njegova uporaba v teh populacijah ni priporočljiva.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Uporaba v kombinaciji z drugimi zdravili

Pri sočasni uporabi ciklosporina odmerek atorvastatina ne sme preseči 10 mg (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo CADUET je kontraindicirano pri bolnikih:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi na dihidropiridine*, zdravilni učinkovini amlodipin in atorvastatin ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri bolnikih, ki imajo aktivno bolezen jeter ali nepojasnjeno dolgotrajno zvečane vrednosti serumskih transaminaz, ki presegajo 3-kratno zgornjo mejo normale,
- med nosečnostjo in dojenjem in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6),
- v kombinaciji z itrakonazolom, ketokonazolom in telitromicinom (glejte poglavje 4.5),
- pri bolnikih, ki imajo hudo hipotenzijo,
- pri bolnikih v šoku (vključno s kardiogenim šokom),
- pri bolnikih, ki imajo obstrukcijo iztočnega dela levega prekata (npr. visokostopenjsko aortno stenozo),
- pri bolnikih, ki imajo hemodinamsko nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

* amlodipin je zaviralec kalcijevih kanalčkov in sodi v skupino dihidropiridinov

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Srčno popuščanje

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA) so poročali o večji pogostnosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (glejte poglavje 5.1). Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčnožilne zaplete in umrljivost.

Učinki na jetra

Laboratorijske preiskave delovanja jeter je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, redno med zdravljenjem ter pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi okvare jeter. Pri zvečanju vrednosti transaminaz se mora spremljanje nadaljevati, dokler nepravilnosti ne izginejo.

Če zvečanje ALT ali AST, ki presega 3-kratno zgornjo mejo normale (ZMN), traja, je treba zdravljenje prekiniti.

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so večje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana.

Zdravilo CADUET vsebuje atorvastatin, zato ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki zaužijejo velike količine alkohola, in pri bolnikih z okvaro jeter in/ali anamnezo boleznijeter.

Učinki na skeletne mišice

Tako kot drugi zaviralci reduktaze HMG CoA lahko atorvastatin prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki v redkih primerih napreduje v rabdomiolizo, za katero so značilni izrazito zvečanje vrednosti kreatin-kinaze (CK) (> 10-kratna ZMN), mioglobinemija in mioglobinurija, kar lahko povzroči odpoved ledvic in je lahko v redkih primerih smrtno nevarno.

Asimptomatski bolniki, ki dobivajo statin, ne potrebujejo rednih kontrol koncentracije CK oz. drugih mišičnih encimov. Nadziranje CK je priporočljivo pred začetkom vsakega zdravljenja s statini ter med takšnim zdravljenjem pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za rabdomiolizo in tistih z mišičnimi simptomi (glejte spodaj).

Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabeledost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita.

Pred zdravljenjem

Zdravilo CADUET je treba previdno predpisati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Vrednost kreatin-kinaze (CK) je treba pred začetkom zdravljenja s statini izmeriti v primeru:

- okvare ledvic
- hipotiroidizma
- osebne ali družinske anamneze prirojene bolezni mišic
- anamneze toksičnih učinkov na mišice med predhodno uporabo kakšnega statina ali fibrata
- bolezni jeter v anamnezi in/ali v primeru čezmernega uživanja alkohola
- pri starejših bolnikih (starost > 70 let) je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo
- stanj, ko se lahko pojavi povečana plazemska koncentracija, kot so interakcije (glejte poglavje 4.5) in pri posebnih populacijah, vključno z genetskimi podpopulacijami (glejte poglavje 5.2).

V takšnih okoliščinah je treba tveganje zdravljenja pretehtati v primerjavi z možnimi koristmi; priporočljivo je klinično nadziranje.

Če je izhodiščna vrednost CK zelo velika (> 5-kratna ZMN), zdravljenja ne smemo začeti.

Merjenje kreatin-kinaze

Kreatin-kinaze (CK) ne smete meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvečanje vrednosti CK, ker je tolmačenje vrednosti v takšnem primeru težavno. Če je izhodiščna vrednost CK zelo velika (> 5-kratna ZMN), je treba CK za potrditev izvida sistematično ponovno izmeriti čez 5 do 7 dni.

Med zdravljenjem

- Bolnikom je treba naročiti, da morajo zdravnika takoj obvestiti o nepojasnjenih bolečinah v mišicah, krčih v mišicah ali šibkosti mišic, zlasti če te simptome spremlja splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura.
- Če se takšni simptomi pojavijo, medtem ko bolnik prejema zdravljenje z zdravilom CADUET, je treba izmeriti vrednosti CK. Če je vrednost zelo povečana (> 5-kratna ZMN), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja, tudi če je vrednost CK \leq 5-kratna ZMN.
- Če simptomi izginejo in se vrednost CK normalizira, pride v poštev ponovna uvedba zdravila CADUET v najmanjšem odmerku, vendar je potrebno natančno spremljanje.
- Če se pojavi klinično pomembno zvečanje vrednosti CK (> 10-kratna ZMN), če je diagnosticirana rabdomioliza ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo zdravila CADUET prekiniti.

Amlodipin nima vpliva na laboratorijske parametre.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Tveganje za rabdomiolizo se zveča, če je zdravilo CADUET uporabljeno sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, kakršna so močni zaviralci encima CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol in zaviralci proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, itd). Tveganje za miopatijo lahko poveča tudi sočasna uporaba gemfibrozila in drugih fibratov, boceprevirja, eritromicina, niacina, ezetimiba, kolhicina, telaprevirja ali kombinacija tipranavirja in ritonavirja. Če je mogoče, je treba namesto o zdravljenju s temi zdravili razmisliti o drugih terapijah, pri katerih ni medsebojnih delovanj.

Če je sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom CADUET nujna, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja in priporočljivo je, da takšne bolnike ustrezno klinično nadziramo (glejte poglavje 4.5).

Zdravila CADUET se ne sme uporabljati sočasno z zdravili za sistemsko uporabo, ki vsebujejo fusidno kislino, ali v 7 dneh po zaključku zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, pri katerih je sistemsko uporabo fusidne kisline nujno potrebna, je treba zdravljenje s statini prekiniti za čas trajanja zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli fusidno kislino in statine, so poročali o primerih rabdomiolize (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma obvestijo zdravnika, če se jim pojavijo simptomi mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti.

