

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CADUET 10 mg/10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg amlodipīna (amlodipinum) (besilāta veidā) un 10 mg atorvastatīna (atorvastatinum) (kalcijs trihidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Zilas, apvalkotas, ovālas formas tabletes, kurām vienā pusē iespiests “Pfizer” un otrā pusē – “CDT 101”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

CADUET indicēts kardiovaskulāro notikumu profilaksei hipertensijas pacientiem, kuriem vienlaikus pastāv trīs kardiovaskulārā riska faktori, normāls līdz vidēji paaugstināts holesterīna līmenis, nav klīniski pierādīta koronārā sirds slimība un, kur amlodipīna un zemu devu atorvastatīna kombinācija ir piemērota, saskaņā ar pastāvošām ārstēšanas vadlīnijām (skatīt apakšpunktu 5.1).

CADUET lietojams, ja diēta un citi nefarmakoloģiskie pasākumi nav bijuši pietiekami iedarbīgi.

4.2 Devas un lietošanas veids

CADUET lieto iekšķīgi.

Parastā sākuma deva ir 5 mg/10 mg vienreiz dienā.

Ja pacientam nepieciešams izteiktāks hipotensīvais efekts, nozīmē 10 mg/10 mg reizi dienā.

Devu var lietot jebkurā dienas laikā, tukšā dūšā vai kopā ar ēdienu.

CADUET var lietot vienu pašu vai kombinācijā ar hipotensīviem līdzekļiem, bet nevajadzētu lietot kombinācijā ar citu kalcijs kanālu blokatoru vai citu statīnu.

Nav ieteicams CADUET kombinēt ar fibrātiem (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.5).

Pacienti ar nieru mazspēju. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem. CADUET ir kontrindicēts pacientiem ar aktīvu aknu slimību (skatīt apakšpunktu 4.3).

Bērni/ pusaudži. CADUET drošība un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav zināma, tādēļ šīm populācijām CADUET neiesaka lietot.

Gados vecāki cilvēki. Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2).

Lietošana kombinācijā ar citām zālēm

Atorvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 10 mg, to lietojot vienlaikus ar ciklosporīnu (skatīt apakšpunktu 4.5 „Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi”).

4.3 Kontrindikācijas

CADUET kontrindicēts pacientiem:

- kuriem ir paaugstināta jutība pret dihidropiridīniem, aktīvajām vielām amlodipīnu un atorvastatīnu vai jebkuru no palīgvielām;
- kuriem ir aktīva aknu slimība vai pastāvīgi paaugstināts transamināžu līmenis serumā nenoskaidrota iemesla dēļ, kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu;
- grūtniecības laikā, zīdīšanas periodā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto piemērotu kontracepcijas metodi (skatīt apakšpunktu 4.6);
- kombinācijā ar itraconazolu, ketokonazolu un telitromicīnu (skatīt apakšpunktu 4.5);
- kuriem ir smaga hipotensija;
- kuriem ir šoks (tai skaitā kardiogēns šoks);
- kuriem ir kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, augstas pakāpes aortāla stenoze);
- kuriem ir hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz aknām. Aknu testi jāveic pirms uzsāk ārstēšanu un periodiski tās laikā, jo īpaši pacientiem, kuriem parādās jebkādas pazīmes vai simptomi, kas varētu liecināt par aknu bojājumu. Ja transamināžu līmenis ir paaugstināts, pacienti jānovēro līdz tas normalizējas.

Gadījumos, kad transamināžu līmenis ilgstoši pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) vairāk nekā 3 reizes, jāpārtrauc lietot CADUET.

Tā kā CADUET satur atorvastatīnu, tas piesardzīgi ordinējams pacientiem, kuri ievērojamā daudzumā lieto alkoholu, kuriem ir aknu mazspēja un/vai anamnēzē ir aknu slimība.

Ietekme uz skeleta muskuļiem. Atorvastatīns tāpat kā citi HMG CoA reduktāzes inhibitori var iedarboties uz skeleta muskuļiem un izraisīt mialģiju, miozītu vai miopātiju, kas retos gadījumos var progresēt līdz rabdomiolīzei, kam raksturīgs ievērojams KK līmeņa pieaugums (>10 reizes pārsniedzot NAR), mioglobīnēmiju un mioglobīnūriju, kuras var radīt nieru mazspēju un retos gadījumos būt fatālas.

Asimptomātiskiem pacientiem, kuri lieto statīnus, regulāra KK vai citu muskuļu enzīmu līmeņa kontrole nav nepieciešama. Pacientiem ar predisponējošiem rabdomiolīzes faktoriem un tiem, kuriem ir muskuļu simptomi, ieteicams KK līmeni noteikt pirms jebkura statīna terapijas uzsākšanas un statīnu terapijas laikā.

Pirms terapijas

CADUET jāordinē piesardzīgi pacientiem, kuriem ir rabdomiolīzi predisponējoši faktori. Pirms sākt ārstēšanu ar statīniem, kreatīnkināzes (KK) līmenis jānosaka šādos gadījumos:

- nieru darbības traucējumi;
- hipotireoze;
- pārmantotas muskuļu slimības anamnēzē vai ģimenes anamnēzē;
- agrāk novērots toksisks muskuļu bojājums, ko izraisījis statīns vai fibrāts;

- anamnēzē aknu slimība un/ vai pārmērīga alkohola lietošana;
- gados vecākiem cilvēkiem (vecumā > 70 gadiem), šāda mērījuma nepieciešamība tiek apsvērta atbilstoši citu rabdomiolīzes predisponējošo faktoru esamībai;
- situācijās, kad iespējama zāļu līmeņa palielināšanās plazmā, piemēram, zāļu mijiedarbība (skatīt apakšpunktu 4.5), un īpašās populācijās, ieskaitot ģenētiskas subpopulācijas (skatīt apakšpunktu 5.2).

Minētajās situācijās jānovērtē terapijas risks, samērojot to ar paredzamo ieguvumu, un regulāri jāseko pacienta klīniskajam stāvoklim.

Ja pirms terapijas KK līmenis ir ievērojami paaugstināts (>5 reizes pārsniedz NAR), nedrīkst sākt ārstēšanu.

Kreatīnkināzes mērījumi

Kreatīnkināzi (KK) nevajag mērīt pacientam pēc smagas fiziskas slodzes, kā arī pastāvot citiem apstākļiem, kas varētu būt par iemeslu KK līmeņa pieaugumam, jo tad ir grūti izvērtēt iegūtos rezultātus. Ja sākumā KK līmenis ir ievērojami paaugstināts (>5 reizes pārsniedz NAR), tas vēlreiz jāpārbauda pēc 5–7 dienām, lai pārlicinātos par rezultāta pareizību.

Terapijas laikā

- Pacienti jālūdz nekavējoties ziņot, ja viņiem rodas neizskaidrojamas sāpes, krampji vai vājums muskuļos, sevišķi tad, ja tas saistās ar savārgumu vai paaugstinātu ķermeņa temperatūru.
- Ja šādi simptomi pacientam rodas CADUET lietošanas laikā, jāpārbauda KK līmenis. Ja tas ir ievērojami paaugstināts (>5 reizes pārsniedz NAR), ārstēšana jāpārtrauc.
- Ja muskuļu simptomi ir ļoti izteikti un izraisa pastāvīgu diskomfortu, jāapsver, vai nepārtraukt ārstēšanu arī tad, ja KK līmenis ir $\leq 5 \times \text{NAR}$.
- Tad, ja šie simptomi izzūd un KK līmenis normalizējas, var domāt par CADUET terapijas atsākšanu, izvēloties zemāko devu un pacientu rūpīgi novērojot.
- Caduet lietošana jāpārtrauc, ja rodas klīniski nozīmīga KK līmeņa paaugstināšanās (> 10 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) vai pastāv aizdomas par rabdomiolīzi vai tā tiek diagnosticēta.

