

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Caduet[®], 10 mg/5 mg, film tablete
Caduet[®], 10 mg/10 mg, film tablete

INN: atorvastatin/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Caduet, 10 mg/ 5mg, film tablete:

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

Caduet, 10 mg/10 mg, film tablete:

Jedna film tableta 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, 10 mg/5 mg, film tablete:

Bele, ovalne, filmom obložene tablete sa utisnutom oznakom „Pfizer” na jednoj strani i „CDT” i „051” na drugoj strani.

Caduet, 10 mg/10 mg, film tablete:

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

Lek 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 bolesti srca gde se kombinovana primena amlodipina i male doze atorvastatina smatra pogodnom i u saglasnosti sa važećim terapijskim smernicama (videti odeljak 5.1).

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Lek Caduet je kontraindikovano 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 prilagođavati dozu kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Primena u kombinaciji sa drugim lekovima

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

Kod pacijenata koji istovremeno sa atorvastatinom primenjuju elbasvir/grazoprevir, koji se koriste u terapiji hepatitisa C, ili letermovir, koji se koristi u profilaksi infekcije citomegalovirusom, doza atorvastatina ne sme da bude veća od 20 mg/dan (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Ne preporučuje se primena atorvastatina kod pacijenata koji primenjuju letermovir istovremeno sa ciklosporinima (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Lek Caduet se može primenjivati ili samostalno ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lekovima, ali ne treba da se koristi u kombinaciji sa drugim blokatorom kalcijumskih kanala ili drugim statinima.

Način primene

Lek Caduet se primenjuje oralno.

Lek se može uzeti u bilo koje doba dana, sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Lek Caduet je kontraindikovano kod pacijenata:

- koji imaju preosetljivost na dihidropiridine*, aktivne supstance amlodipin i atorvastatin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- koji imaju aktivno oboljenje jetre ili neobjašnjivo perzistentno povećanje vrednosti transaminaza u serumu koje je tri puta veće od gornje granične vrednosti,
- tokom trudnoće i dojenja, kao i kod žena u reproduktivnom periodu, koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mere (videti odeljak 4.6),
- u kombinaciji sa itraconazolom, ketokonazolom i 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,
- koji su na terapiji kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir, lekovima protiv hepatitisa C.

*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.

Oštećenje funkcije jetre

Potrebno je sprovesti funkcionalne testove jetre pre uvođenja terapije, periodično nakon toga i kod pacijenata kod kojih se pojavi bilo koji znak ili simptom koji ukazuju na oboljenje jetre. U slučaju povećanja vrednosti transaminaza, potrebno je praćenje do normalizacije promenjenih vrednosti.

Ako se nastavi povećanje vrednosti ALT ili AST, koje premašuju vrednosti 3 puta veće od gornje granične vrednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN), terapiju 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 kao aktivne supstance, lek Caduet treba upotrebljavati sa oprezom kod pacijenata koji konzumiraju značajne količine alkohola, kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre i/ili kod onih sa 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 mogu da napreduju do rabdomiolize, koju karakteriše značajno povećanje vrednosti kreatin kinaze (CK) (> 10 puta veće od gornje granične vrednosti), mioglobinemija i mioglobinurija, što može dovesti do insuficijencije bubrega i u retkim slučajevima, mogu da budu sa smrtnim ishodom.

Ne preporučuje se redovna kontrola vrednosti kreatin kinaze, ni drugih mišićnih enzima kod asimptomatskih pacijenta lečenih statinom. Međutim, praćenje vrednosti CK se preporučuje pre započinjanja terapije bilo kog statina kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za rabdomiolizu i kod pojave mišićnih simptoma, a kontrolu bi trebalo vršiti i tokom terapije statinom (videti u nastavku).

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, prisustvo antitela na anti-HMG CoA reduktazu i poboljšanje nakon primene imunosupresivnih lekova.

Pre terapije

Lek Caduet treba oprezno propisivati 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 naslednih poremećaja mišića,
- prethodna mišićna toksičnost u anamnezi izazvana statinima ili fibratima,
- prethodno oboljenje jetre u anamnezi i/ili konzumiranju većih količina alkohola,
- kod starijih pacijenata (starijih od 70 godina), treba razmotriti neophodnost ovakvih mera, u zavisnosti od prisustva predisponirajućih faktora za pojavu rabdomiolize,

- situacije kada može da se javi povećana koncentracija u plazmi, kao što su interakcije (videti odeljak 4.5) i kod posebnih populacija uključujući i genetske subpopulacije (videti odeljak 5.2).

U takvim situacijama, moguću korist terapije treba proceniti u odnosu na rizik, a istovremeno se preporučuje kliničko praćenje.

Ukoliko su početne vrednosti CK značajno povećane (> 5 puta od gornje granične vrednosti), terapiju ne treba započinjati.

Određivanje vrednosti kreatin kinaze

Vrednost kreatin kinazu (CK) ne treba određivati nakon fizičkog napora ili u prisustvu bilo kog verovatnog drugog uzroka povećanja vrednosti CK, jer je tako dobijene rezultate teško interpretirati. Ako je početna vrednost CK značajno povećana (> 5 puta od gornje granične vrednosti), ove vrednosti treba sistematično meriti tokom 5-7 sledećih dana, da bi se potvrdili rezultati.