Zdravljenje s statini lahko ponovno uvedemo sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih okoliščinah, ko je potrebno podaljšano sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. pri zdravljenju hudih okužb, je treba potrebo po sočasnem zdravljenju z zdravilom Caduet in fusidno kislino oceniti za vsak primer posebej in pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Preprečitev kapi z agresivnim zmanjševanjem vrednosti holesterola - študija SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*)

Post hoc analiza podvrst možganske kapi pri bolnikih brez koronarne bolezni srca, ki so pred kratkim imeli možgansko kap ali prehodno možgansko ishemijo (TIA - *Transient Ischemic Attack*), je v primerjavi s placebom pokazala večjo incidenco hemoragične možganske kapi pri bolnikih, ki so zdravljenje začeli z 80 mg atorvastatina. Večje tveganje je bilo zlasti opazno pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo ali lakunarnim infarktom pri vstopu v študijo. Razmerje tveganj in koristi 80 mg atorvastatina pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo ali lakunarnim infarktom je negotovo; pred uvedbo zdravljenja je treba natančno pretehtati možno tveganje za hemoragično možgansko kap (glejte poglavje 5.1).

Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so izjemoma poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Med značilnostmi, ki se lahko pojavijo, so dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum na intersticijsko bolezen pljuč, je treba bolniku ukiniti zdravljenje s statinom.

Sladkorna bolezen

Nekateri podatki kažejo, da statini kot skupina zdravil zvišajo raven glukoze v krvi ter da lahko pri bolnikih z velikim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni povzročijo stopnjo hiperglikemije, pri kateri je primerno formalno zdravljenje sladkorne bolezni. Zmanjšano tveganje za žilne bolezni, ki je posledica uporabe statinov, kljub temu odtehta to tveganje in zato le-to ne bi smelo biti razlog za

prekinitev zdravljenja s statini. Bolnike s povečanim tveganjem (glukoza na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/L, ITM > 30 kg/m², povečane vrednosti trigliceridov, hipertenzija) je treba nadzorovati tako klinično kot tudi biokemično, v skladu z nacionalnimi smernicami.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, povezane s kombinacijo zdravil

Podatki študije o medsebojnem delovanju zdravil, v kateri so pri zdravih preiskovancih proučevali 10 mg amlodipina in 80 mg atorvastatina, kažejo, da se farmakokinetika amlodipina med sočasno uporabo teh dveh zdravil ne spremeni. Učinka amlodipina na C_{max} atorvastatina niso ugotovili, AUC atorvastatina pa se je v prisotnosti amlodipina povečala za 18 % (IZ_{90%} [109–127 %]).

Študije medsebojnega delovanja med zdravilom CADUET in drugimi zdravili niso bile izvedene, opravljene pa so bile študije z amlodipinom in atorvastatinom posamezno, kot je opisano spodaj:

Interakcije, povezane z amlodipinom

Nepriporočljiva kombinacija

Dantrolen (infuzija)

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo in pri zdravljenju maligne hipertermije. Kombinaciji amlodipina in dantrolena se je torej treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Baklofen

Poveča antihipertenzivni učinek. Nadziranje arterijskega krvnega tlaka in prilagoditev odmerka antihipertenzivnega zdravila, če je potrebno.

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu, s čimer se poveča tveganje za hipotenzijo. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Induktorji CYP3A4

O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka) lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije amlodipina. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba amlodipina in grenivk ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Učinki amlodipina na druga zdravila

Učinki amlodipina na znižanje krvnega tlaka prispevajo k učinkom drugih antihipertenzivov na znižanje krvnega tlaka.

Takrolimus

Obstaja tveganje za zvišanje ravni takrolimusa v krvi ob sočasni uporabi amlodipina, vendar farmakokinetični mehanizem tega medsebojnega delovanja ni popolnoma jasen. Ob uporabi

amlodipina pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom, je treba, v izogib škodljivim učinkom takrolimusa, skrbno spremljati njegovo raven v krvi in po potrebi prilagoditi njegov odmerek.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

Kombinacije, na katere je treba paziti

Antagonisti receptorjev alfa-1 v urologiji (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulozin, terazosin)
Poveča hipotenzivni učinek. Tveganje za hudo ortostatsko hipotenzijo.

Amifostin

Povečanje hipotenzivnega učinka zaradi aditivnih neželenih učinkov.

Imipraminski antidepresivi, nevroleptiki

Večji antihipertenzivni učinek in večje tveganje za ortostatsko hipotenzijo (aditivni učinek).

Antagonisti receptorjev beta pri srčnem popuščanju (bisoprolol, karvedilol, metoprolol)

Tveganje za hipotenzijo in srčno popuščanje pri bolnikih z latentnim ali neobvladanim srčnim popuščanjem (*in vitro* negativen inotropni učinek dihidropiridinov, ki se razlikuje glede na zdravilo in lahko prispeva k negativnim inotropnim učinkom antagonistov receptorjev beta). Zdravljenje z antagonisti receptorjev beta lahko minimizira refleksno simpatično reakcijo, ki se sproži v primeru čezmernih hemodinamskih posledic.

Kortikosteroidi, tetrakozaktid

Zmanjšanje antihipertenzivnega učinka (zastajanje vode in natrija kot učinek kortikosteroidov).

Drugi antihipertenzivi

Sočasna uporaba amlodipina z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (antagonistom receptorjev beta, zaviralcem angiotenzina II, diuretikom, zaviralcem ACE) lahko stopnjuje učinek amlodipina na znižanje krvnega tlaka. Zdravljenje s trinitratom, nitrati ali drugimi vazodilatatorji zahteva previdnost.

Sildenafil

Posamični odmerek 100 mg sildenafil pri osebah z esencialno hipertenzijo ni vplival na farmakokinetične parametre amlodipina. Če sta bila amlodipin in sildenafil uporabljena v kombinaciji, je vsak od njiju neodvisno učinkoval na znižanje krvnega tlaka.

Ciklosporin

Študije medsebojnega delovanja med ciklosporinom in amlodipinom na zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah, razen pri bolnikih z ledvičnim presadkom, pri katerih so opazili spremenljivo povečanje koncentracije ciklosporina (za povprečno 0 - 40 %), niso bile izvedene. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki prejemajo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju nivoja ciklosporina in zmanjšanju odmerka ciklosporina, če je to potrebno.

Študije interakcij so tudi pokazale, da cimetidin, atorvastatin, aluminijeve/magnezijske soli in digoksin niso vplivali na farmakokinetiko amlodipina.