Amlodipīns neietekmē laboratoriski nosakāmos rādījumus.

Vienlaikus lietošana ar citām zālēm

Tāpat kā ar citām statīnu klases zālēm, rabdomiolīzes risks pieaug, ja CADUET lieto vienlaikus ar noteiktām zālēm, kas var palielināt atorvastatīna koncentrāciju plazmā, tādām kā spēcīgi CYP3A4 inhibitori vai transporta proteīni (piemēram, ciklosporīns, telitromicīns, klaritromicīns, delavirdīns, stiripentols, ketokonazols, vorikonazols, itraconazols, posakonazols un HIV proteāzes inhibitori, ieskaitot ritonavīru, lopinavīru, atazanavīru, indinavīru, darunavīru u.c.). Miopātijas risku var paaugstināt arī gemfibrozila un citu fibrīnskābes atvasinājumu, eritromicīna, nikotīnskābes un ezetimība līdztekus lietošana. Ja iespējams, šo zāļu vietā jāizvēlas alternatīvi (bez mijiedarbības) terapijas līdzekļi.

Gadījumos, kad nepieciešama šo zāļu lietošana līdztekus CADUET, rūpīgi jāapsver ieguvums no šādas kombinētas terapijas un tās potenciālais risks, un jāveic šo pacientu atbilstoša klīniska uzraudzība (skatīt apakšpunktu 4.5).

Nav ieteicams lietot atorvastatīnu vienlaikus ar fucidīnskābi. Fucidīnskābes lietošanas laikā var būt nepieciešama atorvastatīna lietošanas pagaidu pārtraukšana (skatīt apakšpunktu 4.5).

Insulta novēršana ar holesterīna līmeņa agresīvu pazemināšanu (SPARCL):

Post hoc analizējot insulta apakštipus pacientiem bez koronārās sirds slimības (KSS), kuri nesen pārcietuši insultu vai pārejošu (īslaicīgu) išēmisku lēkmi (TIL), konstatēts, ka pacientiem, kuriem sāka ārstēšana ar 80 mg atorvastatīna dienā, hemorāģisks insults sastopams biežāk nekā placebo

saņēmušo pacientu grupā. Paaugstināts hemorāģiskā insulta risks sevišķi raksturīgs pacientiem ar agrāk pārciestu hemorāģisko insultu un lakunāru infarktu pirms pētījuma sākuma. Pacientiem, kuri agrāk pārcietuši hemorāģisku insultu, riska un ieguvuma attiecību, ārstējot viņus ar 80 mg atorvastatīna, nav iespējams droši izsvērt, un, iekams sākt šādu pacientu ārstēšanu, rūpīgi jānovērtē hemorāģiska insulta potenciālais risks (skatīt apakšpunktu 5.1).

Intersticiāla plaušu slimība

Ir ziņots par dažiem intersticiālas plaušu slimības gadījumiem dažu statīnu lietošanas laikā, īpaši, ja terapija bija ilgstoša (skatīt apakšpunktu 4.8). Iespējamās pazīmes var būt dispnoja, neproduktīvs klepus un vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās (nogurums, ķermeņa masas zudums un drudzis). Ja rodas aizdomas, ka pacientam attīstās intersticiāla plaušu slimība, terapija ar statīniem jāpārtrauc.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar kombinēto preparātu saistītā mijiedarbība

Divu zāļu mijiedarbības pētījumā, kurā veseli subjekti saņēma 10 mg amlodipīna un 80 mg atorvastatīna, novērots, ka abu preparātu vienlaicīga lietošana amlodipīna farmakokinētiku neietekmē. Savukārt amlodipīns neietekmē atorvastatīna C_{max} , bet atorvastatīna AUC (zemlīknes laukums) amlodipīna klātbūtnē pieaug par 18% (90% $TI_{90\%}$ [109–127%]).

CADUET un citu zāļu mijiedarbība nav pētīta, taču ir pieejami mijiedarbības pētījumi, kas veikti atsevišķi ar amlodipīna un atorvastatīna komponentu. Tālāk iztirzāti šajos pētījumos iegūtie dati.

Ar amlodipīnu saistītā mijiedarbība

Nevēlama kombinācija

Dantrolēns (infūzijas): dzīvniekiem, *i.v.* ievadot verapamilu un dantrolēnu, regulāri novēro fatālus ventrikulāras fibrilācijas gadījumus.

Ekstrapolējot – jāizvairās kombinēt amlodipīnu un dantrolēnu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Piesardzīgi izmantojamas kombinācijas

Baklofēns: pastiprināts hipotensīvais efekts. Jāseko arteriālajam spiedienam un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo hipotensīvā līdzekļa deva.

CYP 3A4 inducētāji (pretkrampju līdzekļi, piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, fosfenitoīns, primidons; rifampicīns): iespējama amlodipīna līmeņa krišanās plazmā sakarā ar aknu metabolisma pastiprināšanos šo inducētāju ietekmē. Jāseko pacienta klīniskajam stāvoklim. Ja nepieciešams, inducētāju lietošanas laikā un pēc to atcelšanas jāpielāgo amlodipīna deva.

Kombinācijas, kurām jāpievērš uzmanība

Alfa-1 blokatori uroloģijā (prazosīns, alfuzosīns, doksazosīns, tamsulozīns, terazosīns): hipotensīvā efekta pastiprināšanās. Smagas ortostatiskas hipotensijas risks.

Amifostīns: hipotensīvā efekta pastiprināšanās, summējoties blakusparādībām.

Imipramīna tipa antidepresanti, neiroleptiskie līdzekļi: hipotensīvā efekta pieaugums un lielāks ortostatiskas hipotensijas risks (aditīvs efekts).

Beta blokatori sirds mazspējas terapijā (bisoprolols, karvedilols, metoprolols): hipotensijas un sirds mazspējas risks pacientiem ar latentu vai nekontrolētu sirds mazspēju (*in vitro* dihidropiridīniem ir negatīvs inotropisks efekts, dažādiem preparātiem atšķirīgas intensitātes, kas var summēties ar beta blokatoru negatīvo inotropisko efektu). Terapija ar beta blokatoru var minimizēt reflektorisko simpātisko reakciju, kas izraisās pārmērīgas hemodinamiskas atbildes reakcijas gadījumā.

Kortikosteroīdi, tetrakosaktīds: pavājināts hipotensīvais efekts (sakarā ar ūdens un nātrija aizturi, ko izraisa kortikosteroīdi).

Citi hipotensīvie līdzekļi: lietojot amlodipīnu vienlaikus ar citiem hipotensīviem līdzekļiem (beta blokatoriem, angiotensīna II blokatoriem, diurētiskiem līdzekļiem, AKE inhibitoriem), var pastiprināties amlodipīna hipotensīvais efekts. Jābūt piesardzīgiem, izvēloties vienlaikus parakstīt trinitrātus, nitrātus vai citus vazodilatatorus.

Sildenafilis: esenciālās hipertensijas pacientiem vienas, 100 mg sildenafilīna devas lietošana nekādi neietekmēja amlodipīna farmakokinētiskos parametrus. Lietojot amlodipīnu un sildenafilīnu līdztekus, abas zāles neatkarīgi viena no otras izraisīja hipotensīvu efektu.

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka cimetidīns, atorvastatīns, alumīnija/magnija sāļi un digoksīns neietekmē amlodipīna farmakokinētiku.

