

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Caduet® 10mg/5mg film tablete
Caduet® 10mg/10mg film tablete

INN: atorvastatin, amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta 10mg/5mg sadrži: 10 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijum, trihidrata) i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Jedna film tableta 10mg/10mg sadrži: 10 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijum, trihidrata) i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Caduet, film tablete 10mg/5mg su bele, ovalne, filmom obložene tablete sa utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "CDT" i "051" na drugoj strani.

Caduet, film tablete 10mg/10mg su plave, ovalne, filmom obložene tablete sa utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "CDT" i "101" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Caduet je indikovano za prevenciju kardiovaskularnih događaja kod hipertenzivnih pacijenata sa tri istovremena kardiovaskularna faktora rizika, sa normalnim do blago povećanim vrednostima holesterola, bez klinički dokazane koronarne srčane bolesti gde se kombinovana primena amlodipina i male doze atorvastatina smatra pogodnom i u saglasnosti sa važećim vodičem za lečenje (videti odeljak 5.1).

Caduet treba koristiti kada je odgovor na dijetu i druge nefarmakološke mere neadekvatan.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Caduet se primenjuje oralno.

Uobičajena početna doza je 10 mg/5 mg jednom dnevno.

Ako se utvrdi da je potrebna bolja kontrola krvnog pritiska, može se primeniti doza od 10 mg/10 mg jednom dnevno.

Lek se može uzeti u bilo koje vreme tokom dana, sa ili bez hrane.

Caduet se može koristiti sam ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lekovima, ali ga ne treba uzimati sa drugim blokatorom kalcijumovih kanala, ili drugim statinom.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno podešavanje doze (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Caduet je kontraindikovan kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Caduet kod dece i adolescenata nisu utvrđeni. Zbog toga se ne preporučuje primena leka Caduet u ovim populacijama.

Stariji pacijenti

Nije potrebno podešavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Upotreba leka Caduet istovremeno sa drugim lekovima

Ako je neophodna istovremena primena atorvastatina sa ciklosporinom, u tom slučaju doza atorvastatina ne bi trebalo da bude veća od 10 mg (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Caduet je kontraindikovan kod pacijenata:

- koji imaju preosetljivost na dihidropiridine*, aktivne supstance amlodipin i atorvastatin ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- koji imaju aktivno oboljenje jetre ili neobjašnjivo perzistentno povećanje serumskih transaminaza koje je tri puta veće od gornje granice normalnih vrednosti
- tokom trudnoće i dojenja, kao i kod žena u generativnom dobu, koje ne preduzimaju adekvatne mere kontracepcije (videti odeljak 4.6)
- u kombinaciji sa itraconazolom, ketokonazolom, telitromicinom (videti odeljak 4.5)
- koji imaju tešku hipotenziju
- koji imaju šok (uključujući kardiogeni šok)
- koji imaju opstrukciju izlaznog trakta leve komore (npr. aortna stenoza visokog stepena)
- koji imaju hemodinamski nestabilnu srčanu insuficijenciju nakon akutnog infarkta miokarda.

*amlodipin je dihidropiridinski blokator kalcijumovih kanala.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Srčana insuficijencija

Pacijente sa srčanom insuficijencijom treba lečiti sa oprezom. U dugotrajnoj, placebo-kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klase III i IV) zabeležena je veća incidencija pojave edema pluća u grupi koja je primala amlodipin u odnosu na placebo (videti odeljak 5.1). Blokatore kalcijumovih kanala, uključujući amlodipin, treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom zbog mogućeg povećanja rizika od budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

Dejstvo na jetru

Pre početka terapije treba uraditi funkcionalne testove jetre, posle toga periodično. Testove uraditi i kod pacijenata kod kojih se pojavi bilo koji znak ili simptom koji ukazuje na oštećenje jetre. U slučaju povećanja nivoa transaminaza kontrole treba raditi do normalizacije promenjenih vrednosti.

Ukoliko se vrednosti ALT i AST tri puta veće od gornje granice normalnih vrednosti trajno održavaju, lečenje treba prekinuti.

Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo i vrednosti PIK su povećane kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, i za ove pacijente nisu ustanovljene preporuke za doziranje.

Zbog atorvastatina, Caduet treba upotrebljavati sa oprezom kod pacijenata koji konzumiraju veće količine alkohola, kod pacijenata sa oštećenjem jetre i/ili oboljenjima jetre u istoriji bolesti.

Dejstvo na skeletne mišiće

Kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze i atorvastatin može delovati na skeletne mišiće i izazvati mialgiju, miozitis i miopatiju koja retko može progredirati do rabdomiolize, koju karakteriše značajno povećanje vrednosti kreatin kinaze (CK) (> 10 puta veće od gornje granice normalnih vrednosti), mioglobinemija i mioglobinurija, što može dovesti do insuficijencije bubrega i može biti fatalno u retkim slučajevima.

Redovna kontrola vrednosti CK ili drugih mišićnih enzima se ne preporučuje kod asimptomatskih pacijenata koji uzimaju statine. Međutim, kontrola CK se preporučuje pre početka primene bilo kog statina kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za rabdomiolizu i kod onih sa mišićnim simptomima sve dok primaju statine (videti dalje).

Postoje veoma retki izveštaji o pojavi imunski posredovane nekrotizirajuće miopatije (engl. *immune-mediated necrotizing myopathy* - IMNM) tokom ili nakon terapije nekim statinima. Kliničke karakteristike imunski posredovane nekrotizirajuće miopatije su perzistentna slabost proksimalnih mišića i povećane vrednosti kreatin kinaze u serumu, koje se odražavaju i posle prekida terapije statinima.

Pre terapije

Caduet treba propisivati sa oprezom kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za rabdomiolizu. Vrednosti kreatin kinaze (CK) treba kontrolisati pre početka terapije statinima u sledećim situacijama:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotireoidizam
- lična ili porodična anamneza o naslednim mišićnim poremećajima
- raniji anamnestički podaci o toksičnim dejstvima statina ili fibrata
- podaci o prethodnom oboljenju jetre i/ili konzumiranju većih količina alkohola
- kod starijih osoba (preko 70 godina), neophodno je razmotriti potrebu za određivanjem CK, s obzirom na prisustvo drugih predisponirajućih faktora za pojavu rabdomiolize
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije atorvastatina u plazmi, kao što su interakcije (videti odeljak 4.5) i primena kod posebnih populacija uključujući genetske subpopulacije (videti odeljak 5.2).

U ovakvim situacijama treba proceniti odnos rizika i moguće koristi primene terapije. Preporučuje se regularna klinička kontrola.

Ako je bazalna vrednost CK značajno povećana (> 5 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti), terapiju ne treba započinjati.

Merenje kreatin kinaze

Kreatin kinazu (CK) ne treba meriti nakon napornog opterećenja ili u prisustvu bilo kog verovatnog alternativnog uzroka povećanja CK, pošto ovo otežava interpretaciju vrednosti. Ako je bazalna vrednost CK značajno povećana (> od 5 puta u odnosu na gornju granicu normalne vrednosti), vrednosti treba sistematično meriti tokom 5-7 sledećih dana da bi se rezultati potvrdili.

Za vreme terapije

- pacijent mora biti upućen da odmah prijavi neobjašnjive mišićne bolove, mišićne grčeve ili slabost mišića, posebno ako su praćeni groznicom i opštom malaksalošću.
- ako se ovakvi simptomi jave dok pacijent prima lek Caduet, treba izmeriti vrednost CK. Ukoliko se nađe značajno povećana vrednost (> od 5 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti), terapiju treba prekinuti.