Učinek sočasno uporabljenih zdravil na atorvastatin

Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4 (CYP3A4) in je substrat za prenašalne beljakovine, kot je jetrni privzemni prenašalec OATP1B1. Sočasna uporaba z zaviralci CYP3A4 ali zaviralci prenašalnih beljakovin lahko povzroči povečano koncentracijo atorvastatina v plazmi in povečano tveganje za miopatijo. Tveganje se lahko poveča tudi ob sočasni uporabi atorvastatina in drugih zdravil, ki lahko povzročijo miopatijo, kot so fibrati in ezetimib (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP3A4

Ugotovili so, da močni zaviralci CYP3A4 vodijo do opazno povečane koncentracije atorvastatina (za natančnejše informacije glejte Preglednico 1 spodaj). Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol in zaviralci proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, itd.) se je treba, če je mogoče, izogniti. V primerih, ko se sočasni uporabi teh zdravil z atorvastatinom ne moremo izogniti, je treba uporabiti manjši začetni in manjši največji odmerek atorvastatina. Priporočljivo je, da takšne bolnike ustrezno klinično spremljamo (glejte Preglednico 1).

Zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko povečajo plazemsko koncentracijo atorvastatina (glejte Preglednico 1). Ob sočasni uporabi eritromicina in statinov so opazili povečano tveganje za pojav miopatije. Študij medsebojnega delovanja, s katerimi bi ocenili učinke amiodarona ali verapamila na atorvastatin, niso opravili. Amiodaron in verapamil sta zaviralca CYP3A4 in sočasna uporaba z atorvastatinom lahko vodi do povečane izpostavljenosti atorvastatinu. Zaradi tega je ob sočasni uporabi zmernih zaviralcev CYP3A4 potreben manjši največji odmerek atorvastatina in ustrezno klinično spremljanje ob uvedbi zdravljenja ali ob prilagajanju odmerka zaviralca.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A (npr. efavirenz, rifampicin, šentjanževka) lahko v različni meri zmanjša koncentracijo atorvastatina v plazmi. Zaradi dvojnega mehanizma medsebojnega delovanja z rifampicinom (indukcija citokroma P450 3A in zaviranje jetrnega privzemnega prenašalca OATP1B1) je atorvastatin in rifampicin priporočljivo uporabiti hkrati, kajti uporaba atorvastatina po predhodni uporabi rifampicina je povezana z bistvenim zmanjšanjem koncentracije atorvastatina v plazmi. Učinek rifampicina na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan. Zato je treba ob sočasni uporabi učinkovitost zdravljenja pri bolnikih pozorno spremljati.

Zaviralci prenašalnih beljakovin

Zaviralci prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte Preglednico 1). Učinek zaviranja jetrnih privzemnih prenašalcev na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je treba zmanjšati odmerek in klinično spremljati učinkovitost (glejte Preglednico 1).

Gemfibrozil/fibrati

Uporaba fibratov samih je občasno povezana s hudimi težavami z mišicami, vključno z rabdomiolizo. Sočasna uporaba fibratov z atorvastatinom lahko zveča tveganje za nastanek teh težav. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek, ki še zagotavlja terapevtski cilj, in klinično spremljati bolnike (glejte poglavje 4.4).

Ezetimib

Uporaba ezetimiba samega je povezana s hudimi težavami z mišicami, vključno z rabdomiolizo. Zato se lahko med sočasno uporabo ezetimiba in atorvastatina poveča tveganje za nastanek teh težav. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje takih bolnikov.

Holestipol

Če so holestipol uporabili sočasno z atorvastatinom, so bile koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov manjše (za približno 25 %). Vendar pa je bil učinek na lipide večji, če sta bila atorvastatin in holestipol uporabljena skupaj, kot če je bilo vsako zdravilo uporabljeno posebej.

Fusidna kislina

Pri sočasni uporabi fusidne kisline za sistemsko uporabo in statinov je lahko povečano tveganje za pojav miopatije, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamično ali farmakokinetično interakcijo, ali obe) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo, so poročali o rabdomiolizi (vključno s smrtnimi primeri).

Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino nujno potrebno, je treba zdravljenje z atorvastatinom prekiniti za čas trajanja zdravljenja s fusidno kislino (glejte poglavje 4.4).

Kolhicin

Čeprav študij medsebojnega delovanja atorvastatina in kolhicina niso bile izvedene, so pri sočasni uporabi atorvastatina in kolhicina poročali o primerih miopatije. Ob sočasni uporabi atorvastatina in kolhicina je potrebna previdnost.

Učinek atorvastatina na zdravila, ki se uporabljajo sočasno

Digoksin

Med sočasno uporabo večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina se je koncentracija digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja neznatno povečala. Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.

Peroralni kontraceptivi

Sočasna uporaba atorvastatina s peroralnimi kontraceptivi je zvečala koncentracijo noretindrona in etinilestradiola v plazmi.

Varfarin

V klinični študiji so bolniki poleg kronične terapije z varfarinom sočasno prejeli atorvastatin v odmerku 80 mg na dan, kar je povzročilo majhno skrajšanje protrombinskega časa (približno 1,7 sekunde) med prvimi 4 dnevi jemanja; protrombinski čas se je normaliziral v 15 dneh uporabe atorvastatina. Kljub temu, da so poročali le o zelo redkih primerih klinično pomembnega medsebojnega delovanja z antikoagulantmi, je treba pri bolnikih, ki prejemajo kumarinske antikoagulate, pred pričetkom in med samim zdravljenjem z atorvastatinom dovolj pogosto določiti protrombinski čas, da zagotovimo, da ne prihaja do pomembnih sprememb protrombinskega časa. Ko zabeležimo stabilen protrombinski čas, lahko le-tega spremljamo v razmikih, ki jih priporočajo za bolnike, ki prejemajo kumarinske antikoagulate. Če se odmerek atorvastatina spremeni ali se zdravljenje z atorvastatinom prekine, je treba postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki niso prejeli antikoagulantov, zdravljenje z atorvastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali s spremembami protrombinskega časa.