Vienlaikus lietoto zāļu ietekme uz atorvastatīnu

Atorvastatīnu metabolizē citohroms P450 3A4 (CYP3A4) un tas ir transporta proteīnu, piemēram, aknās pārveidojošā transportiera OATP1B1, substrāts. Tādu zāļu, kas ir CYP1A4 inhibitori vai transporta proteīni vienlaikus lietošana var izraisīt paaugstinātu atorvastatīna līmeni plazmā un paaugstinātu miopātijas risku. Paaugstināts risks var būt arī ar citu zāļu vienlaikus lietošanu, kas var izraisīt miopātiju, tādām kā fibrīnskābes atvasinājumi un ezetimībs (skatīt apakšpunktu 4.4).

CYP3A4 inhibitori

Pierādīts, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori var izraisīt ievērojami paaugstinātu atorvastatīna koncentrāciju (skatīt 1. tabulu un specifisku informāciju zemāk). Ja iespējams, jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ciklosporīna, telitromicīna, klaritromicīna, delavirdīna, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itrakonazola, posakonazola un HIV proteāzes inhibitoru, ieskaitot ritonavīru, lopinavīru, atazanavīru, indinavīru, darunavīru u.c.) līdztekus lietošanas. Gadījumos, kad no šo zāļu vienlaikus lietošanas nav iespējams izvairīties, jāapsver zemākas atorvastatīna sākuma devas un zemākas maksimālās devas izvēle, un tiek ieteikta atbilstoša pacientu novērošana (skatīt 1. tabulu).

Mērenas darbības CYP3A4 inhibitori (piemēram, eritromicīns, diltiazems, verapamils un flukonazols) var paaugstināt atorvastatīna koncentrāciju plazmā (skatīt 1. tabulu). Lietojot eritromicīnu kombinācijā ar statīniem, novērots paaugstināts miopātijas attīstīšanās risks. Mijiedarbības pētījumi, kas izvērtētu amiodarona vai verapamila ietekmi uz atorvastatīnu, nav veikti. Ir zināms, ka gan amiodarons, gan verapamils inhibē CYP3A4 aktivitāti un vienlaikus lietošana ar atorvastatīnu var izraisīt paaugstinātu atorvastatīna iedarbību. Tādēļ, lietojot vienlaikus mērenas darbības CYP3A4 inhibitorus, jāizvēlas zemākā maksimālā atorvastatīna deva un tiek ieteikta atbilstoša pacientu klīniskā novērošana. Atbilstoša klīniskā novērošana tiek rekomendēta pēc terapijas uzsākšanas vai sekojošas inhibitora devas pielāgošanas.

CYP3A4 inducētāji

Atorvastatīna un citohroma P450 3A inducētāju (piemēram, efavirenza, rifampicīna, asinszāles preparātu) vienlaikus lietošana var izraisīt mainīgu atorvastatīna koncentrācijas plazmā samazinājumu. Rifampicīna dubultā mijiedarbības mehānisma dēļ (citohroma P450 3A inducēšana un hepatocītu saistīšanas transportiera OATP1B1 inhibīcija), atorvastatīna un rifampicīna vienlaicīga lietošana tiek rekomendēta, jo novēlota atorvastatīna lietošana pēc rifampicīna lietošanas tika saistīta ar ievērojamu atorvastatīna koncentrācijas plazmā samazināšanos. Lai gan rifampicīna ietekme uz atorvastatīna koncentrāciju hepatocītos nav zināma, pacientiem rūpīgi jānovēro zāļu efektivitāte, ja no zāļu vienlaikus lietošanas nav iespējams izvairīties.

Transporta proteīnu inhibitori

Transporta proteīnu inhibitori (piem, ciklosporīns) var paaugstināt sistēmiskā atorvastatīna iedarbību (skatīt 1. tabulu). Aknu saistīšanas transportieru inhibīcijas ietekme uz atorvastatīna koncentrāciju hepatocītos nav zināma. Ja no zāļu vienlaikus lietošanas nav iespējams izvairīties, tiek rekomendēta devas samazināšana un efektivitātes klīniskā novērošana (skatīt 1. tabulu).

Gemfibrozils /fibrīnskābes atvasinājumi

Fibrātu lietošana pati par sevi ir saistīta ar muskuļiem saistītām blakusparādībām, ieskaitot rabdmiolīzi. Šo blakusparādību attīstīšanās risks var būt lielāks, lietojot fibrīnskābes atvasinājumus vienlaikus ar atorvastatīnu. Ja no zāļu vienlaikus lietošanas nav iespējams izvairīties, jālieto zemākā atorvastatīna deva, kas sasniedz terapeitisko mērķi un pacienti rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ezetimibs

Ezetimiba lietošana pati par sevi ir saistīta ar muskuļiem saistītām blakusparādībām, ieskaitot rabdmiolīzi. Tādēļ šo blakusparādību attīstīšanās risks var būt lielāks, lietojot ezetimibu un atorvastatīnu vienlaikus. Šiem pacientiem tiek rekomendēta atbilstoša klīniskā uzraudzība.

Kolestipols

Vienlaikus lietojot kolestipolu un Sortis, atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu līmenis plazmā bija zemāks (apmēram par 25%). Tomēr lipīdu līmeni pazeminošais efekts, kombinējot Sortis ar kolestipolu, bija lielāks nekā tad, ja šīs zāles lietoja monoterapijas veidā.

Fucidīnskābe

Atorvastatīna un fucidīnskābes mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tāpat kā citiem statīniem, pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par ar muskuļiem saistītām blakusparādībām, ieskaitot rabdmiolīzi, lietojot atorvastatīnu un fucidīnskābi vienlaikus. Šīs mijiedarbības mehānisms nav zināms. Pacienti rūpīgi jānovēro, un var būt nepieciešama atorvastatīna terapijas pagaidu pārtraukšana.

Atorvastatīna ietekme uz līdztekus lietotām zālēm

Digoksīns

Kad līdztekus tika lietotas vairākas digoksīna devas un 10 mg atorvastatīna, digoksīna līmenis vienmērīgas koncentrācijas apstākļos plazmā nedaudz palielinājās. Pacienti, kuri lieto digoksīnu, atbilstoši jānovēro.

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi

Sortis vienlaikus lietošana ar perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem paaugstina noretindrona un etinilestradiola līmeni plazmā.

Varfarīns

Klīniskā pētījumā pacientiem, kuri saņēma ilgstošu varfarīna terapiju, 80 mg atorvastatīna dienā lietošana vienlaikus ar varfarīnu izraisīja nelielu protrombīna laika samazināšanos par apmēram 1,7 sekundēm pirmo četru dienu laikā, kas atgriezās normas robežās pēc 15 atorvastatīna lietošanas dienām. Lai gan tikai ļoti retos gadījumos ziņots par klīniski nozīmīgu antikoagulantu mijiedarbību, protrombīna laiks jānosaka pirms atorvastatīna lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuri saņem kumarīnu grupas antikoagulantus, kā arī pietiekami bieži terapijas laikā, lai pārlicinātos, ka nenotiek nozīmīgas protrombīna laika izmaiņas. Tiklīdz ir apstiprinājies stabils protrombīna laiks, tas var tikt uzraudzīts tādos intervālos, kādi parasti tiek rekomendēti kumarīnu grupas antikoagulantu pacientiem. Šī

procedūra ir jāatkārto, ja atorvastatīna deva tiek mainīta vai tā lietošana tiek pārtraukta. Atorvastatīna lietošana netiek saistīta ar asiņošanu vai izmaiņām protrombīna laikā pacientiem, kuri nelieto antikoagulantus.