- ako su mišićni simptomi ozbiljni i izazivaju neprijatnost tokom dana, čak i ako je vrednost CK povećana 5 puta ili manje u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti, treba razmotriti prekid terapije.
- ako se simptomi povuku i vrednost CK normalizuje, tada se može razmotriti ponovo uvođenje leka Caduet u najmanjoj dozi uz strogu kontrolu.
- lek Caduet treba ukinuti ako se pojavi klinički značajno povećanje CK (> 10 x gornje granice normalnih vrednosti), kao i u slučaju da se ustanovi rabdomioliza ili se na nju sumnja.

Nije zabeležen uticaj amlodipina na rezultate laboratorijskih parametara.

Istovremena terapija drugim lekovima

Kao i sa drugim lekovima iz grupe statina, rizik od rabdomiolize se povećava kada se Caduet primeni istovremeno sa određenim lekovima koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi kao što su: snažni inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol i inhibitori HIV-proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir idr.). Rizik od miopatije može biti povećan kod istovremene upotrebe gemfibrozila i drugih derivata fibrinske kiseline, boceprevira, eritromicina, niacina, ezetimiba, kolhicina, telaprevira ili tipranavir/ritonavir kombinacije. Ukoliko je moguće, treba razmotriti primenu alternativne terapije.

U slučajevima da je istovremena primena leka Caduet sa ovim lekovima neophodna, treba pažljivo proceniti potencijalnu korist i rizik od istovremene terapije i obezbediti odgovarajući klinički nadzor ovih pacijenata (videti odeljak 4.5).

Lek Caduet se ne sme istovremeno primenjivati sa formulacijama fusidinske kiseline sa sistemskim dejstvom, kao ni 7 dana nakon obustave terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih se smatra da je sistemska upotreba fusidinske kiseline neophodna, potrebno je obustaviti primenu statina tokom trajanja lečenja fusidinskom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i slučajeve sa fatalnim ishodom) kod pacijenata koji u kombinaciji primaju fusidinsku kiselinu i statine (videti odeljak 4.5). Ukoliko se kod pacijenata ispolje simptomi mišićne slabosti, bola ili osetljivosti, treba ih savetovati da odmah potraže medicinsku pomoć.

Primena statina se može ponovo uvesti sedam dana nakon poslednje doze fusidinske kiseline.

U izuzetnim okolnostima, kada je neophodna produžena sistemska primena fusidinske kiseline, npr. za lečenje ozbiljnih infekcija, potreba za istovremenom primenom leka Caduet i fusidinske kiseline se treba razmatrati od slučaja do slučaja uz stalno nadgledanje od strane lekara.

Prevenција moždanog udara primenom agresivne terapije za sniženje holesterola (engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL*)

Post hoc analiza podtipova moždanog udara kod ispitanika bez koronarne bolesti srca, koji su nedavno imali moždani udar ili prolazni ishemijski napad, i koji su započeli terapiju atorvastatinom 80 mg, otkrila je veću učestalost hemoragijskih udara kod grupe koja je primala atorvastatin 80 mg u odnosu na placebo. Povećan rizik je posebno primećen kod pacijenata sa hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom na početku studije. Za pacijente sa prethodnim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom, odnos između rizika i koristi primene atorvastatina 80 mg nije sa sigurnošću utvrđen, pa potencijalni rizik od hemoragijskog moždanog udara treba pažljivo razmotriti pre početka terapije (videti odeljak 5.1).

Intersticijska bolest pluća

Retki slučajevi intersticijske bolesti pluća prijavljeni su kod primene nekih statina, naročito tokom dugotrajne terapije (videti odeljak 4.8). Simptomi uključuju dispneju, neproduktivan kašalj i poremećaj opšteg zdravstvenog stanja (umor, gubitak telesne mase i povišenu telesnu temperaturu). Ukoliko se kod pacijenta posumnja na razvoj intersticijske bolesti pluća, terapiju statinima treba odmah prekinuti.

Dijabetes melitus

Postoje dokazi koji ukazuju da statini kao grupa lekova povećavaju koncentraciju glukoze kod nekih pacijenata koji imaju veliki rizik od razvoja dijabetesa, što može dovesti do vrednosti hiperglikemije koja zahteva odgovarajuće lečenje. U odnosu na činjenicu da statini smanjuju vaskularni rizik, procenjeno je da to ne treba da bude razlog za prekid terapije. Kod pacijenata sa rizikom (glukoza našte 5,6 – 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², povećane vrednosti triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički status i biohemijske parametre u skladu sa nacionalnim vodičima.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije koje se odnose na kombinaciju aktivnih supstanci leka

Podaci iz studije lek-lek interakcije koje su uključile 10 mg amlodipina i 80 mg atorvastatina kod zdravih osoba, pokazuju da farmakokinetika amlodipina nije izmenjena kada se lekovi daju istovremeno. Utvrđeno je da amlodipin ne utiče na C_{max} atorvastatina, ali je PIK vrednost atorvastatina bila povećana za 18% (IC_{90%} [109-127%]) u prisustvu amlodipina.

Nisu sprovedene studije interakcije leka Caduet i drugih lekova, pošto su urađene studije pojedinačno sa amlodipinom i atorvastatinom kao što je opisano u nastavku:

Interakcije koje se odnose na amlodipin

Kombinacija koja se ne preporučuje

Dantrolen (infuzija)

Nakon primene verapamila i dantrolena intravenski kod životinja, uočene su letalne ventrikularne fibrilacije i kardiovaskularni kolaps povezani sa hiperkalemijom. Usled rizika od hiperkalemije, preporučuje se da se istovremena primena blokatora kalcijumovih kanala kao što je amlodipin izbegava kod pacijenata koji su skloni razvoju maligne hipertermije, kao i u terapiji zbrinjavanja maligne hipertermije.

Zbog toga, kombinaciju amlodipina i dantrolena treba izbegavati (videti odeljak 4.4).

Kombinacije koje zahtevaju predostrožnost za primenu

Baklofen

Pojačanje antihipertenzivnog efekta. Potrebna je kontrola arterijskog pritiska i ako je neophodno podešavanje doze antihipertenzivnog leka.

CYP3A4 inhibitori

Istovremena primena amlodipina sa jakim ili umerenim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaze, azolni antigljivični lekovi, makrolidni antibiotici kao što su eritromicin i klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu dovesti do značajno povećane izloženosti amlodipinu što rezultuje povećanim rizikom od hipotenzije. Kliničke posledice ovih farmakokinetičkih varijacija su izraženije kod starijih pacijenata, što može zahtevati klinički nadzor i podešavanje doze leka.

CYP3A4 induktori

Nisu dostupni podaci o uticaju CYP3A4 induktora na amlodipin. Istovremena primena CYP3A4 induktora (npr. rifampicin, kantaron) može dovesti do sniženih vrednosti koncentracije amlodipina u plazmi. Potreban je oprez prilikom istovremene primene amlodipina sa CYP3A4 induktorima.

Ne preporučuje se primena amlodipina sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta jer to može dovesti do povećane bioraspoloživosti amlodipina kod nekih pacijenata i posledično do pojačanog uticaja na sniženje krvnog pritiska.

Dejstva amlodipina na druge lekove

Amlodipin ima aditivan efekat na sniženje krvnog pritiska kada se primeni sa drugim antihipertenzivnim lekovima.

Takrolimus

Prilikom istovremene primene takrolimusa i amlodipina postoji rizik od povećanja koncentracija takrolimusa u krvi, mada farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razjašnjen. Da bi se sprečila toksičnost takrolimusa, prilikom primene amlodipina kod pacijenata koji su na terapiji takrolimusom treba pratiti koncentracije takrolimusa u krvi i prilagoditi dozu takrolimusa kada je to potrebno.

U kliničkim studijama koje su ispitivale interakcije lekova, amlodipin nije imao uticaja na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

Kombinacije koje treba uzeti u obzir

Alfa 1-blokatori u urologiji (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulozin, terazosin)

Povećanje hipotenzivnog efekta. Rizik od teške ortostatske hipotenzije.