Preglednica 1: Učinek sočasno uporabljanih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

sočasno uporabljano zdravilo in režim odmerjanja	atorvastatin		
	odmerek (mg)	sprememba AUC ^{&}	klinično priporočilo [#]
tipranavir 500 mg BID/ ritonavir 200 mg BID, 8 dni (dnevi 14 do 21)	40 mg na 1. dan, 10 mg na 20. dan	↑ 9,4- kratno	V primerih, ko je sočasna uporaba z atorvastatinom nujna, ne prekoračite odmerka 10 mg atorvastatina dnevno. Priporočljivo je klinično spremljanje bolnikov.
telaprevir 750 mg vsakih 8 h, 10 dni	20 mg SD	↑ 7,9- kratno	
ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilen odmerek	10 mg OD, 28 dni	↑ 8,7- kratno	
lopinavir 400 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD, 4 dni	↑ 5,9- kratno	Ni posebnih priporočil. Zdravilo CADUET vsebuje 10 mg atorvastatina.
klaritromicin 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD, 8 dni	↑ 4,4- kratno	Ni posebnih priporočil. Zdravilo CADUET vsebuje 10 mg atorvastatina.
sakvinavir 400 mg BID/ ritonavir (300 mg BID od 5-7 dne, 8. dan povečan na 400 mg BID), dnevi 4-18, 30 min po odmerjanju atorvastatina	40 mg OD, 4 dni	↑ 3,9- kratno	
darunavir 300 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD, 4 dni	↑ 3,3- kratno	
itakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	↑ 3,3- kratno	
fosamprenavir 700 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD, 4 dni	↑ 2,5- kratno	
fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD, 4 dni	↑ 2,3- kratno	
nelfinavir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD, 28 dni	↑ 1,7- kratno [^]	
grenivkin sok, 240 mL OD*	40 mg, SD	↑ 37 %	Sočasno uživanje velikih količin grenivkega soka in atorvastatina ni priporočljivo.
diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	↑ 51 %	Po uvedbi ali po prilagajanju odmerka diltiazema je priporočljivo ustrezno klinično spremljanje bolnikov.
eritromicin 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	↑ 33 % [^]	Priporočljivo je klinično spremljanje bolnikov.
cimetidin 300 mg QID, 2 tedna	10 mg OD, 2 tedna	↓ manj kot 1 % [^]	Ni posebnih priporočil.

antacidna suspenzija magnezijevih in aluminijevih hidroksidov, 30 mL QID, 2 tedna	10 mg OD, 4 tedne	↓ 35 % [^]	Ni posebnih priporočil.
efavirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg, 3 dni	↓ 41 %	Ni posebnih priporočil.
rifampicin 600 mg OD, 7 dni (sočasno uporabljan)	40 mg SD	↑ 30 %	V primerih, ko se sočasni uporabi z atorvastatinom ne da izogniti, je priporočljiva sočasna uporaba rifampicina in atorvastatina ter klinično spremljanje.
rifampicin 600 mg OD, 5 dni (ločena odmerka)	40 mg SD	↓ 80 %	
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	↑ 35 %	Priporočljivo je klinično spremljanje bolnikov.
fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 3 %	Priporočljivo je klinično spremljanje bolnikov.
boceprevir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	↑ 2,3-kratno	Priporočljiv je manjši začetni odmerek in klinično spremljanje bolnikov. Med sočasno uporabo z boceprevirjem odmerki atorvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.

& Podatki, podani kot x-kratna sprememba, predstavljajo enostavno razmerje med sočasno uporabo in uporabo samega atorvastatina (npr. 1-kratno = ni spremembe). Podatki, podani kot % sprememba, predstavljajo % razliko v primerjavi z uporabo samega atorvastatina (npr. 0 % = ni spremembe).

Glejte poglavje 4.4 in 4.5 za klinični pomen.

* Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4 in lahko povečajo plazemske koncentracije zdravil, ki jih presnavlja CYP3A4. Vnos enega 240 ml kozarca grenivkega soka je zmanjšal AUC aktivnega ortohidroksi presnovka za 20,4 %. Velike količine grenivkega soka (več kot 1,2 l na dan, 5 dni) so zvečale AUC atorvastatina za 2,5-krat in AUC aktivnih presnovkov (atorvastatin in presnovki).

[^] Celokupna ekvivalentna količina atorvastatina.

zvečanje je označeno kot "↑", zmanjšanje pa kot "↓"

OD = enkrat na dan; SD = enkratni odmerek; BID = dvakrat na dan; TID = trikrat na dan; QID = štirikrat na dan

Preglednica 2: Učinek atorvastatina na farmakokinetiko sočasno uporabljanih zdravil

režim odmerjanja atorvastatina	sočasno uporabljano zdravilo		
	zdravilo/odmerek (mg)	sprememba AUC ^{&}	klinično priporočilo
80 mg OD, 10 dni	digoksin 0,25 mg OD, 20 dni	↑ 15 %	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.
40 mg OD, 22 dni	peroralni kontraceptivi OD, 2 meseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Ni posebnih priporočil.
80 mg OD, 15 dni	* fenazon, 600 mg SD	↑ 3 %	Ni posebnih priporočil.
10 mg SD	tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dni	brez sprememb	Ni posebnih priporočil.
10 mg OD, 4 dni	fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dni	↓ 27 %	Ni posebnih priporočil.
10 mg OD, 4 dni	fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dni	brez sprememb	Ni posebnih priporočil.

- & Podatki, podani kot % sprememba, predstavljajo % razliko v primerjavi z uporabo samega atorvastatina (npr. 0 % = ni spremembe).
- * Sočasna uporaba večkratnih odmerkov atorvastatina in fenazona ima malo ali nič zaznavnih učinkov na očistek fenazona.
zvečanje je označeno kot “↑”, zmanjšanje pa kot “↓”
OD = enkrat na dan; SD = enkratni odmerek

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo CADUET je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirano.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Varnost pri nosečnicah ni ugotovljena. Na nosečnicah niso opravili nadzorovanih kliničnih preskušanj z atorvastatinom. Poročali so o redkih primerih prirojenih hib po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem reduktaze HMG CoA. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje nosečnice z atorvastatinom lahko zmanjša fetalno koncentracijo mevalonata, ki je prekursor v biosintezi holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces in običajno ima prenehanje zdravljenja s hipolipemičnimi zdravili med nosečnostjo malo vpliva na dolgoročno tveganje za pojav primarne hiperholesterolemije.

Nosečnice, ženske, ki poskušajo zanositi ali ženske, ki sumijo, da so noseče, iz omenjenih razlogov zdravila CADUET ne smejo uporabljati. Zdravljenje z zdravilom CADUET je treba prekiniti med obdobjem nosečnosti oziroma do takrat, ko je potrjeno, da ženska ni noseča (glejte poglavje 4.3).

Če se med zdravljenjem izkaže, da je ženska zanosila, je treba zdravljenje z zdravilom CADUET nemudoma prekiniti.