1. tabula: Vienlaikus lietoto zāļu ietekme uz atorvastatīna farmakokinētiku

Vienlaikus lietotās zāles un dozēšana	Atorvastatin		
	Deva (mg)	AUC ^{&} izmaiņas	Klīniskie ieteikumi [#]
Tipranavīrs 500 mg BID/ Ritonavīrs 200 mg BID, 8 dienas (14. līdz 21.diena)	40 mg 1. dienā, 10 mg 20.dienā	↑ 9,4 reizes	Gadījumos, kad ir nepieciešama vienlaikus lietošana ar atorvastatīnu, nepārsniegt atorvastatīna devu 10 mg dienā. Šiem pacientiem tiek ieteikta klīniskā uzraudzība.
Ciklosporīns 5,2 mg/kg/dienā, stabila deva	10 mg OD 28 dienas	↑ 8,7 reizes	
Lopinavīrs 400 mg BID/ Ritonavīrs 100 mg BID, 14 dienas	20 mg OD 4 dienas	↑ 5,9 reizes	Nav īpašu ieteikumu. CADUET satur 10 mg atorvastatīna.
Klaritromicīns 500 mg BID, 9 dienas	80 mg OD 8 dienas	↑ 4,4 reizes	
Sakvinavīrs 400 mg BID/ Ritonavīrs (300 mg BID no 5. līdz 7.dienai, paaugstināta līdz 400 mg BID 8.dienā), 5.-18. dienai, 30 minūtes pēc atorvastatīna lietošanas	40 mg OD 4 dienas	↑ 3,9 reizes	Nav īpašu ieteikumu. CADUET satur 10 mg atorvastatīna.
Darunavīrs 300 mg BID/ Ritonavīrs 100 mg BID, 9 dienas	10 mg OD 4 dienas	↑ 3,3 reizes	
Itrakonazols 200 mg OD, 4 dienas	40 mg SD	↑ 3,3 reizes	
Fosamprenavīrs 700 mg BID/ Ritonavīrs 100 mg BID, 14 dienas	10 mg OD 4 dienas	↑ 2,5 reizes	
Fosamprenavīrs 1400 mg BID, 14 dienas	10 mg OD 4 dienas	↑ 2,3 reizes	
Nelfinavīrs 1250 mg BID, 14 dienas	10 mg OD 28 dienas	↑ 1,7 reizes	Nav īpašu ieteikumu.
Greipfrūtu sula, 240 ml OD *	40 mg, SD	↑ 37 %	Neiesaka vienlaikus lietot atorvastatīnu un lielu daudzumu greipfrūtu sulas.
Diltiazems 240 mg OD, 28 dienas	40 mg, SD	↑ 51 %	Pēc terapijas uzsākšanas vai sekojošas devas pielāgošanas, šiem pacientiem tiek ieteikta atbilstoša klīniskā uzraudzība.
Eritromicīns 500 mg QID, 7 dienas	10 mg, SD	↑ 33 %	Šiem pacientiem tiek ieteikta klīniskā uzraudzība.
Amlodipīns 10 mg, vienreizēja deva	80 mg, SD	↑ 18 %	Nav īpašu ieteikumu.
Cimetidīns 300 mg QID, 2 nedēļas	10 mg OD 4 nedēļas	↓ mazāk nekā 1 %	Nav īpašu ieteikumu.

Magnija un alumīnija hidroksīdu antacīdā suspensija, 30 ml QID, 2 nedēļas	10 mg OD 4 nedēļas	↓ 35 %	Nav īpašu ieteikumu.
Efavirens 600 mg OD, 14 dienas	10 mg 3 dienas	↓ 41 %	Nav īpašu ieteikumu.
Rifampicīns 600 mg OD, 7 dienas (vienlaikus lietošana)	40 mg SD	↑ 30 %	Ja no vienlaikus lietošanas nav iespējams izvairīties, atorvastatīna vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu ir rekomendēta ar klīnisko uzraudzību.
Rifampicīns 600 mg OD, 5 dienas (dalītas devas)	40 mg SD	↓ 80 %	
Gemfibrozils 600 mg BID, 7 dienas	40 mg SD	↑ 35 %	Šiem pacientiem tiek rekomendēta klīniskā uzraudzība.
Fenofibrāts 160 mg OD, 7 dienas	40 mg SD	↑ 3 %	Šiem pacientiem tiek rekomendēta klīniskā uzraudzība.

& Dati, kas doti kā x-reizes izmaiņas, atspoguļo attiecību starp zāļu vienlaikus lietošanu tikai pret atorvastatīnu (t.i., 1-reizi = izmaiņu nav). Dati, kas doti kā % izmaiņas, atspoguļo % atšķirību attiecībā tikai pret atorvastatīnu (t.i., 0% = nav izmaiņu).

Klīniskam nozīmīgumam skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.5.

* Satur vienu vai vairākus komponentus, kas inhibē CYP3A4 un var paaugstināt līmeni plazmā zālēm, kuras tiek metabolizētas ar CYP3A4. 240 ml glāzes greipfrūtu sulas lietošana arī izraisīja aktīvā ortohidroksi metabolīta AUC samazināšanos par 20,4%. Liela daudzuma greipfrūtu sulas lietošana (vairāk nekā 1,2 l dienā 5 dienas) paaugstināja atorvastatīna AUC 2,5 reizes un aktīvo (atorvastatīns un metabolīti) AUC.

^ Kopējā atorvastatīna ekvivalentā aktivitāte.

Palielinājums parādīts kā “↑”, samazinājums kā “↓”

OD = vienreiz dienā; SD = vienreizēja deva; BID = divreiz dienā; QID = četras reizes dienā

2. tabula: atorvastatīna ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu farmakokinētiku

Atorvastatīns un dozēšana	Vienlaikus lietotās zāles		
	Zāles/Deva (mg)	AUC ^{&} izmaiņas	Klīniskie ieteikumi
80 mg OD 10 dienas	Digoksīns 0.25 mg OD, 20 dienas	↑ 15 %	Pacienti, kuri lieto digoksīnu rūpīgi jānovēro.
40 mg OD 22 dienas	Perorālie kontraceptīvie līdzekļi OD, 2 mēneši - noretindrons 1 mg -etinilestradiols 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Nav specifisku rekomendāciju.
80 mg OD 15 dienas	* Fenazons, 600 mg SD	↑ 3 %	Nav specifisku rekomendāciju.

& Dati, kas doti kā % izmaiņas, atspoguļo % atšķirību tikai pret atorvastatīnu (t.i., 0% = nav izmaiņu)

* Atkārtota atorvastatīna un fenazona vienlaikus lietošana uzrādīja nelielu vai nenosakāmu ietekmi uz fenazona klīrensu.

Palielinājums parādīts kā “↑”, samazinājums kā “↓”

OD = vienreiz dienā; SD = vienreizēja deva

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

CADUET kontrindicēts grūtniecēm un mātēm, kuras baro bērnu ar krūti.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvāā vecumā terapijas laikā jālieto atbilstoša kontracepcijas metode (skatīt apakšpunktu 4.3).

Grūtniecība

Zāļu drošums grūtniecības laikā pagaidām nav pierādīts. Kontrolēti klīniskie pētījumi ar atorvastatīna lietošanu grūtniecēm nav veikti. Saņemti reti ziņojumi par iedzimtām anomālijām pēc HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lietošanas. Pētījumi dzīvniekiem uzrāda zāļu toksisku iedarbību uz vairošanos (skatīt apakšpunktu 5.3).