Amifostin

Pojačanje hipotenzivnog efekta aditivnim mehanizmom.

Imipraminski antidepressivi, neuroleptici

Antihipertenzivni efekat i povećan rizik od ortostatske hipotenzije (aditivni efekat).

Beta-blokatori kod insuficijencije srca (bisoprolol, karvedilol, metoprolol)

Rizik od hipotenzije i insuficijencije srca kod pacijenata sa nekontrolisanom srčanom insuficijencijom (*in vitro* negativno inotropno dejstvo dihidropiridina, varijabilno zavisno od proizvoda, koje može doprineti negativnom inotropnom efektu beta-blokatora). U slučaju snažne hemodinamske promene, terapija beta-blokatorima može, minimizirati refleksnu simpatičku aktivaciju.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid

Smanjenje antihipertenzivnog dejstva (dejstvo kortikosteroida na retenciju soli i vode).

Drugi antihipertenzivni lekovi

Istovremena primena amlodipina sa drugim antihipertenzivnim lekom (beta-blokatori, blokatori angiotenzina II, diuretici, ACE-inhibitori) mogu pojačati hipotenzivno dejstvo amlodipina. Terapiju trinitratom, nitratima ili drugim vazodilatatorima treba pažljivo razmotriti.

Sildenafil

Pojedinačna doza sildenafilu od 100 mg kod osoba sa esencijalnom hipertenzijom ne menja farmakokinetičke parametre amlodipina. Kada su amlodipin i sildenafil upotrebljeni u kombinaciji, svaki lek je nezavisno ispoljio sopstveno dejstvo na sniženje krvnog pritiska.

Ciklosporin

Studije interakcija između ciklosporina i amlodipina nisu sprovedene kod zdravih dobrovoljaca, kao ni kod drugih populacija osim kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega, gde je primećeno varijabilno povećanje minimalnih koncentracija ciklosporina (u proseku 0% - 40%). Kod pacijenata na amlodipinu kod kojih je izvršena transplantacija bubrega treba razmotriti praćenje koncentracija ciklosporina, a dozu ciklosporina treba smanjiti po potrebi.

U studijama interakcija je pokazano da cimetidin, atorvastatin, soli aluminijuma i magnezijuma i digoksin ne utiču na farmakokinetiku amlodipina.

Interakcije koje se odnose na atorvastatin

Dejstvo istovremeno primenjenih lekova na atorvastatin

Atorvastatin se metaboliše preko citohroma P450 3A4 (CYP3A4) i predstavlja supstrat za transportne proteine, npr. hepatocitni transporter preuzimanja OATP1B1. Istovremena primena lekova koji inhibiraju CYP3A4 i transportne proteine može dovesti do povećanja koncentracije atorvastatina u plazmi i posledičnog povećanja rizika od miopatije. Rizik može biti povećan i pri istovremenoj primeni atorvastatina sa drugim lekovima koji mogu izazvati miopatiju, kao što su derivati fibrinske kiseline i ezetimib (videti odeljak 4.4).

CYP3A4 inhibitori

Pokazano je da snažni CYP3A4 inhibitori dovode do značajnog povećanja koncentracije atorvastatina (videti Tabelu 1 i informacije u nastavku teksta). Istovremenu primenu snažnih inhibitora CYP 3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol i inhibitori HIV proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir i dr.) treba izbegavati, ukoliko je moguće. Ukoliko se istovremena primena ovih lekova sa atorvastatinom ne može izbeći, treba razmotriti primenu nižih početnih i maksimalnih doza atorvastatina i preporučuje se odgovarajući klinički nadzor ovih pacijenata (videti Tabelu 1).

Umereni CYP3A4 inhibitori (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povećati koncentracije atorvastatina u plazmi (videti Tabelu 1). Zabeležen je povećan rizik od miopatije kada se eritromicin primenjuje istovremeno sa statinima. Studije interakcije sa verapamilom i amjodaronom nisu rađene. I amjodaron i verapamil su poznati kao inhibitori CYP3A4 i istovremena primena sa atorvastatinom može dovesti do povećanja izloženosti atorvastatinu. Stoga treba razmotriti primenu nižih maksimalnih doza atorvastatina i preporučuje se odgovarajući klinički nadzor pacijenata kada se atorvastatin primenjuje istovremeno sa umerenim inhibitorima CYP3A4. Odgovarajuće kliničko praćenje se preporučuje kako pri započinjanju terapije, tako i nakon podešavanja doze inhibitora.

CYP3A4 induktori

Istovremena primena atorvastatina sa induktorima citohroma P450 3A (npr. efavirenz, rifampin, kantaron) može dovesti do varijabilnog smanjenja koncentracije atorvastatina u plazmi. Zbog dvostrukog mehanizma interakcije rifampina (indukcija citohrom P450 3A i inhibicija hepatocitnog transportera preuzimanja OATP1B1) preporučuje se istovremena primena rifampina i atorvastatina, jer ako je odložena primena atorvastatina posle primene rifampina dolazi do značajne redukcije koncentracije atorvastatina u plazmi. Efekat rifampina na koncentraciju atorvastatina u hepatocitima nije poznat, zato, ukoliko se istovremena primena ova dva leka ne može izbeći, pacijenta treba pažljivo pratiti da bi se utvrdila efikasnost leka.

Inhibitori transportnih proteina

Inhibitori transportnih proteina (npr. ciklosporin) mogu dovesti do povećanja sistemske izloženosti atorvastatinu (videti Tabelu 1). Nije poznat efekat inhibicije hepatocitnog transportera preuzimanja na koncentracije atorvastatina u hepatocitima. U slučaju da se istovremena primena ne može izbeći, preporučuje se smanjenje doze i kliničko praćenje efikasnosti leka (videti Tabelu 1).

Gemfibrozil/derivati fibrinske kiseline

Upotreba fibrata kao monoterapije se ponekad dovodi u vezu sa događajima povezanim sa mišićima, uključujući i rabdomiolizu. Rizik od nastanka ovih događaja može biti povećan kod istovremene primene derivata fibrinske kiseline sa atorvastatinom. Ukoliko se istovremena primena ne može izbeći, treba primeniti najniže doze atorvastatina kojima se postižu terapijski ciljevi i obezbediti odgovarajuće praćenje pacijenata (videti odeljak 4.4).

Ezetimib

Upotreba ezetimiba kao monoterapije se dovodi u vezu sa događajima povezanim sa mišićima, uključujući i rabdomiolizu. Rizik od nastanka ovih događaja može biti povećan pri istovremenoj upotrebi ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgovarajući klinički nadzor pacijenta.

Holestipol

Plazma koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita je bila manja (otprilike za 25%) kada je holestipol primenjen istovremeno sa atorvastatinom. Međutim, efekti na lipide su bili veći kada su atorvastatin i holestipol uzimani istovremeno, nego kada su uzimani pojedinačno.

Fusidinska kiselina

Rizik od miopatije koja uključuje rabdomiolizu može biti povećan pri istovremenoj primeni fusidinske kiseline za sistemska primenu i statina. Mehanizam ove interakcije (da li je farmakodinamska ili farmakokinetička, ili obe) još uvek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i slučajeve sa fatalnim ishodom) kod pacijenata koji primaju ovu kombinaciju.

Ako je sistemsko lečenje fusidinskom kiselinom neophodno, terapija atorvastatinom treba biti obustavljena tokom trajanja terapije fusidinskom kiselinom (videti odeljak 4.4).

Kolhicin

Iako studije interakcija između atorvastatina i kolhicina nisu sprovedene, zabeleženi su slučajevi miopatije prilikom istovremene primene atorvastatina sa kolhicinom, pa se preporučuje oprez prilikom propisivanja kombinacije ova dva leka.