Dojenje

Ni znano, če se amlodipin oziroma atorvastatin/njegovi presnovki izločajo v mleko pri ljudeh. Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku (glejte poglavje 5.3). Ženske, ki jemljejo zdravilo CADUET, zaradi možnosti pojava resnih neželenih učinkov ne smejo dojiti svojih dojenčkov (glejte poglavje 4.3). Atorvastatin je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

V študijah na živalih atorvastatin ni imel vpliva na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavi semenčice. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Izvedena ni bila nobena študija, ki bi ugotavljala vpliv zdravila CADUET na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Atorvastatin, kot sestavina zdravila CADUET, ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Vendar je treba glede na farmakodinamične lastnosti amlodipina v zdravilu CADUET pri vožnji ali upravljanju strojev upoštevati možnost omotice, glavobola, utrujenosti ali navzee (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Varnost zdravila CADUET so ocenili pri 1.092 bolnikih v dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah sočasnega zdravljenja hipertenzije in dislipidemije. V kliničnih preskušanjih z zdravilom CADUET niso opazili neželenih učinkov, specifičnih za to kombinacijo, temveč so bili neželeni učinki omejeni na že prej opisane pri amlodipinu in/ali atorvastatinu (glejte ustrezno preglednico neželenih učinkov spodaj).

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila prekinitve zdravljenja zaradi kliničnih neželenih pojavov ali laboratorijskih nenormalnosti potrebna le pri 5,1 % bolnikov, ki so prejeli amlodipin in atorvastatin, v primerjavi s 4,0 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

Naslednji neželeni učinki so navedeni posamezno za amlodipin in atorvastatin v skladu z razvrstitvijo MedDRA po organskih sistemih in pogostnostih.

Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost	
		amlodipin	atorvastatin
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	nazofaringitis	-	pogosti
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	levkopenija	zelo redki	-
	trombocitopenija	zelo redki	redki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	preobčutljivost	zelo redki	pogosti
	anafilaksa	-	zelo redki
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hipoglikemija	-	občasni
	hiperglikemija*	zelo redki	pogosti
	povečanje telesne mase	občasni	občasni
	zmanjšanje telesne mase	občasni	-
	anoreksija	-	občasni
<i>Psihiatrične motnje</i>	nespečnost	občasni	občasni
	spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo)	občasni	-
	nočne more	-	občasni
	depresija	občasni	ni znano
	zmedenost	redki	-
<i>Bolezni živčevja</i>	somnolenca	pogosti	-
	omotica	pogosti	občasni
	glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)	pogosti	pogosti
	tremor	občasni	-
	hipestezija, parestezije	občasni	občasni
	sinkopa	občasni	-
	hipertonija	zelo redki	-
	periferna nevropatija	zelo redki	redki
	amnezija	-	občasni
	disgevizija (motnje okušanja)	občasni	občasni
	ekstrapiramidni sindrom	ni znano	-
<i>Očesne bolezni</i>	zamegljen vid	-	občasni

	motnje vida (vključno z diplopijo)	pogosti	redki
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	tinitus	občasni	občasni
	izguba sluha	-	zelo redki
<i>Srčne bolezni</i>	palpitacije	pogosti	-
	motnje srčnega ritma (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	občasni	-
	angina pectoris	redki	-
	miokardni infarkt	zelo redki	-
<i>Žilne bolezni</i>	vročinski oblivi	pogosti	-
	hipotenzija	občasni	-
	vaskulitis	zelo redki	-
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	faringo-larinalna bolečina	-	pogosti
	epistaksa	-	pogosti
	dispneja	pogosti	-
	rinitis	občasni	-
	kašelj	občasni	-
	intersticijska bolezen pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem	-	ni znano
<i>Bolezni prebavil</i>	hiperplazija dlesni	zelo redki	-
	navzea	pogosti	pogosti
	bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha	pogosti	občasni
	bruhanje	občasni	občasni
	dispepsija	pogosti	pogosti
	spremembe v iztrebljanju (vključno z drisko in zaprtostjo)	pogosti	-
	suha usta	občasni	-
	disgevizija	občasni	-
	driska, zaprtje, flatulenca	-	pogosti
	gastritis	zelo redki	-
	pankreatitis	zelo redki	občasni
	kolcanje	-	občasni
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	hepatitis	zelo redki	občasni
	holestaza	-	redki
	odpoved jeter	-	zelo redki
	zlatenica	zelo redki	-
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	bulozni dermatitis, vključno z multiformnim eritemom	zelo redki	redki
	Quinkejev edem	zelo redki	-
	multiformni eritem	zelo redki	-
	alopecija	občasni	občasni
	purpura	občasni	-
	obarvanje kože	občasni	-
	srbenje	občasni	občasni
	izpuščaj	občasni	občasni
	hiperhidroza	občasni	-
	eksantem	občasni	-
	urtikarija	občasni	občasni
	angionevrotični edem	zelo redki	redki
	eksfoliativni dermatitis	zelo redki	-
	fotosenzibilnost	zelo redki	-
	Stevens-Johnsonov sindrom	zelo redki	redki
toksična epidermalna nekroliza	-	redki	

<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	oteklost sklepov (vključno z oteklostjo gležnjev)	pogosti	pogosti
	mišični krči, mišični spazmi	pogosti	pogosti
	artralgija, mialgija (glejte poglavje 4.4)	občasni	pogosti
	bolečine v hrbtu	občasni	pogosti
	bolečine v vratu	-	občasni
	bolečine v okončinah	-	pogosti
	utrujenost mišic	-	občasni
	miozitis (glejte poglavje 4.4)	-	redki
	rabdomioliza, miopatija (glejte poglavje 4.4)	-	redki
	tendinopatija, v redkih primerih ruptura tetive	-	redki
	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4)	-	ni znano
<i>Bolezni sečil</i>	mikturicijske motnje, nokturija, pogostejše odvajanje vode	občasni	-
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	impotenca	občasni	občasni
	ginekomastija	občasni	zelo redki
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	edemi	zelo pogosti	občasni
	periferni edemi	-	občasni
	utrujenost	pogosti	občasni
	astenija	pogosti	občasni
	bolečine v prsih	občasni	občasni
	bolečine	občasni	-
	splošno slabo počutje	občasni	občasni
<i>Preiskave</i>	pireksija	-	občasni
	povečanje vrednosti jetrnih encimov, alanin aminotransferaze in aspartat aminotransferaze (običajno kaže na holestazo)	zelo redki	pogosti
	povečanje vrednosti CK v krvi (glejte poglavje 4.4)	-	pogosti
	pozitiven izvid belih krvnih celic v urinu	-	občasni

* Pri uporabi statinov so poročali o pojavu sladkorne bolezni: pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza na tešče $\geq 5,6$, ITM $> 30 \text{ kg/m}^2$, povečane vrednosti trigliceridov, anamneza hipertenzije).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju zdravila CADUET pri ljudeh ni informacij.