Mātes ārstēšana ar atorvastatīnu var samazināt augļa mevalonāta līmeni, kas ir holesterīna sintēzes prekursors. Ateroskleroze ir hronisks process, un parasti lipīdu līmeni pazeminošo līdzekļu lietošanas pārtraukšanai grūtniecības laikā ir neliela riska ietekme ilgtermiņā, saistībā ar primāro hiperholesterinēmiju.

Tādēļ CADUET nevajadzētu lietot grūtniecēm, sievietēm, kuras cenšas palikt stāvoklī vai domā, ka varētu būt stāvoklī. Ārstēšana ar CADUET jāpārtrauc grūtniecības laikā vai līdz brīdim, kad tiek apstiprināts, ka sieviete nav stāvoklī (skatīt apakšpunktu 4.3.)

Ja ārstēšanās laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties jāpārtrauc CADUET lietošana.

Zīdīšanas periods

Nav zināms, vai amlodipīns vai atorvastatīns (un tā metabolīti) nonāk mātes pienā. Žurkām atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu līmenis plazmā ir līdzīgs to līmenim pienā (skatīt apakšpunktu 5.3). Ņemot vērā nopietnu blakusparādību rašanās iespēju, sievietēm, kuras lieto CADUET, nevajadzētu barot ar krūti savus bērnus (skatīt apakšpunktu 4.3). Atorvastatīna lietošana ir kontrindicēta bērna zīdīšanas laikā (skatīt apakšpunktu 4.3).

Fertilitāte

Pētījumos dzīvniekiem atorvastatīns neuzrādīja ietekmi uz vīrišķo vai sievišķo fertilitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

CADUET ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav pētīta.

CADUET sastāvā esošais atorvastatīns praktiski neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Tomēr, ņemot vērā CADUET sastāvā esošā amlodipīna farmakodinamiskās īpašības, jāreķinās, ka, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, var rasties reibonis (skatīt apakšpunktu 4.8).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

CADUET lietošanas drošība pārbaudīta dubultmaskētos placebo kontrolētos pētījumos 1092 pacientiem, kuriem vienlaicīgi bija hipertensija un dislipidēmija. Klīniskajos pētījumos CADUET netika konstatētas kādas, tikai šai kombinācijai raksturīgas blakusparādības. Novērotas vienīgi tās blakusparādības, kuras jau bija reģistrētas, lietojot amlodipīnu un/vai atorvastatīnu (lūdzu, skatīt tālāk attiecīgās tabulās).

Kontrolētos klīniskos pētījumos novērots, ka klīnisku blakusparādību vai laboratorisku noviržu dēļ terapiju pārtrauca tikai 5,1% pacientu, kas saņēma amlodipīna un atorvastatīna kombināciju, kamēr placebo grupā – 4,0% pacientu.

Tālāk minētās blakusparādības, kas norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un rašanās biežumam, reģistrētas atsevišķi – vai nu amlodipīna, vai atorvastatīna lietošanas laikā.

Ļoti bieži: $\geq 1/10$, bieži: $\geq 1/100$ un $< 1/10$, retāk: $\geq 1/1000$ un $< 1/100$, reti: $\geq 1/10\,000$ un $< 1/1000$, ļoti reti: $< 1/10\,000$, nav zināmi (nevar ne noteikt, ne arī aprēķināt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA orgānu sistēmu klase	Blakusparādības	Biežums	
		Amlodipīns	Atorvastatīns
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	Nazofaringīts	-	Bieži
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Leikopēnija	Ļoti reti	–
	Trombocitopēnija	Ļoti reti	Reti
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	Alerģiska reakcija	Ļoti reti	Bieži
	Anafilakse	-	Ļoti reti
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Hipoglikēmija	-	Retāk
	Hiperglikēmija	Ļoti reti	Bieži
	Pieņemšanās svarā	Retāk	Retāk
	Krišanās svarā	Retāk	–
	Anoreksija	–	Retāk
<i>Psihiskie traucējumi</i>	Bezmiegs	Retāk	Retāk
	Garastāvokļa maiņas (tai skaitā nemiers)	Retāk	–
	Murgi	-	Retāk
	Depresija	Retāk	Nav zināmi
	Apmulsums	Reti	-
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Miegainība	Bieži	–
	Galvas reibonis	Bieži	Retāk
	Galvassāpes (it īpaši terapijas sākumā)	Bieži	Bieži
	Tremors	Retāk	–
	Hipoestēzija, parestēzija	Retāk	Retāk
	Hipertonija	Ļoti reti	–
	Perifēra neiropātija	Ļoti reti	Reti
	Amnēzija	–	Retāk
	Disgeizija	Retāk	Retāk
	Ekstrapiramidālais sindroms	Nav zināmi	-
<i>Acu bojājumi</i>	Neskaidra redze	-	Retāk
	Redzes traucējumi (ieskaitot diplopiju)	Retāk	Reti
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Džinkstoņa ausīs	Retāk	Retāk
	Dzirdes zudums	-	Ļoti reti
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	Palpitācijas	Retāk	-
	Ģībonis	Retāk	–
	Anginozas sāpes	Reti	–
	Miokarda infarkts	Ļoti reti	–
	Aritmija (ieskaitot bradikardiju, ventrikulāru tahikardiju un atriju fibrilāciju)	Ļoti reti	–
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Pietvīkums	Bieži	–
	Hipotensija	Retāk	–
	Vaskulīts	Ļoti reti	–
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Sāpes rīklē un kaklā	-	Bieži
	Deguna asiņošana	-	Bieži
	Dispnoja	Retāk	–
	Rinīts	Retāk	–

	Klepus	Ļoti reti	–
	Intersticiāla plaušu slimība, īpaši ilgstošas terapijas laikā	-	Nav zināmi
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Smaganu hiperplāzija	Ļoti reti	–
	Slikta dūša	Bieži	Bieži
	Sāpes vēdera augšējā un apakšējā daļā	Bieži	Retāk
	Vemšana	Retāk	Retāk
	Dispepsija	Retāk	Bieži
	Izmaiņas zarnu darbībā (ieskaitot caureju un aizcietējumu)	Retāk	–
	Sausums mutē	Retāk	–
	Disgeizija	Retāk	–
	Caureja, aizcietējums, flatulence	–	Bieži
	Gastrīts	Ļoti reti	
	Pankreatīts	Ļoti reti	Retāk
	Atraugas	-	Retāk
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	Hepatīts	Ļoti reti	Retāk
	Holestāze	-	Reti
	Aknu mazspēja	-	Ļoti reti
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Bullozs dermatīts, tai skaitā multiformā eritēma	Ļoti reti	Reti
	Kvinkes tūska	Ļoti reti	-
	Multiformā eritēma	Ļoti reti	–
	Alopēcija	Retāk	Retāk
	Purpura	Retāk	–
	Ādas krāsas maiņa	Retāk	–
	Nieze	Retāk	Retāk
	Izsitumi	Retāk	Retāk
	Hiperhidroze	Retāk	-
	Eksantēma	Retāk	-
	Nātrene	Ļoti reti	Retāk
	Angioneirotiskā tūska	Ļoti reti	Reti
	Eksfoliatīvs dermatīts	Ļoti reti	-
	Fotosensitivitāte	Ļoti reti	-
	Stīvensa-Džonsona sindroms	Ļoti reti	Reti
	Toksiska epidermāla nekrolīze	–	Reti
<i>Skeleta –muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Pietūkums locītavās (ieskaitot potīšu tūska)	Bieži	Bieži
	Artralģija, mialģija (skatīt apakšpunktu 4.4)	Retāk	Bieži
	Krampji muskuļos, muskuļu spazmas	Retāk	Bieži
	Muguras sāpes	Retāk	Bieži
	Sāpes skauņa rajonā	-	Retāk
	Sāpes ekstremitātēs	-	Bieži
	Muskuļu vājums	-	Retāk
	Miozīts (skatīt apakšpunktu 4.4)	–	Reti
	Rabdomiolīze, miopātija (skatīt apakšpunktu 4.4)	–	Reti
	Tendinopātija, dažreiz komplikācijas ar ruptūru	–	Reti
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	Mikcijas traucējumi, niktūrija, biežāka urinācija	Retāk	–