Dejstvo atorvastatina na istovremeno primenjene lekove

Digoksin

Kada se primene višestruke doze digoksina i 10 mg atorvastatina istovremeno, koncentracije digoksina u plazmi u stanju ravnoteže se neznatno povećavaju. Pacijente koji primaju digoksin treba kontrolisati na odgovarajući način.

Oralni kontraceptivi

Istovremena primena atorvastatina sa oralnim kontraceptivima povećava koncentracije noretindrona i etinilestradiola u plazmi.

Varfarin

U kliničkoj studiji kod pacijenata koji su primali hroničnu terapiju varfarinom, istovremena primena 80 mg atorvastatina dnevno je izazvala neznatno smanjenje protrombinskog vremena od oko 1,7 sekundi tokom prva četiri dana primene, a vrednosti su se vratile na normalu tokom 15 dana terapije atorvastatinom. Iako su zabeleženi samo veoma retki klinički značajni slučajevi interakcija sa antikoagulantima, pre započinjanja terapije atorvastatinom, kao i periodično tokom terapije, treba odrediti protrombinsko vreme kod pacijenata koji su na terapiji antikoagulantima da bi se osiguralo da ne dolazi do značajnih izmena protrombinskog vremena. Kada se uspostavi stabilno protrombinsko vreme, treba ga kontrolisati u intervalima koji se inače preporučuju pri primeni kumarinskih antikoagulanasa. Istu proceduru treba ponoviti i ukoliko se menja doza atorvastatina ili se prekida njegova primena. Primena atorvastatina kod pacijenata koji ne primaju antikoagulanse nije dovedena u vezu sa krvarenjem niti promenama protrombinskog vremena.

Tabela 1: Dejstva istovremeno primenjenih lekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istovremeno primenjeni lek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Promena PIK ^{&}	Kliničke preporuke [#]
Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/ ritonavir 200 mg dva puta dnevno tokom 8 dana (od 14. do 21. dana)	40 mg prvog dana, 10 mg dvadesetog dana	↑ 9,4 puta	U slučaju da je istovremena primena sa atorvastatinom neophodna, ne sme se preći doza od 10 mg atorvastatina dnevno. Preporučuje se kliničko praćenje pacijenata.
Telaprevir 750 mg na 8h tokom 10 dana	20 mg kao pojedinačna doza	↑ 7,9 puta	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg jednom dnevno tokom 28 dana	↑ 8,7 puta	

Lopinavir 400 mg dva puta dnevno/ ritonavir 100 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	20 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 5,9 puta	Nema posebnih preporuka. Lek Caduet sadrži 10 mg atorvastatina.
Klaritromicin 500 mg dva puta dnevno tokom 9 dana	80 mg jednom dnevno tokom 8 dana	↑ 4,4 puta	
Sakvinavir 400 mg dva puta dnevno/ ritonavir (300 mg dva puta dnevno od 5. do 7. dana, povećano na 400 mg dva puta dnevno 8. dana), od 4. do 18. dana, 30 min nakon primene atorvastatina	40 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 3,9 puta	Nema posebnih preporuka. Lek Caduet sadrži 10 mg atorvastatina.
Darunavir 300 mg dva puta dnevno/ritonavir 100 mg dva puta dnevno tokom 9 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 3,3 puta	
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno tokom 4 dana	40 mg kao pojedinačna doza	↑ 3,3 puta	
Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/ritonavir 100 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 2,5 puta	
Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 2,3 puta	
Nelfinavir 1250 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 28 dana	↑ 1,7 puta [^]	
Sok od grejpfruta, 240 mL jednom dnevno *	40 mg kao pojedinačna doza	↑ 37%	Ne preporučuje se istovremeni unos velikih količina soka od grejpfruta i atorvastatina.
Diltiazem 240 mg jednom dnevno tokom 28 dana	40 mg kao pojedinačna doza	↑ 51%	Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje pacijenta pri započinjanju terapije ili podešavanju doze diltiazema.
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno tokom 7 dana	10 mg kao pojedinačna doza	↑ 33% [^]	Preporučuje se kliničko praćenje pacijenata.
Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno tokom 2 nedelje	10 mg jednom dnevno tokom 2 nedelje	↓ manje od 1% [^]	Nema posebnih preporuka.
Antacidi – suspenzija magnezijum i aluminijum hidroksida, 30 mL četiri puta dnevno tokom 2 nedelje	10 mg jednom dnevno tokom 4 nedelje	↓ 35% [^]	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg jednom dnevno tokom 14 dana	10 mg tokom 3 dana	↓ 41%	Nema posebnih preporuka.
Rifampin 600 mg jednom dnevno tokom 7 dana (istovremena primena)	40 mg kao pojedinačna doza	↑ 30%	Ukoliko se istovremena primena ne može izbeći, preporučuje se istovremeno davanje atorvastatina sa rifampinom uz kliničko praćenje pacijenata.
Rifampin 600 mg jednom dnevno tokom 5 dana (odvojeno doziranje)	40 mg kao pojedinačna doza	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	↑ 35%	Preporučuje se kliničko praćenje pacijenata.

Fenofibrat 160 mg jednom dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	↑ 3%	Preporučuje se kliničko praćenje pacijenata.
Boceprevir 800 mg tri puta dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	↑ 2,3 puta	Preporučuju se manje početne doze i kliničko praćenje pacijenata. Doza atorvastatina ne sme da bude veća od 20 mg dnevno tokom istovremene primene sa boceprevirom.

& Podaci prikazani kao x-puta povećanje predstavljaju odnos između istovremene primene lekova i primene samo atorvastatina (npr. 1-put = nema promene). Podaci prikazani u % predstavljaju % razlike u odnosu na primenu samo atorvastatina (npr. 0% = nema promene).

Videti odeljke 4.4 i 4.5 za podatke o kliničkom značaju.

* Sadrži jednu ili više supstanci koje su inhibitori CYP3A4 i može povećati koncentracije u plazmi lekova koji se metabolišu putem CYP3A4. Unos jedne čaše od 240 mL soka od grejpfruta takođe je doveo do smanjenja PIK aktivnih ortohidroksi metabolita za 20,4%. Velike količine soka od grejpfruta (preko 1,2 litra dnevno u roku od 5 dana) povećavaju PIK atorvastatina 2,5 puta i PIK aktivnih inhibitora HMG-CoA reduktaze (atorvastatin i metaboliti).

^ U odnosu na ukupnu aktivnost atorvastatina

Povećanje je prikazano kao “↑”, smanjenje kao “↓”

Tabela 2: Dejstvo atorvastatina na farmakokinetiku istovremeno primenjenih lekova

Atorvastatin i režim doziranja	Istovremeno pimenjeni lek		
	Lek/Doza (mg)	Promena PIK ^{&}	Kliničke preporuke
80 mg jednom dnevno tokom 10 dana	Digoksin 0,25 mg jednom dnevno tokom 20 dana	↑ 15%	Pacijente na terapiji digoksinom treba pratiti na odgovarajući način.
40 mg jednom dnevno tokom 22 dana	Oralni kontraceptiv jednom dnevno tokom 2 meseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 mikrograma	↑ 28% ↑ 19%	Nema posebnih preporuka.
80 mg jednom dnevno tokom 15 dana	* Fenazon 600 mg kao pojedinačna doza	↑ 3%	Nema posebnih preporuka.
10 mg kao pojedinačna doza	Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/ritonavir 200 mg dva puta dnevno tokom 7 dana	Nema promene	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	↓ 27%	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno /ritonavir 100 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	Nema promene	Nema posebnih preporuka.

& Podaci prikazani u % predstavljaju % razlike u odnosu na primenu samo atorvastatina (npr. 0% = nema promene).