Amlodipin

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem amlodipina pri človeku so omejene. Izrazito preveliko odmerjanje bi lahko povzročilo čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno dalj časa trajajoči sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom. Vsaka hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva nadziranje v kardiološki enoti za intenzivno nego. Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor. Ker je amlodipin v veliki meri vezan na plazemske beljakovine, dializa verjetno ne bi koristila.

Atorvastatin

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje atorvastatina ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podpirne ukrepe, kot je potrebno. Izvajati je treba teste delovanja jeter in nadzorovati raven CK v serumu. Ker se atorvastatin v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi hemodializa pomembno povečala njegov očistek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci HMG CoA reduktaze, ostale kombinacije (atorvastatin in amlodipin), ATC oznaka: C10BX03

Zdravilo CADUET ima dvojen mehanizem delovanja: združuje učinek dihidropiridinskega antagonista kalcijevih kanalčkov (antagonista kalcijevih ionov/zaviralca počasnih kanalčkov) amlodipina ter zavrtje reduktaze HMG-CoA, ki je učinek atorvastatina. Amlodipin v zdravilu CADUET zavira transmembranski pretok kalcijevih ionov v žilne gladke mišice in srčno mišico. Atorvastatin v zdravilu CADUET je selektiven, kompetitiven zaviralec reduktaze HMG-CoA; ta je hitrost omejujoči encim, ki pretvarja -03-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A v mevalonat, predhodnik sterolov, vključno s holesterolom.

Učinek amlodipina v zdravilu CADUET na sistolični krvni tlak se v primerjavi s samim amlodipinom ni spremenil.

Prav tako se ni spremenil učinek atorvastatina v zdravilu CADUET na holesterol LDL v primerjavi s samim atorvastatinom.

Preskušanje ASCOT (*The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) je randomizirana študija s faktorskim načrtom 2 x 2. Namenjena je primerjavi dveh antihipertenzivnih shem pri skupaj 19.257 bolnikih (krak zniževanja krvnega tlaka – ASCOT-BPLA) ter učinka dodanih 10 mg atorvastatina v primerjavi s placebom pri 10.305 bolnikih (krak zmanjševanja vrednosti lipidov – ASCOT-LLA) na srčne dogodke s smrtnim izidom in brez smrtnega izida.

Vpliv atorvastatina na srčne dogodke s smrtnim izidom in brez smrtnega izida so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (ASCOT-LLA) pri 10.305 hipertenzivnih bolnikih, starih od 40 do 79 let. Bolniki pred tem niso imeli nobenega miokardnega infarkta, se niso zdravili zaradi angine pectoris in so imeli koncentracijo trigliceridov $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj 3 od naslednjih vnaprej določenih dejavnikov srčnožilnega tveganja: moški spol, starost (≥ 55 let), kajenje, diabetes, anamneza prezgodnje koronarne srčne bolezni pri sorodniku v prvem kolenu, razmerje celotni holesterol:HDL ≥ 6 , periferna žilna bolezen, hipertrofija levega

prekata, predhoden možganskožilni dogodek, specifične nenormalnosti EKG, proteinurija/albuminurija.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivnima shemama, ki sta temeljili na amlodipinu (od 5 do 10 mg) ali atenololu (od 50 do 100 mg). Za doseganje nadaljnjih ciljev krvnega tlaka (< 140/90 mmHg pri nediabetikih, < 130/80 mmHg pri diabetikih) je bilo v skupini z amlodipinom dovoljeno dodati perindopril (od 4 do 8 mg), v skupini z atenololom pa kalijev bendroflumetiazid (od 1,25 do 2,5 mg). Zdravljenje tretje izbire je bil v obeh krakih doksazosin v obliki s podaljšanim sproščanjem (od 4 do 8 mg). V skupini z atorvastatinom je bilo 5.168 bolnikov (2.584 bolnikov je dobivalo amlodipin, 2.584 bolnikov pa atenolol) in v skupini s placebom 5.137 bolnikov (2.554 bolnikov je dobivalo amlodipin, 2.583 bolnikov pa atenolol).

Kombinacija amlodipina in atorvastatina je statistično pomembno zmanjšala tveganje za sestavljeni primarni opazovani dogodek (koronarna srčna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida), in sicer za:

- 53 % (95 % interval zaupanja: od 31 % do 68 %, $p < 0,0001$) v primerjavi s kombinacijo amlodipina in placeba,
- 39 % (95 % interval zaupanja: od 8 % do 59 %, $p < 0,016$) v primerjavi s kombinacijo atenolola in atorvastatina.

Krvni tlak se je statistično pomembno znižal z obema terapevtskima shemama, toda znatno bolj s shemo na osnovi amlodipina v kombinaciji z atorvastatinom kakor s shemo na osnovi atenolola v kombinaciji z atorvastatinom (-26,5/-15,6 mmHg v primerjavi z -24,7/-13,6 mmHg). Vrednosti p za razliko med skupinama sta bili 0,0036 (za sistolični krvni tlak) in $< 0,0001$ (za diastolični krvni tlak).

Preskušanje ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

Randomizirana, dvojno slepa študija ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) je bila izvedena za primerjavo učinkov amlodipina oz. lizinopрила s klortalidonom kot zdravljenjem prve izbire pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo.

Randomizirali so skupno 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali v povprečju 4,9 leta. Bolniki so imeli vsaj en dodaten dejavnik tveganja za koronarno srčno bolezen: predhodni miokardni infarkt ali možganska kap (> 6 mesecev pred vključitvijo) ali potrjena druga aterosklerotična srčnožilna bolezen (skupno 51,5 %), diabetes tipa 2 (36,1 %), holesterol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko diagnosticirana hipertrofija levega prekata (20,9 %), kajenje v času raziskave (21,9 %).

Glavni opazovani dogodek je predstavljal srčno bolezen s smrtnim izidom ali miokardni infarkt brez smrtnega izida. Glavni opazovani dogodek je v skupini z amlodipinom doseglo 11,3 % bolnikov in v skupini s klortalidonom 11,5 % bolnikov (relativno tveganje 0,98, 95 % IZ [0,90–1,07], $p = 0,65$).