<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	Impotence	Retāk	Retāk
	Ginekomastija	Retāk	Ļoti reti
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Tūska, perifēra tūska	Bieži	Retāk
	Nogurums	Bieži	Retāk
	Sāpes krūtīs	Retāk	Retāk
	Astēnija	Retāk	Retāk
	Sāpes	Retāk	—
	Savārgums	Retāk	Retāk
	Drudzis	-	Retāk
<i>Izmeklējumi</i>	Aknu enzīmu ALAT, AsAT līmeņa pieaugums (parasti atbilstoši holestāzei)	Ļoti reti	Bieži
	Paaugstināts KK līmenis asinīs (skatīt apakšpunktu 4.4)	—	Bieži
	Leikocīti urīnā	-	Retāk

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par CADUET pārdozēšanas gadījumiem cilvēkam.

Amlodipīns

Par amlodipīna apzinātu pārdozēšanu ir maz datu. Ievērojama pārdozēšana var izraisīt plašu perifēru vazodilatāciju, kam seko izteikta un, jādoma, ilgstoša sistēmiska hipotensija. Ikvienā situācijā, kad amlodipīna pārdozēšanas dēļ iestājusies hipotensija, nepieciešama monitorēšana kardioloģiskās intensīvās terapijas nodaļā. Asinsvadu tonusa atjaunošanai un asins spiediena normalizēšanai var ievadīt vazokonstriktīvu līdzekli. Ar dialīzi amlodipīnu nevar izvadīt.

Atorvastatīns

Atorvastatīna pārdozēšanas gadījumā specifiskas terapijas nav. Ja notikusi pārdozēšana, pacients jāārstē simptomātiski un, ja nepieciešams, jānodrošina atbilstoši atbalsta pasākumi. Jāveic aknu darbības testi un jāseko KK līmenim serumā. Tā kā atorvastatīns intensīvi saistās ar plazmas olbaltumvielām, nav sagaidāms, ka hemodialīze būtiski paātrinās atorvastatīna klīrensu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: HMG CoA reduktāzes inhibitori, citas kombinācijas (atorvastatīns un amlodipīns), ATĶ kods: C10BX03

CADUET piemīt divējādi darbības mehānismi: amlodipīns darbojas kā dihidropiridīna kalcija antagonists (kalcija jonu antagonists jeb lēno kanālu blokators) un atorvastatīns ir HMG CoA reduktāzes inhibitors. CADUET sastāvā esošais amlodipīns kavē kalcija jonu iekļūšanu asinsvadu un sirds muskulatūras šūnās. CADUET komponents atorvastatīns ir selektīvs, konkurējošs HMG CoA reduktāzes inhibitors; HMG CoA reduktāze ir enzīms, kas pārvērš 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzīmu A mevalonātā, kurš ir sterolu, tostarp holesterīna priekštecis.

Novērots, ka amlodipīna ietekme uz sistolisko spiedienu tad, ja tas lietots CADUET formā, neatšķiras no ietekmes, kāda novērota, lietojot amlodipīnu vienu pašu.

Līdzīgā veidā neatšķiras atorvastatīna efekts uz ZBL-C, lietojot to CADUET formā vai atsevišķi.

Anglo-skandināvu pētījums par kardiāliem galaiznākumiem (ASCOT) ir randomizēts, 2 x 2 faktoriāls pētījums, kurā 19 257 pacientiem salīdzināti divi hipotensīvās terapijas režīmi

(asinsspiediena pazemināšanas atzars – ASCOT-BPLA) un 10 305 pacientiem – 10 mg atorvastatīna papildu terapijas efekts salīdzinājumā ar placebo (lipīdu pazemināšanas atzars – ASCOT-LLA), novērtējot to ietekmi uz fatāliem un nefatāliem koronāriem notikumiem.

Atorvastatīna ietekme uz fatāliem un nefatāliem koronāriem notikumiem randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (ASCOT-LLA) vērtēta 10 305 hipertensīviem pacientiem vecumā no 40–79 gadiem bez miokarda infarkta vai stenokardijas terapijas anamnēzē, kuriem kopējā holesterīna (KH) līmenis $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Visiem pacientiem bija ne mazāk kā 3 no šādiem, iepriekš definētiem riska faktoriem: vīrieša dzimums, vecums (≥ 55 gadi), smēķēšana, diabēts, agrīna KVS pirmās pakāpes radniekam, KH:ABL ≥ 6 , perifēro asinsvadu slimība, kreisā kambara hipertrofija, pārciests cerebrovaskulārs notikums, specifiska EKG patoloģija, proteinūrija/albuminūrija.

Pacienti saņēma hipotensīvās terapijas kombināciju, kurai pamatā bija vai nu amlodipīns (5–10 mg) vai atenolols (50–100 mg). Lai panāktu izteiktāku asinsspiediena (AS) pazeminājumu un sasniegtu mērķa AS ($<140/90$ mmHg pacientiem bez diabēta, $<130/80$ mmHg diabēta pacientiem), amlodipīna grupas pacientiem terapijā varēja pievienot perindoprilu (4–8 mg), bet atenolola grupas pacientiem – kālija bendroflumetiazīdu (1,25–2,5 mg). Par trešās kārtas līdzekli abās grupās varēja izvēlēties doksazosīnu GITS (4–8 mg). Atorvastatīna grupā bija 5168 pacienti (2584 saņēma amlodipīnu un 2584 – atenololu), placebo grupā bija 5137 pacienti (2554 saņēma amlodipīnu un 2583 – atenololu).

Amlodipīna kombinācija ar atorvastatīnu ievērojami samazina kopējā rādītāja, fatālas KVS un nefatāla MI, risku, proti, par:

- 53% (95% ticamības intervālā no 31% līdz 68%; $p<0,0001$) salīdzinājumā ar amlodipīnu + placebo,
- 39% (95% ticamības intervālā no 8% līdz 59%; $p<0,016$) salīdzinājumā ar atenololu + atorvastatīnu.

Asinsspiediens būtiski pazeminājās abās terapijas grupās, taču pazeminājums bija ievērojami lielāks grupā, kas saņēma amlodipīnu kopā ar atorvastatīnu, nekā grupā, kas lietoja atenololu un atorvastatīnu ($-26,5/-15,6$ mmHg un $-24,7/-13,6$ mmHg, attiecīgi). P vērtība atšķirībām starp grupām ir 0,0036 (sistoliskajam AS) un $<0,0001$ (diastoliskajam AS).

Hipotensīvā un hipolipidēmiskā terapija infarkta novēršanai (pētījums ALLHAT):

Randomizēts dubultmaskēts pētījums ar nosaukumu „Antihipertensīvās un lipīdu pazeminošās terapijas pētījums koronāro notikumu novēršanai” (pētījums ALLHAT) veikts nolūkā salīdzināt amlodipīnu vai lizinoprilu ar hlortalidonu, kā pirmās kārtas terapiju pacientiem ar vieglu vai mērenu hipertensiju.