* Istovremena primena višestrukih doza atorvastatina i fenazona pokazala je mali mali uticaj na klirens fenazona, ili uticaj koji se ne može detektovati .

Povećanje je prikazano kao “↑”, smanjenje kao “↓”

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Caduet je kontraindikovano tokom trudnoće i dojenja.

Žene u generativnom dobu

Žene u generativnom dobu treba da koriste adekvatne metode kontracepcije tokom terapije (videti odeljak 4.3).

Trudnoća

Bezbednost primene atorvastatina u trudnoći nije ustanovljena. Ne postoje kontrolisane studije primene atorvastatina kod trudnica. Prijavljeni su retki izveštaji o kongenitalnim anomalijama nakon *intra utero* izlaganja inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Terapija majke atorvastatinom može dovesti do smanjenja vrednosti mevalonata, prekursora u biosintezi holesterola, kod fetusa. Pošto je ateroskleroza hroničan proces, prekid primene lekova za smanjenje holesterola tokom trudnoće imao bi mali uticaj na dugoročni rizik koji je u vezi sa primarnom hiperholesterolemijom.

Iz tog razloga Caduet ne treba koristiti kod žena koje su trudne, pokušavaju da zatrudne ili se sumnja na trudnoću. Terapiju lekom Caduet treba obustaviti tokom trudnoće ili dok se ustanovi da žena nije trudna (videti odeljak 4.3).

U slučaju da se za vreme terapije ustanovi trudnoća, Caduet se mora odmah ukinuti.

Dojenje

Nije poznato da li se amlodipin ili atorvastatin/metaboliti izlučuju u mleko dojilja. Kod pacova, koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi je slična koncentraciji u mleku (videti odeljak 5.3). Zbog moguće pojave ozbiljnih neželjenih reakcija, žene koje su na terapiji lekom Caduet ne treba da doje decu (videti odeljak 4.3). Primena atorvastatina je kontraindikovana tokom perioda dojenja (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Atorvastatin nije imao uticaja na plodnost mužjaka i ženki u studijama na životinjama (videti odeljak 5.3).

Reverzibilne biohemijske promene glave spermatozoida zabeležene su kod nekih pacijenata lečenih blokatorima kalcijumovih kanala. Klinički podaci su nedovoljni da bi se procenio mogući uticaj amlodipina na plodnost. U jednoj studiji na pacovima uočena su neželjena dejstva na plodnost mužjaka (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije u cilju utvrđivanja uticaja leka Caduet na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Atorvastatin, aktivna supstanca u leku Caduet, ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Na osnovu farmakodinamskih osobina amlodipina, aktivne supstance u leku Caduet, treba uzeti u obzir mogućnost pojave vrtoglavice, glavobolje, zamora ili mučnine za vreme upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Bezbednost primene leka Caduet je evaluirana u duplo-slepim, placebo-kontrolisanim studijama na 1092 pacijenta, lečenih istovremeno zbog hipertenzije i dislipidemije. U kliničkim ispitivanjima sa lekom Caduet nisu zapažena posebna neželjena dejstva specifično povezana sa kombinacijom aktivnih supstanci leka. Neželjeni događaji su bili ograničeni na one prethodno prijavljene posebno za amlodipin i/ili atorvastatin (videti pojedinačne neželjene događaje u Tabeli).

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, prekid terapije zbog neželjenih događaja ili poremećaja laboratorijskih vrednosti je bio potreban kod 5,1% pacijenata na terapiji amlodipinom i atorvastatinom, u poređenju sa 4% pacijenata u placebo grupi.

Prema MedDRA podeli po organskim sistemima i učestalosti, neželjena dejstva posebno za amlodipin i posebno za atorvastatin su sledeća:

Veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$); nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasa organskog sistema	Neželjena dejstva	Učestalost	
		Amlodipin	Atorvastatin
<i>Infekcije i infestacije</i>	nazofaringitis	-	česta
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	leukopenija	veoma retka	-
	trombocitopenija	veoma retka	retka
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	preosetljivost	veoma retka	česta
	anafilaksa	-	veoma retka
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	hipoglikemija	-	povremena
	hiperglikemija*	veoma retka	česta
	povećanje telesne mase	povremena	povremena
	smanjenje telesne mase	povremena	-
	anoreksija	-	povremena
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	nesanica	povremena	povremena
	promena raspoloženja (uključujući anksioznost)	povremena	-
	noćne more	-	povremena
	depresija	povremena	nepoznata
	konfuzija	retka	-
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	somnolencija	česta	-
	vrtočlavlja	česta	povremena
	glavobolja (posebno na početku terapije)	česta	česta
	tremor	povremena	-
	hipoesteziija, paresteziija	povremena	povremena
	sinkopa	povremena	-
	hipertonija	veoma retka	-
	periferna neuropatija	veoma retka	retka
	amnezija	-	povremena
	disgeuzija	povremena	povremena
	ekstrapiramidalni sindrom	nepoznata	-
<i>Poremećaji oka</i>	zamućen vid	-	povremena
	vizuelne smetnje (uključujući diplopiju)	česta	retka
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	tinitus	povremena	povremena
	gubitak sluha	-	veoma retka

<i>Kardiološki poremećaji</i>	palpitacije	česta	-
	aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)	povremena	-
	angina pectoris	retka	-
	infarkt miokarda	veoma retka	-
<i>Vaskularni poremećaji</i>	naleti crvenila	česta	-
	hipotenzija	povremena	-
	vaskulitis	veoma retka	-
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	faringolaringealni bol	-	česta
	epistaksa	-	česta
	dispneja	česta	-
	rinitis	povremena	-
	kašalj	povremena	-
	intersticijska bolest pluća, naročito tokom dugotrajne terapije	-	nepoznata
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	hiperplazija gingive	veoma retka	-
	mučnina	česta	česta
	bol u gornjem i donjem abdomenu	česta	povremena
	povraćanje	povremena	povremena
	dispepsija	česta	česta
	promene pražnjenja creva (uključujući dijareju i opstipaciju)	česta	-
	suvoća usta	povremena	-
	disgeuzija	povremena	-
	dijareja, opstipacija, gasovi	-	česta
	gastritis	veoma retka	-
	pankreatitis	veoma retka	povremena
podrigivanje	-	povremena	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	hepatitis	veoma retka	povremena
	holestaza	-	retka
	insuficijencija jetre	-	veoma retka
	žutica	veoma retka	-
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	bulozni dermatitis uključujući multiformni eritem	veoma retka	retka
	Quincke-ov edem	veoma retka	-
	multiformni eritem	veoma retka	-
	alopecija	povremena	povremena
	purpura	povremena	-
	diskoloracija kože	povremena	-
	svrab	povremena	povremena
	osip	povremena	povremena
	hiperhidroza	povremena	-
	egzantem	povremena	-
	urtikarija	povremena	povremena
	angioneurotski edem	veoma retka	retka
	eksfolijativni dermatitis	veoma retka	-
	fotosenzitivnost	veoma retka	-
<i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i>	veoma retka	retka	
toksična epidermalna nekroliza	-	retka	

<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	oticanje zglobova (uključujući oticanje gležnjeva)	česta	česta
	grčevi u mišićima, spazam mišića	česta	česta
	artralgija, mialgija (videti odeljak 4.4)	povremena	česta
	bol u leđima	povremena	česta
	bol u vratu	-	povremena
	bol u ekstremitetima	-	česta
	mišićna slabost	-	povremena
	miozitis (videti odeljak 4.4)	-	retka
	rabdomioliza, miopatija (videti odeljak 4.4)	-	retka
	tendinopatija, u retkim slučajevima ruptura tetive	-	retka
	imunski posredovana nekrotizirajuća miopatija	-	nepoznata (videti odeljak 4.4)
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	poremećaj mokrenja, noćno mokrenje, učestalo mokrenje	povremena	-
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	impotencija	povremena	povremena
	ginekomastija	povremena	veoma retka
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	edem	veoma česta	povremena
	periferni edem	-	povremena
	zamor	česta	povremena
	astenija	česta	povremena
	bol u grudima	povremena	povremena
	bol	povremena	-
	malaksalost	povremena	povremena
	pireksija	-	povremena
<i>Ispitivanja</i>	povećanje hepatičkih enzima, alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze (uglavnom sa holestazom)	veoma retka	česta
	povećan nivo CK u krvi (videti odeljak 4.4)	-	česta
	pozitivan nalaz leukocita u urinu	-	povremena

*dijabetes melitus je prijavljen prilikom terapije nekim statinima: učestalost zavisi od prisustva odnosno odsustva faktora rizika (glukoza našte $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², povećane vrednosti triglicerida, hipertenzija u anamnezi).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema informacija o predoziranju lekom Caduet kod ljudi.