Med sekundarnimi opazovanimi dogodki:

- je bil delež umrljivosti zaradi vseh vzrokov 17,3 % v skupini s klortalidonom in 16,8 % v skupini z amlodipinom (relativno tveganje ob amlodipinu v primerjavi s klortalidonom 0,96, 95 % IZ [0,89–1,02], $p = 0,20$)
- je bila incidenca srčnega popuščanja (sestavni del sestavljenega kombiniranega srčnožilnega opazovanega dogodka) pomembno večja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, relativno tveganje 1,38, 95 % IZ [1,25–1,52], $p < 0,001$).

Preskušanje ni pokazalo, da bi bilo katerokoli zdravilo boljše, kar zadeva glavni opazovani dogodek. A *posteriori* opravljena analiza rezultatov pa je pokazala, da amlodipin zmanjša glavni opazovani dogodek (srčna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida) in sekundarni opazovani dogodek (umrljivost zaradi vseh vzrokov) v podobni meri kot klortalidon.

V študiji SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) so vpliv 80 mg atorvastatina na dan oz. placeba na možgansko kap ovrednotili pri 4.731 bolnikih, ki so imeli v

preteklih 6 mesecih možgansko kap ali prehodno možgansko ishemijo (TIA) in v anamnezi niso imeli koronarne srčne bolezni. Med bolniki je bilo 60 % moških; starost skupine je bila od 21 do 92 let (povprečje: 63 let) in povprečni izhodiščni LDL je bil 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Povprečni holesterol LDL je bil 1,9 mmol/l (73 mg/dl) med zdravljenjem z atorvastatinom in 3,3 mmol/l (129 mg/dl) med zdravljenjem s placebom. Mediana spremljanja je znašala 4,9 leta.

Atorvastatin 80 mg je v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za primarni opazovani dogodek možganske kapi s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida za 15 % (razmerje tveganja 0,85; 95 % IZ, 0,72–1,00; $p = 0,05$ ali 0,84; 95 % IZ, 0,71–0,99; $p = 0,03$ po prilagoditvi za izhodiščne dejavnike). Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila med prejemniki atorvastatina 9,1 % (216/2365) in med prejemniki placeba 8,9 % (211/2366).

Post hoc analiza je pokazala, da je atorvastatin v odmerku 80 mg v primerjavi s placebom zmanjšal incidenco ishemične možganske kapi (218/2.365, 9,2 % v primerjavi z 274/2.366, 11,6 %, $p = 0,01$) in povečal incidenco hemoragične možganske kapi (55/2.365, 2,3 % v primerjavi s 33/2.366, 1,4 %, $p = 0,02$).

- Tveganje za hemoragično možgansko kap je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo hemoragično možgansko kap (7/45 za atorvastatin in 2/48 za placebo, razmerje tveganja 4,06, 95 % IZ, 0,84–19,57), tveganje za ishemično možgansko kap pa je bilo med skupinama podobno (3/45 za atorvastatin in 2/48 za placebo, razmerje tveganja 1,64, 95 % IZ, 0,27–9,82).
- Tveganje za hemoragično možgansko kap je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo lakunaren infarkt (20/708 za atorvastatin in 4/701 za placebo, razmerje tveganja 4,99, 95 % IZ, 1,71–14,61), vendar je bilo pri teh bolnikih hkrati manjše tveganje za ishemično možgansko kap (79/708 za atorvastatin in 102/701 za placebo, razmerje tveganja 0,76, 95 % IZ, 0,57–1,02). Mogoče je, da je neto tveganje za možgansko kap večje pri bolnikih s predhodnim lakunarnim infarktom, ki dobivajo 80 mg atorvastatina na dan.

V podskupini bolnikov s predhodno hemoragično možgansko kapjo je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov z atorvastatinom 15,6 % (7/45) v primerjavi z 10,4 % (5/48). V podskupini bolnikov s predhodnim lakunarnim infarktom je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov z atorvastatinom 10,9 % (77/708) in s placebom 9,1 % (64/701).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Podatki za zdravilo CADUET

Po peroralni uporabi so opažali dva ločena vrhova koncentracije v plazmi. Prvi vrh, v 1 do 2 urah po uporabi, nastopi zaradi atorvastatina, drugi, od 6 do 12 ur po odmerjanju, pa nastopi zaradi amlodipina. Hitrost in delež absorpcije (biološka uporabnost) amlodipina in atorvastatina v zdravilu CADUET se pomembneje ne razlikujeta od biološke uporabnosti amlodipina in atorvastatina pri sočasni uporabi tablet enega in drugega.

Biološka uporabnost amlodipina iz zdravila CADUET se na poln želodec ni spremenila. Hrana sicer zmanjša hitrost absorpcije atorvastatina iz zdravila CADUET za približno 32 % in njen delež za približno 11 % (ocenjeno s C_{max} in AUC), vendar so podobno zmanjšanje koncentracije v plazmi na poln želodec pri atorvastatinu opažali brez zmanjšanja učinka na holesterol LDL (glejte spodaj).

Podatki za amlodipin

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina privede absorpcija do največje koncentracije v plazmi od 6 do 12 ur po odmerku. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Navzočnost hrane ne spremeni biološke uporabnosti amlodipina.

Porazdelitev

Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je pri hipertenzivnih bolnikih na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija

Amlodipin se s presnovo v jetrih v veliki meri (približno 90 %) spremeni v neaktivne presnovke.

Izločanje

Izločanje amlodipina iz plazme je dvofazno s terminalnim razpolovnim časom izločanja okrog 30–50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh zaporednega odmerjanja. V urinu se izloči 10 % matičnega amlodipina in 60 % amlodipinovitih presnovkov.