Kopumā 33 357 hipertensijas pacientu 55 gadu vecumā vai vecāki, tika randomizēti un novēroti vidēji 4,9 gadus. Katram pacientam bija vismaz vēl viens no KVS riska faktoriem, proti: pārciests miokarda infarkts vai insults (>6 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā) vai dokumentēta cita aterosklerotiska KVS (kopumā 51,5%), 2.tipa diabēts (36,1%), ABL-H < 35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogrāfiski vai ehokardiogrāfiski diagnosticēta kreisā kambara hipertrofija (20,9%) vai smēķēšana (21,9%).

Galvenais kritērijs bija komplekss rādītājs – fatālas KVS un nefatālu miokarda infarktu gadījumu summa. Amlodipīna grupā šādu rezultātu sasniedza 11,3%, bet hlortalidona grupā 11,5% pacientu (RR 0,98; 95% TI [0,90–1,07] $p=0,65$).

Pēc sekundāriem rādītājiem:

- jebkāda cēloņa izraisītā mirstība hlortalidona grupā bija 17,3% un amlodipīna grupā 16,8% (amlodipīns *versus* hlortalidons RR 0,96; 95% TI [0,89–1,02] $p=0,20$);
- sirds mazspējas biežums (viens no kombinētā kardiovaskulārā rādītāja komponentiem) amlodipīna grupā bija ievērojami augstāks nekā hlortalidona grupā (10,2% *vs* 7,7%; RR 1,38; 95% TI [1,25–1,52] $p<0,001$).

Pētījums neuzrādīja jebkura medikamenta pārākumu pret primārā galapunkta mērķu sasniegšanu, rezultātu analīze *a posteriori* uzrādīja, ka amlodipīns primārā galapunktā samazina fatālas KVS un nefatālu miokarda infarktu gadījumu skaitu un sekundārā galapunktā samazina jebkāda cēloņa izraisītu mirstību līdzīgi kā hlortalidons.

Pētījumā “Insulta novēršana ar holesterīna līmeņa agresīvu pazemināšanu” (SPARCL) novērtēts 80mg atorvastatīna vai placebo efekts 4731 pacientam bez koronārās sirds slimības anamnēzē, kuri pēdējo 6 mēnešu laikā pārcietuši insultu vai pārejošu išēmisku lēkmi (TIL). 60% no viņiem bija vīrieši, pacienti bija vecumā no 21–92 gadiem (vidējais vecums – 63 gadi), un ZBL līmenis pētījuma sākumā vidēji bija 133mg/dl (3,4mmol/l). Vidējais ZBL-C, saņemot atorvastatīnu, bija 73mg/dl (1,9mmol/l), bet lietojot placebo – 129mg/dl (3,3mmol/l). Vidējais novērošanas laiks bija 4,9 gadi.

80 mg atorvastatīna, salīdzinot ar placebo, samazināja primārā galarezultāta – fatāla vai nefatāla insulta – risku par 15% (riska attiecība 0,85; 95% ticamības intervāls, 0,72–1,00; $p=0,05$ vai 0,84; 95% TI, 0,71–0,99; $p=0,03$ pēc pielāgošanas sākumstāvokļa faktoriem). Kopējā mirstība atorvastatīna grupā bija 9,1% (216/2365), bet placebo grupā – 8,9% (211/2366).

Post hoc analīzē konstatēts, ka 80mg atorvastatīna, salīdzinot ar placebo, samazina išēmiskā insulta biežumu (218/2365, 9,2% vs 274/2366, 11,6%; $p=0,01$) un palielina hemorāģiskā insulta biežumu (55/2365, 2,3% vs 33/2366, 1,4%; $p=0,02$).

- Hemorāģiskā insulta risks bija lielāks pacientiem, kas pirms pētījuma bija pārcietuši hemorāģisku insultu (7/45 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 2/48 placebo grupā; RA 4,06; 95% TI, 0,84–19,57), bet išēmiskā insulta risks abās grupās bija praktiski vienāds (3/45 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 2/48 placebo grupā; RA 1,64; 95% TI, 0,27–9,82).
- Hemorāģiskā insulta risks bija lielāks pacientiem, kas pirms pētījuma bija pārcietuši lakunāru infarktu (20/708 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 4/701 placebo grupā; RA 4,99; 95% TI, 1,71–14,61), vienlaikus šiem pacientiem bija mazāks išēmiskā insulta risks (79/708 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 102/701 placebo grupā; RA 0,76; 95% TI, 0,57–1,02). Iespējams, ka lakunāru infarktu pārcietušiem pacientiem, kas ārstējas ar 80 mg atorvastatīna dienā, insulta neto risks ir paaugstināts.

Pacientu apakšgrupā ar agrāk pārciestu hemorāģisko insultu kopējā mirstība atorvastatīna grupā bija 15,6% (7/45), bet placebo grupā – 10,4% (5/48). Pacientu apakšgrupā ar agrāk pārciestu lakunāru infarktu kopējā mirstība atorvastatīna grupā bija 10,9% (77/708), bet placebo grupā – 9,1% (64/701).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

CADUET dati

Pēc iekšķīgas lietošanas skaidri novērojami divi koncentrācijas maksimumi plazmā. Pirmais maksimums, ko novēro pēc 1–2 stundām, saistāms ar atorvastatīnu, bet otro maksimumu pēc 6–12 stundām dod amlodipīns. Amlodipīna un atorvastatīna absorbcijas ātrums un apjoms CADUET gadījumā (biopieejamība) būtiski neatšķiras no amlodipīna un atorvastatīna biopieejamības, ieņemot tos kā atsevišķas tabletes.

Lietojot CADUET kopā ar ēdienu, tā sastāvā ietilpstošā amlodipīna biopieejamība nemainās. CADUET sastāvā esošā atorvastatīna absorbcijas ātrums un apjoms uztura klātbūtnē, vērtējot pēc C_{max} un AUC, samazinās attiecīgi par 32% un 11%, taču līdzīgs koncentrācijas kritums plazmā novērots, kopā ar uzturu ieņemot tikai atorvastatīnu, pie tam nemazinoties ZBL-H pazeminošam efektam (sk. tālāk).

Amlodipīna dati

Absorbēcija: pēc amlodipīna terapeitisku devu lietošanas iekšķīgi maksimālo līmeni plazmā tas sasniedz 6–12 stundas pēc devas lietošanas. Amlodipīna absolūtā biopieejamība ir 64–80% robežās. Izplatības tilpums ir aptuveni 21 l/kg. Uztura uzņemšana amlodipīna biopieejamību neietekmē.

Izplatība organismā: amlodipīna izpētē *in vitro* konstatēts, ka hipertensīviem pacientiem ap 97,5% cirkulācijā esošā preparāta atrodas ar plazmas proteīniem saistītā formā.

Biotransformācija: amlodipīns aknās tiek ekstensīvi (ap 90%) metabolizēts līdz neaktīviem metabolītiem.

Ekskrēcija: amlodipīna eliminācija no plazmas notiek divās fāzēs, un tā pilnīgas eliminācijas pusperiods ir ap 30–50 stundām. Stabils līmenis plazmā tiek sasniegts pēc 7–8 terapijas dienām. 10% nepārveidotā amlodipīna un 60% no amlodipīna metabolītiem izdalās ar urīnu.