Amlodipin

Iskustvo sa namernim predoziranjem amlodipinom kod ljudi je ograničeno. Masivno predoziranje dovodi do snažne periferne vazodilatacije i moguće refleksne tahikardije. Prijavljivana je značajna i verovatno produžena sistemska hipotenzija, uključujući stanje šoka sa fatalnim ishodom. Svaka hipotenzija izazvana predoziranjem amlodipinom zahteva kardiološku obradu u jedinici intenzivne nege. Vazokonstriktori mogu biti od pomoći u normalizaciji vaskularnog tonusa i krvnog pritiska. S obzirom da se amlodipin vezuje za proteine plazme u visokom procentu, ne može se očekivati korist od dijalize.

Atorvastatin

Ne postoji specifična terapija kod predoziranja atorvastatinom. Ukoliko dođe do predoziranja, pacijenta treba lečiti simptomatski i preduzeti suportivne mere, ako stanje pacijenta to zahteva. Treba uraditi ispitivanje funkcije jetre i vrednosti CK u krvi. Pošto se lek u visokom procentu vezuje za proteine plazme, ne očekuje se da se hemodijalizom značajno poveća klirens atorvastatina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori HMG CoA reduktaze, ostale kombinacije

ATC šifra: C10BX03

Caduet ima dvostruki mehanizam dejstva: dejstvo amlodipina, dihidropiridinskog antagoniste kalcijuma (antagonist jona kalcijuma ili blokator sporih kalcijumovih kanala) i inhibitorno dejstvo atorvastatina na enzim HMG-CoA reduktazu. Amlodipin, aktivna supstanca leka Caduet, inhibira transmembranski ulaz kalcijumovih jona u glatke mišićne krvnih sudova i srčani mišić. Atorvastatin, takođe aktivna supstanca leka Caduet je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji ograničava brzinu konverzije 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzima A u mevalonat, prekursor sterola, uključujući i holesterol.

Upotrebom leka Caduet nije zapažena razlika u dejstvu amlodipina na sistolni krvni pritisak, u poređenju sa dejstvom amlodipina primenjenog kao monoterapija.

Slično, upotrebom leka Caduet nije zapažena razlika u dejstvu atorvastatina na LDL-H, u poređenju sa dejstvom atorvastatina primenjenog kao monoterapija.

Anglo-skandinavska studija srčanih ishoda (ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) je randomizovana 2x2 faktorijalno dizajnirana studija koja je upoređivala dva antihipertenzivna terapijska režima kod 19257 pacijenata (grupa pacijenata kod kojih je snižavan krvni pritisak – ASCOT-BPLA), kao i efekat dodavanja 10 mg atorvastatina u poređenju sa placebom kod 10305 pacijenata (grupa pacijenata kod kojih je snižavan nivo lipida u krvi – ASCOT-LLA) u cilju otkrivanja fatalnih i nefatalnih koronarnih događaja:

Uticaj atorvastatina na fatalne i nefatalne koronarne događaje procenjivan je u randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom ispitivanju (ASCOT-LLA) na 10305 hipertenzivnih pacijenata starosti 40-79 godina, bez prethodnog infarkta miokarda ili terapije angine pektoris, a kod kojih je ukupan holesterol (TH) iznosio $\leq 6,5$ mmol/L (251 mg/dL). Kod svih pacijenata postojalo je najmanje 3 od sledećih predefinisanih kardiovaskularnih faktora rizika: muški pol, godine starosti (≥ 55 godina), pušenje, dijabetes, prevremena koronarna bolest srca kod rođaka u prvom kolenu, TH:HDL ≥ 6 , periferna vaskularna bolest, hipertrofija leve komore, prethodni cerebrovaskularni događaj, specifične nenormalnosti u EKG-u, proteinurija/albuminurija.

Pacijenti su lečeni antihipertenzivnim režimima zasnovanim na amlodipinu (5-10 mg) ili atenololu (50-100 mg). Da bi se u odnosu na krvni pritisak (KP) dostigli dalji ciljevi (<140/90 mm Hg za pacijente koji nisu dijabetičari, <130/80 mm Hg za pacijente dijabetičare), perindopril (4-8 mg) je mogao biti dodat grupi koja je primala amlodipin, a bendroflumetiazid kalijum (1,25-2,5 mg) pacijentima koji su primali atenolol. Doksazosin GITS (4-8 mg) je predstavljao treću liniju terapije, primenjivanu kod obe grupe pacijenata. U grupi koja je primala atorvastatin bilo je 5168 pacijenata (2584 pacijenata je primalo amlodipin i 2584 pacijenta je primalo atenolol), a u grupi koja je primala placebo bilo je 5137 pacijenata (2554 pacijenta je primalo amlodipin i 2583 pacijenata je primalo atenolol).

Kombinacija amlodipina sa atorvastatinom imala je za rezultat značajno smanjenje rizika u složenom primarnom cilju fatalne koronarne srčane bolesti i nefatalnom infarktu miokarda za:

- 53% (95% interval pouzdanosti 31% do 68%, $p < 0,0001$) u poređenju sa amlodipinom plus placebo,
- 39% (95% interval pouzdanosti 8% do 59%, $p < 0,016$) u poređenju sa atenololom plus atorvastatin.

Krvni pritisak se značajno smanjio kod pacijenata na oba terapijska režima, a značajno veće smanjenje je opaženo kod režima zasnovanog na amlodipinu sa atorvastatinom, nego kod režima zasnovanog na atenololu sa atorvastatinom (-26,5/-15,6 mmHg nasuprot -24,7/-13,6 mmHg, redom). P vrednosti za razlike između dve grupe su iznosile 0,0036 (za sistolni krvni pritisak) i <0,0001 (za dijastolni krvni pritisak).

Ispitivanje terapije antihipertenzivima i hipolipemicima u cilju prevencije srčanih udara (*The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial -ALLHAT*)

Randomizovana, dvostruko slepa studija nazvana *Ispitivanje terapije antihipertenzivima i hipolipemicima u cilju prevencije srčanih udara (ALLHAT)* sprovedena je sa ciljem da se uporedi efekat amlodipina ili lizinopрила u odnosu na hlortalidon, kao prve linije terapije kod pacijenata sa blagom do umerenom hipertenzijom.

Ukupno 33357 hipertenzivnih pacijenata starosti 55 godine i više je randomizovano i praćeno prosečno 4,9 godina. Svi pacijenti su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za razvoj koronarne bolesti srca (*CHD - coronary heart disease*), uključujući: raniji infarkt miokarda ili moždani udar (>6 meseci pre ovog ispitivanja) ili nalaze drugih aterosklerotičnih kardiovaskularnih bolesti (51,5%), tip 2 dijabetes, (36,1%), HDL-H<36 mg/dL (11,6%), hipertofiju leve komore dijagnostikovanu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), pušači (21,9%).