Podatki za atorvastatin

Absorpcija

Atorvastatin se hitro absorbira in največja koncentracija v plazmi se pojavi v 1 do 2 urah. Delež absorpcije se zvečuje sorazmerno z odmerkom atorvastatina. Absolutna biološka uporabnost atorvastatina (matičnega zdravila) je približno 14 %, sistemska uporabnost zaviralnega delovanja na reduktazo HMG-CoA pa približno 30 %. Majhno sistemska uporabnost pripisujejo predsystemskemu očiščku v sluznici prebavil in/ali presnovi prvega prehoda v jetrih. Hrana sicer zmanjša hitrost absorpcije zdravila za približno 25 % in njen delež za približno 9 % (ocenjeno s C_{max} in AUC), toda zmanjšanje vrednosti holesterola LDL je podobno, ne glede na to, ali je atorvastatin uporabljen s hrano ali brez nje. Koncentracija atorvastatina v plazmi je po uporabi zvečer manjša (približno 30 % manjša C_{max} in AUC) kot po uporabi zjutraj. Vendar je zmanjšanje vrednosti holesterola LDL enako, ne glede na to, ob katerem dnevnem času je zdravilo uporabljeno.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve atorvastatina je približno 381 litrov. Atorvastatin je ≥ 95 -odstotno vezan na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Atorvastatin se v veliki meri presnovi v orto- in parahidroksilirane derivate in različne betaoksidacijske produkte. Orto- in parahidroksilirani presnovki *in vitro* zavirajo reduktazo HMG CoA enako kot atorvastatin. Približno 70 % zaviralnega delovanja na reduktazo HMG-CoA v obtoku pripisujejo aktivnim presnovkom.

Izločanje

Atorvastatin in njegovi presnovki se po presnovi v jetrih in/ali zunaj njih izločijo predvsem v žolču. Kot kaže, zdravilo nima pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni razpolovni čas izločanja atorvastatina v plazmi je pri človeku približno 14 ur, razpolovni čas zaviralnega delovanja na reduktazo HMG-CoA pa je zaradi prispevka aktivnih presnovkov od 20 do 30 ur. Po peroralni uporabi se manj kot 2 % odmerka atorvastatina pojavi v urinu.

Podatki o amlodipinu in atorvastatinu v posebnih populacijah

Starejši

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših preiskovancih podoben. Pri starejših bolnikih obstaja težnja k zmanjšanju očiščka amlodipina, kar ima za posledico zvečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja. Zvečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem sta bila takšna, kot je bilo pričakovano za proučevano starostno skupino bolnikov.

Koncentracija atorvastatina v plazmi je pri zdravih starejših osebah (starost ≥ 65 let) večja (približno 40 % C_{max} in 30 % AUC) kot pri mladih odraslih. Klinični podatki kažejo, da je stopnja zmanjšanja vrednosti LDL v starejši populaciji pri vseh odmerkih atorvastatina večja kot pri mlajših (glejte poglavje 4.4).

Spol

Koncentracija atorvastatina je pri ženskah drugačna (približno 20 % večja C_{max} in 10 % manjša AUC) kot pri moških. Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.

Okvara ledvic

Okvara ledvic nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko amlodipina. Amlodipin se ne dializira. Zato lahko bolniki z odpovedjo ledvic dobivajo običajni začetni odmerek amlodipina.

V študijah z atorvastatinom bolezen ledvic ni vplivala na koncentracijo atorvastatina v plazmi ali zmanjšanje vrednosti holesterola LDL, zato pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic odmerka atorvastatina ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Bolniki z okvaro jeter imajo zmanjšan očistek amlodipina; posledica je zvečanje AUC za približno 40–60 %. Pri bolnikih z zmerno do hudo motenim delovanjem jeter se terapevtski odziv na atorvastatin ne spremeni, izpostavljenost zdravilu pa se močno poveča. Pri bolnikih s kronično alkoholno boleznijo jeter (Child-Pugh B) je koncentracija atorvastatina v plazmi občutno zvečana (približno 16-krat večja C_{max} in 11-krat večja AUC).

Polimorfizem SLCO1B1

Jetni privzem vseh zaviralcev reduktaze HGM CoA, vključno z atorvastatinom, vključuje prenašalec OATP1B1. Pri bolnikih s polimorfizmom SLCO1B1 obstaja tveganje za povečano izpostavljenost atorvastatinu, kar lahko vodi do povečanega tveganja za rabdmiolizo (glejte poglavje 4.4). Polimorfizem na genu, ki kodira OATP1B1 (SLCO1b1 c.521CC), je povezan z 2,4-krat večjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) v primerjavi s posamezniki, ki nimajo te različice genotipa (c.521TT). Pri teh bolnikih je mogoča tudi genetska okvara privzema atorvastatina v jetra. Možni vplivi na učinkovitost niso znani.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Izvedena ni bila nobena neklinična študija s fiksno kombinacijo amlodipina in atorvastatina. Predklinični podatki o amlodipinu na osnovi običajnih študij varnosti, farmakologije, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala niso pokazali posebnega tveganja za človeka. V toksikoloških študijah o vplivu na sposobnost razmnoževanja z amlodipinom so pri podganah opazili daljše trajanje kotenja in večjo perinatalno umrljivost.

Atorvastatin za podgane ni bil genotoksičen (niti *in vitro* niti *in vivo*) in ne kancerogen. Med dveletno študijo na miših je ob največjem uporabljenem odmerku pri samcih porasla incidenca hepatocelularnega adenoma, pri samicah pa hepatocelularnega karcinoma; ob največjem uporabljenem odmerku je bila sistemska izpostavljenost na podlagi AUC_(0–24) od 6- do 11-krat večja kot pri največjem odmerku za človeka. Izsledki študij na živalih kažejo, da lahko zaviralci reduktaze HMG-CoA vplivajo na razvoj zarodka oz. ploda. Če so breje samice dobivale atorvastatin v odmerkih nad 20 mg/kg/dan (klinična sistemska izpostavljenost), je bil razvoj mladičev upočasnen, preživetje neposredno po rojstvu pa manjše. Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v mleku podgan je bila približno enaka kot v plazmi samic-mater. Atorvastatin v odmerkih do 175 mg/kg/dan pri samcih in do 225 mg/kg/dan pri samicah ni vplival na plodnost in ni bil teratogen.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale poznejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od v mg/kg izraženih največjih priporočenih odmerkov za ljudi.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* v mg/m² izraženega največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi), niso opazili nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane. Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Zdravilo CADUET vsebuje naslednje pomožne snovi:

Jedro

kalcijev karbonat
premreženi natrijev karmelozat
mikrokristalna celuloza
predgelirani koruzni škrob
polisorbat 80
hidroksipropilceluloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga: barvilo White 85F28751 [vsebuje polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol 3000 in smukec]

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ali 200 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih (poliamid/aluminij/PVC).

30 ali 90 filmsko obloženih tablet v plastenkah (HDPE), ki vsebujejo sušilo in imajo za otroke varno zaporko.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/00321/001-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 4. 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 6. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7.6.2016