Atorvastatīna dati

Absorbēcija: atorvastatīns strauji uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot pēc 1–2 stundām. Absorbētais apjoms palielinās proporcionāli atorvastatīna devai. Atorvastatīna (pamatsavienojuma) absolūtā biopieejamība ir ap 14% un HMG CoA reduktāzi inhibējošās aktivitātes sistēmiskā pieejamība – ap 30%. Zemā sistēmiskā pieejamība tiek skaidrota ar presistēmisku klīrensu kuņģa-zarnu trakta gļotādā un/vai pirmā loka metabolismu aknās. Kaut arī uztura klātbūtnē samazinās preparāta absorbējamības ātrums un apjoms, proti, C_{max} par 25% un AUC par 9%, tomēr ZBL-H pazeminošais efekts pēc ieņemšanas tukšā dūšā vai kopā ar uzturu ir vienāds. Ja atorvastatīnu ieņem vakarā, tad tā koncentrācija plazmā ir zemāka (C_{max} un AUC par aptuveni 30%) nekā pēc ieņemšanas no rīta. Taču ZBL-H plazmā samazinās vienādi, t.i., neatkarīgi no ieņemšanas laika.

Izplatība organismā: vidējais atorvastatīna izplatības tilpums ir ap 381 litru. Ar plazmas proteīniem saistās $\geq 95\%$ atorvastatīna.

Metabolisms: atorvastatīns tiek intensīvi metabolizēts līdz ortohidroksilētiem un parahidroksilētiem derivātiem, kā arī dažādiem beta oksidācijas produktiem. *In vitro* HMG CoA reduktāzi inhibējošā aktivitāte ortohidroksilētiem un parahidroksilētiem metabolītiem ir tāda pati kā atorvastatīnam. Ap 70% no cirkulējošās, HMG CoA reduktāzi inhibējošās aktivitātes saista ar aktīvajiem metabolītiem.

Ekskrēcija: atorvastatīns un tā metabolīti pēc hepatiskas un/vai ekstrahepatiskas metabolizēšanas izdalās galvenokārt ar žulti. Tomēr nozīmīga enterohepatiska recirkulācija nenotiek. Atorvastatīna vidējais eliminācijas pusperiods no plazmas cilvēkam ir ap 14 stundām, bet HMG CoA reduktāzi inhibējošās aktivitātes pusperiods ir ap 20–30 stundām, jo tās realizācijā piedalās aktīvie metabolīti. Urīnā atrodami mazāk nekā 2% no iekšķīgi lietotas atorvastatīna devas.

Amlodipīna un atorvastatīna dati īpašās pacientu populācijās

Gados vecāki cilvēki: laiks, kādā amlodipīns sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā, gados vecākiem cilvēkiem un gados jauniem cilvēkiem ir vienāds. Gados vecākiem cilvēkiem amlodipīna klīrensam ir tendence samazināties, rezultātā pieaugot AUC un eliminācijas pusperiodam. AUC un eliminācijas pusperioda pieaugums sastrēguma sirds mazspējas pacientiem bija atbilstošs šīs grupas pacientu vecumam.

Atorvastatīna koncentrācija plazmā veseliem gados vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadu vecumā) ir augstāka (C_{max} par aptuveni 40% un AUC – par 30%) nekā gados jauniem pieaugušiem. Pēc klīniskajiem datiem, jebkura no atorvastatīna devām gados vecākiem cilvēkiem pazemina ZBL daudzumu vairāk nekā tā pati deva gados jaunākiem cilvēkiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Bērni: farmakokinētikas dati bērniem nav pieejami.

Dzimums: atorvastatīna koncentrācija sievietēm atšķiras no koncentrācijas vīriešiem (sievietēm ir aptuveni par 20% augstāks $C_{\max}$ un par 10% mazāks AUC). Šai atšķirībai nebija klīniskas nozīmes, jo tā neradīja nekādas klīniski būtiskas lipīdu līmeņa atšķirības vīriešiem un sievietēm.

Nieru mazspēja: nieru mazspēja būtiski neietekmē amlodipīna farmakokinētiku. Amlodipīns nav dializējams. Tādēļ pacientiem ar nieru mazspēju var ordinēt amlodipīna parasto sākumdevu.

Pēc atorvastatīna klīniskās izpētes datiem, nieru slimība nemaina atorvastatīna ietekmi uz ZBL-H līmeni, tādēļ pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana.

Aknu mazspēja: pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kas saistās ar AUC pieaugumu par aptuveni 40–60%. Mērenas vai smagas pakāpes aknu mazspēja nemaina pacientu reakciju uz atorvastatīnu, taču tā ievērojami palielina ekspozīciju zālīdzeklim. Pacientiem ar hronisku, alkoholisma izraisītu aknu slimību (B klase pēc *Child-Pugh*) atorvastatīna koncentrācija plazmā ir izteikti paaugstināta ($C_{\max}$ – aptuveni 16 reizes un AUC – aptuveni 11 reizes).

***SLOC1B1* polimorfisms:** Visu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieskaitot atorvastatīna, pārveidošanā aknās iesaistīts OATP1B1 transportieris. Pacientiem ar *SLOC1B1* polimorfismu ir paaugstināts atorvastatīna iedarbības risks, kas var izraisīt paaugstinātu rabdomiolīzes attīstīšanās risku (skatīt apakšpunktu 4.4). Polimorfisms gēnu šifrējuma OATP1B1 (*SLCO1B1* c.521CC) ir saistīts ar 2,4 reizes lielāku atorvastatīna iedarbību (AUC), nekā indivīdiem bez genotipa veida (c.521TT). Šiem pacientiem ir iespējama ģenētiski bojāta atorvastatīna pārveidošana aknās. Iespējamais iedarbības rezultāts nav zināms.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ar fiksēto amlodipīna un atorvastatīna kombināciju nav veikti neklīniski pētījumi. Amlodipīna standartpētījumos iegūtie preklīniskie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti vai iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Amlodipīna pētījumos par toksisku ietekmi uz reproduktivitāti žurkām novēroja ilgstošāku atnešanos un augstāku perinatālo mirstību.

Atorvastatīns žurkām nebija genotoksisks (*in vitro* un *in vivo*) vai kancerogēns. 2 gadus ilgā pētījumā ar pelēm novērots, ka maksimālā lietotā deva, kas, rēķinot pēc $AUC_{(0-24)}$, dzīvniekiem radīja 6–16 reizes lielāku sistēmisko ekspozīciju nekā maksimālā ieteicamā deva cilvēkam, izraisa hepatocelulārās adenomas biežuma pieaugumu tēviņiem un hepatocelulārās karcinomas biežuma pieaugumu mātītēm. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda, ka HMG-CoA reduktāzes inhibitori var ietekmēt embriju vai augļu attīstību. Žurku mātītēm lietojot atorvastatīnu devā virs 20 mg/kg/dienā (klīniski sistēmiska ekspozīcija) žurku mazuļu attīstība bija aizkavēta un pēcdzemdību dzīvotspēja samazināta. Atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija žurku mātīšu pienā bija aptuveni vienāda kā plazmā. Atorvastatīns, ievadīts līdz 175 mg/kg/dienā tēviņiem un līdz 225 mg/kg/dienā mātītēm, auglīgumu neietekmēja un nebija teratogēns.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

CADUET sastāvā ietilpst šādas palīgvielas:

Tabletes kodolā:

- kalcija karbonāts
- nātrija kroskarmeloze
- mikrokristāliskā celuloze
- preželatinizēta kukurūzas ciete
- polisorbāts 80

hiproloze
koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
magnija stearāts

Apvalkā: krāsviela *Opadry II Blue* 85F10919 (sastāvs: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), indigokarmīna alumīnija laka (E132), makrogols 3000 un talks).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 vai 200 apvalkotās tabletes blisteros (poliamīds/alumīnijs/PVH).

30 vai 90 apvalkotās tabletes pudelītēs (ABPE) ar bērnam neatveramu vāciņu, kas satur desikantu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par iznīcināšanu

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija.

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

06-0021

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

02.02.2006/ 26.11.2010.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2012. gada janvāris.