Primarni cilj je bio sastavljen od fatalnog *CHD* ili nefatalnog infarkta miokarda. Kod 11,3% pacijenata u amlodipinskoj grupi je postignut primarni cilj, u odnosu na 11,5% pacijenata u hlortalidonskoj grupi (RR 0,98; 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$).

Među sekundarnim ciljevima:

- stopa smrtnosti usled svih uzroka je bila 17,3% u hlortalidonskoj grupi i 16,8% u amlodipinskoj grupi (amlodipin prema hlortalidonu RR 0,96; 95% CI (0,89-1,02) $p=0,20$)
- incidencija srčane insuficijencije (dela kombinovanog kardiovaskularnog primarnog cilja) je značajno veća u amlodipinskoj grupi, u poređenju sa hlortalidonskom grupom (10,2% prema 7,7%, RR 1,38; 95% CI [1,25-1,52] $p < 0,001$)

Ispitivanje nije pokazalo prednost bilo kog leka u odnosu na primarni cilj. Analiza postignutih rezultata je sugerisala da amlodipin redukuje primarni cilj - fatalni *CHD* i nefatalni infarkt miokarda, kao i sekundarni cilj - sve uzroke smrti, u sličnom stepenu kao i hlortalidon.

U studiji prevencije moždanih udara agresivnim smanjenjem nivoa holesterola (SPARCL - *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) ispitivano je dejstvo 80 mg atorvastatina dnevno ili placebo kod 4731 pacijenata koji su u poslednjih 6 meseci imali moždani udar ili prolazni ishemijski napad i nisu bolovali od koronarne srčane bolesti. Pacijenti, 60% muškog pola, uzrasta od 21 do 92 godine (srednji uzrast 63 godine) imali su prosečne osnovne vrednosti LDL-a 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Tokom terapije atorvastatinom srednja vrednost LDL-H iznosila je 73 mg/dL (1,9 mmol/L), a tokom terapije placeboom 129 mg/dL (3,3 mmol/L). Srednje vreme praćenja iznosilo je 4,9 godina.

Atorvastatin u dozi od 80 mg smanjuje rizik od fatalnih i nefatalnih moždanih udara za 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p=0,05 ili 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 nakon podešavanja za početne faktore) u odnosu na placebo. Stopa smrtnosti usled svih uzroka je bila 9,1% (216/2365) u atorvastatinskoj grupi, dok je u placebo grupi bila 8,9% (211/2366).

U *post hoc* analizi, 80 mg atorvastatina smanjuje incidenciju ishemijskih udara (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, p=0,01) i povećava incidenciju hemoragijskih udara (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, p=0,02) u odnosu na placebo.

- Rizik od nastanka fatalnih hemoragijskih moždanih udara bio je veći kod pacijenata koji su uključeni u studiju sa prethodno preležanim hemoragijskim moždanim udarom (7/45 za atorvastatin grupu nasuprot 2/48 za placebo grupu; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57) a rizik od nastanka ishemijskih moždanih udara je bio isti između grupa (3/45 za atorvastatin nasuprot 2/48 za placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

- Rizik od nastanka fatalnih hemoragijskih moždanih udara bio je veći kod pacijenata koji su uključeni u studiju sa prethodno preležanim lakunarnim infarktom (20/708 za atorvastatin grupu nasuprot 4/701 za placebo grupu; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61); ali je rizik od nastanka ishemijskog moždanog udara takođe bio manji kod ovih pacijenata (79/708 za atorvastatin grupu nasuprot 102/701 za placebo grupu; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Moguće je da ukupni rizik od pojave moždanog udara raste kod pacijenata sa prethodno preležanim lakunarnim infarktom, koji primaju atorvastatin 80 mg dnevno.

Ukupni mortalitet usled svih uzroka je bio 15,6% (7/45) u atorvastatin grupi nasuprot 10,4% (5/48) u podgrupi pacijenata sa već preležanim hemoragijskim moždanim udarom. Ukupna stopa smrtnosti usled svih uzroka je bila 10,9% (77/708) za atorvastatin grupu nasuprot 9,1% (64/701) u podgrupi pacijenata sa već preležanim lakunarnim infarktom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Podaci o leku Caduet

Posle oralne primene u krvi su zabeležene 2 odvojene maksimalne koncentracije. Prva posle 1-2 h od primene se pripisuje atorvastatinu, druga između 6 i 12 h posle primene se pripisuje amlodipinu. Step en i brzina resorpcije (bioraspoloživost) amlodipina i atorvastatina iz leka Caduet se ne razlikuje značajno od bioraspoloživosti amlodipina i atorvastatina kada se ova dva leka istovremeno primene, ali kao posebna tableta amlodipina i posebna tableta atorvastatina.

Na bioraspoloživost amlodipina iz leka Caduet ne utiče hrana. Iako prisustvo hrane smanjuje brzinu i step en resorpcije atorvastatina iz leka Caduet za približno 32%, odnosno 11%, procenjeno prema vrednostima C_{max} i PIK, slično smanjenje koncentracija u plazmi je zabeleženo u slučajevima kada atorvastatin zbog prisustva hrane nije doveo do redukcije LDL-H (videti kasnije).

Podaci o amlodipinu

Resorpcija

Posle oralne primene terapijskih doza amlodipina samog, maksimalne koncentracije u plazmi se postižu između 6 i 12 h posle primene doze. Izračunato je da je apsolutna bioraspoloživost između 64 i 80%. Volumen distribucije je približno 21 L/kg. Bioraspoloživost amlodipina nije promenjena u prisustvu hrane.

Distribucija

In vitro studije sa amlodipinom su pokazale da se kod hipertenzivnih pacijenata 97,5% cirkulišućeg leka vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija

Amlodipin se intenzivno metaboliše u jetri (oko 90%) i konvertuje u neaktivne metabolite.

Eliminacija

Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna sa terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 30-50 h. Ravnotežne koncentracije u plazmi se postižu posle 7-8 dana kontinuiranog davanja. 10% nepromenjenog amlodipina i 60% metabolita se eliminišu urinom.

Podaci o atorvastatinu

Resorpcija

Atorvastatin se brzo resorbuje, maksimalna koncentracija u plazmi se postiže za 1-2 h. Step en resorpcije se povećava proporcionalno dozi atorvastatina. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina (nepromenjenog leka) je približno 12%, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti za HMG-CoA reduktazu je približno 30%. Sistemska raspoloživost je mala zbog presistemskog klirensa u gastrointestinalnoj sluznici i/ili metabolizma prvog prolaza kroz jetru. Iako hrana smanjuje brzinu resorpcije leka za približno 25% i step en resorpcije za približno 9% što je procenjeno prema C_{max} i PIK, smanjenje LDL-H je slično, bilo da je atorvastatin dat sa hranom ili bez nje. Koncentracije atorvastatina u plazmi su manje (približno 30% za C_{max} i PIK) posle primene leka uveče u poređenju sa primenom ujutru. Međutim, smanjenje LDL-H je isto bez obzira na vreme primene leka tokom dana.

Distribucija

Srednja vrednost volumena distribucije atorvastatina je približno 381 L. Za proteine plazme se vezuje $\geq 95\%$ atorvastatina.

Biotransformacija

Atorvastatin se intenzivno metaboliše u orto- i parahidroksilne derivate i različite beta-oksidacione produkte. *In vitro* inhibicija HMG-CoA reduktaze dejstvom orto-i parahidroksilanih metabolita je ista kao inhibicija do koje dovodi atorvastatin. Približno 70% cirkulišuće inhibitorne aktivnosti za HMG-CoA reduktazu se pripisuje aktivnim metabolitima.

Eliminacija

Atorvastatin i njegovi metaboliti se primarno eliminišu putem žuči nakon metabolizma u jetri i/ili ekstrahepatičkog metabolizam. Međutim, izgleda da lek ne podleže značajnoj enterohepatičkoj recirkulaciji. Srednja vrednost poluvremena eliminacije atorvastatina iz plazme kod ljudi je približno 14 h, ali je poluvreme inhibitorne aktivnosti za HMG-CoA reduktazu 20-30 h zbog učešća aktivnih metabolita. Posle oralne primene manje od 2% doze atorvastatina se otkrije u urinu.

Podaci o amlodipinu i atorvastatinu u posebnim populacijama

Starije osobe

Vreme postizanja maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi je slično kod starijih i mladih osoba. Klirens amlodipina ima tendenciju smanjenja sa posledičnim povećanjem PIK i produženjem poluvremena eliminacije kod starih pacijenata. Kod pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca zabeleženo je povećanje PIK i produženje poluvremena eliminacije, što je i očekivano kod pacijenata ove starosne grupe.

Koncentracije atorvastatina u plazmi su veće (približno 40% za C_{max} i 30% za PIK) kod zdravih starih osoba (starosti 65 i više godina) nego kod odraslih mladih osoba. Klinički podaci ukazuju na veći step en sniženja LDL primenom bilo koje doze atorvastatina u starijoj populaciji, u poređenju sa mladim odraslim osobama (videti odeljak 4.4).

Pol

Koncentracije atorvastatina kod žena se razlikuju (približno 20% više za C_{max} i 10% niže za PIK) od onih kod muškaraca. Ove razlike nisu klinički značajne, ne dovode do klinički značajnih razlika u dejstvu na lipide kod žena i muškaraca.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika amlodipina nije značajno promenjena kod oštećenja bubrega. Amlodipin ne podleže dijalizi. Zato pacijenti sa insuficijencijom bubrega mogu primati uobičajene inicijalne doze amlodipina.

U studijama sa atorvastatinom, bubrežna oboljenja nisu imala uticaj na koncentraciju leka u plazmi ili na redukciju LDL-H pod dejstvom atorvastatina. Zato, kod pacijenata sa poremećajem bubrežne funkcije nije neophodno prilagođavanje doze atorvastatina.

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre imaju smanjen klirens amlodipina sa posledičnim povećanjem PIK za približno 40-60%. Terapijski odgovor na atorvastatin nije promenjen kod pacijenata sa umerenim do teškim poremećajem funkcije jetre, ali je izloženost leku veoma povećana. Koncentracija atorvastatina u plazmi je značajno povećana (C_{max} približno 16 puta i PIK 11 puta) kod pacijenata sa hroničnim alkoholnim oboljenjem jetre (Childs-Pugh B).

SLOC1B1 polimorfizam

Preuzimanje svih inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući i atorvastatin, od strane ćelija jetre se vrši preko OATP1B1 transportnog proteina. Kod pacijenata sa prisutnim polimorfizmom SLOC1B1 postoji rizik od povećane izloženosti atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od rabdomiolize (videti odeljak 4.4). Polimorfizam gena koji kodira transportni protein OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC) povezan je sa 2,4 puta povećanom sistemskom izloženošću (PIK) u odnosu na osobe koje nemaju ovu genotipsku varijantu (c.521TT). Kod ovih pacijenata je takođe moguće genetsko oštećenje hepatičkog preuzimanja atorvastatina. Moguće posledice po efikasnost nisu poznate.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nisu sprovedene pretkliničke studije sa fiksnom kombinacijom amlodipina i atorvastatina. Pretklinički podaci o amlodipinu bazirani na konvencionalnim studijama bezbednosti, farmakološkim dejstvima, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i karcinogenom potencijalu, pokazuju da ne postoji poseban rizik za humanu populaciju. U toksikološkim studijama reprodukcije sa amlodipinom, kod pacova je zapaženo produženje faze okota i veći perinatalni mortalitet.

Atorvastatin nije genotoksičan (*in vitro* i *in vivo*) i ne deluje karcinogeno kod pacova. U dvogodišnjim studijama na miševima je utvrđena povećana incidencija hepatocelularnog adenoma kod mužjaka i hepatocelularnog karcinoma kod ženki nakon primene maksimalnih doza, sa kojima je sistemski izloženost leku bila 6-11 puta veća, u odnosu na najveće humane doze bazirane na PIK (0-24). U studijama na životinjama je dokazano da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu uticati na razvoj embriona i fetusa. Kod pacova je usporen razvoj novorođenih potomaka i smanjeno je postnatalno preživljavanje, kada su ženke bile izložene atorvastatinu u dozama iznad 20 mg/kg/dnevno (klinička sistemski izloženost). Koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u mleku pacova je slična koncentraciji u plazmi ženki pacova. U dozama do 175 i 225 mg/kg/dnevno atorvastatin ne utiče na plodnost mužjaka i ženki, i ne deluje teratogeno.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivne studije na pacovima i miševima su pokazale odložen porođaj, produženo trajanje porođaja i smanjeno preživljavanje okota pri primeni doza koje su približno 50 puta veće od maksimalnih preporučenih doza za ljude na osnovu mg/kg.

Uticaj na plodnost

Nije bilo uticaja na plodnost kod pacova tretiranih amlodipinom (mužjaci 64 dana, a ženke 14 dana pre parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta veće* od maksimalne preporučene doze za čoveka, koja iznosi 10 mg, a na osnovu mg/m²). U drugoj studiji na pacovima u kojoj je mužjacima davan amlodipin besilat tokom 30 dana u dozama uporedivim sa onim koje se primenjuju kod ljudi na osnovu mg/kg, uočene su smanjene vrednosti folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjena gustina sperme i smanjen broj zrelih spermatozoida i Sertolijevih ćelija.

Karcinogeneza, mutageneza

Kod pacova i miševa koji su dobijali amlodipin kroz hranu tokom dve godine u koncentracijama koje daju dnevne doze od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu uočeni dokazi o karcinogenosti. Najveća doza (za miševima slična sa, a za pacove dva puta veća* od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na osnovu mg/m²) bila je blizu maksimalne podnošljive doze za miševima ali ne i kod pacova.

Studije mutagenosti nisu otkrile sa lekom povezane efekte na nivou gena ili hromozoma.

* Računato na težinu pacijenta od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj pomoćnih supstanci:

Caduet film tableta 10 mg/5 mg sadrži:

Jezgro:

kalcijum-karbonat;
kroskarmeloza-natrijum;
celuloza, mikrokristalna;
skrob, preželatizovan;
polisorbat 80;
hidroksipropilceluloza;
silicijum-dioksid, koloidni;
magnezijum-stearat.

Film:

Opadry II White 85F28751 (polivinil alkohol – delimično hidrolizovan; titan-dioksid (E171); makrogol/PEG 3000; talk).

Caduet film tableta 10 mg/10 mg sadrži:

Jezgro:

kalcijum-karbonat;
kroskarmeloza-natrijum;
celuloza, mikrokristalna;
skrob, preželatizovan;
polisorbat 80;
hidroksipropilceluloza;
silicijum-dioksid, koloidni;
magnezijum-stearat.

Film:

Opadry II Blue 85F10919 (polivinil alkohol – delimično hidrolizovan; titan-dioksid (E 171), makrogol/PEG 3000; talk; indigo karmin aluminijumski lak).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je poliamid/Al/PVC/Al blister.

Spoljašnje pakovanje: U složivoj kartonskoj kutiji sa Uputstvom za lek nalazi se 30 film tableta (3 blistera sa po 10 film tableta jačine 10mg/5mg ili 10mg/10mg).

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD
Trešnjinov cveta 1/VI, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Caduet 10mg/5mg film tablete

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03364-16-001

Caduet 10mg/10mg film tablete

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03365-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 15.11.2006.

Datum poslednje obnove dozvole: 26.04.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2017.