Za vreme terapije

- pacijente morate zamoliti da bez odlaganja prijavi neobjašnjiv bol u mišićima, grčeve ili slabost mišića, posebno ako su praćeni opštim lošim stanjem ili groznicom,
- ako se ovakvi simptomi jave za vreme terapije lekom Caduet, treba odrediti vrednost CK. Ukoliko je ta vrednost značajno povećana (> od 5 puta od gornje granične vrednosti), terapiju treba prekinuti,
- ako su mišićni simptomi teški i predstavljaju svakodnevnu nelagodnost, čak i ako je vrednost CK povećana ≤ 5 x od gornje granične vrednosti, treba razmotriti prekid terapije,
- ako se simptomi povuku i vrednost CK vrata na normalu, tada se može razmotriti ponovo uvođenje leka Caduet sa najmanjom mogućom dozom i uz pažljivo praćenje,
- mora se prekinuti terapija lekom Caduet, ako dođe do klinički značajnog povećanja vrednosti CK (> 10 x od gornje granične vrednosti), ili ako se dijagnostikuje 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 lek Caduet primenjuje istovremeno sa određenim lekovima koji mogu da povećaju koncentraciju atorvastatina u plazmi kao što su snažni inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir i inhibitori HIV-proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir i itd.). Rizik od miopatije može biti povećan kod istovremene primene gemfibrozila i drugih derivata fibrinske kiseline, antivirusnih lekova koji se koriste u terapiji hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina, ezetimiba ili kolhicina. 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 smrtnim 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 teških 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 smanjenje koncentracije holesterola (engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL*)

U *post-hoc* analizama podtipova moždanog udara kod pacijenata bez koronarne bolesti srca, koji su nedavno imali moždani udar ili prolazni ishemijski napad (engl. *transient ischaemic attack* - TIA), javila se veća incidenca hemoragijskog moždanog udara kod onih kod kojih je započeta terapija atorvastatinom od 80 mg u poređenju sa placebo. Povećan rizik je posebno primećen kod pacijenata koji su pri uključanju u ispitivanje već imali hemoragijski moždani udar ili lakunarni infarkt. Za pacijente sa ranijim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom, odnos između rizika i koristi upotrebe atorvastatina 80 mg nije sa sigurnošću utvrđen, i treba pažljivo razmotriti potencijalni rizik od hemoragijskog moždanog udara pre započinjanja 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 (zamor, gubitak telesne mase i povišena telesna temperatura). Ako se posumlja da se kod pacijenta javila intersticijalna bolest pluća, treba odmah prekinuti terapiju statinima.

Dijabetes melitus

Postoje dokazi koji ukazuju da statini kao grupa lekova povećavaju koncentraciju glukoze kod nekih pacijenata koji imaju veliki rizik od nastanka dijabetesa, i mogu dovesti do vrednosti hiperglikemije za koju su potrebne standardne mere za dijabetes. Međutim, smanjeni vaskularni rizik zbog primene statina preovladava ovaj rizik i zbog toga on ne treba da bude razlog za prekid terapije statinom. Pacijente sa rizikom (preprandijalna koncentracija glukoze od 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI>30 kg/m², povećana koncentracija triglicerida, hipertenzija) treba pratiti i klinički i biohemijski u skladu sa nacionalnim smernicama.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije povezane sa fiksnom kombinacijom

Podaci iz studije interakcije lek-lek koje su uključile 80 mg atorvastatina i 10 mg amlodipina kod zdravih dobrovoljaca, pokazuju da farmakokinetika amlodipina nije bila izmenjena kada su ova dva leka primenjivana istovremeno. Nije bilo uticaja amlodipina na vrednost C_{max} za atorvastatin, 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, mada su sprovedene studije sa pojedinačnim aktivnim supstancama, atorvastatinom i amlodipinom, sa rezultatima koji su opisani u nastavku:

Interakcije koje se odnose na amlodipin

Kombinacija koja se ne preporučuje

Dantrolen (infuzija)

Nakon primene verapamila i intravenskog dantrolena 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 oprez

Baklofen

Pojačanje antihipertenzivnog dejstva. Potrebna je kontrola arterijskog pritiska i ako je neophodno, prilagođavanje doze antihipertenzivnog leka.

CYP3A4 inhibitori

Istovremena primena amlodipina sa snažnim 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 povećava rizik od hipotenzije. Kliničke posledice ovih farmakokinetičkih varijacija su izraženije kod starijih pacijenata, što može zahtevati klinički nadzor i prilagođavanje doze leka.

CYP3A4 induktori

Nakon istovremene upotrebe poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može da varira. Zato je potrebno pratiti krvni pritisak i razmotriti prilagođavanje doze leka tokom i nakon istovremene primene sa drugim lekovima, naročito sa snažnim CYP3A4 induktorima (npr. rifampicin, *hypericum perforatum*).

Ne preporučuje se primena amlodipina sa grejpfrotom 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 aditivno dejstvo 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.

mTOR inhibitori (engl. Mechanistic Target of Rapamycin – mTOR)

Inhibitori mTOR kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su supstrati CYP3A. Amlodipin je slab CYP3A inhibitor. Istovremena primena amlodipina sa mTOR inhibitorima može povećati izloženost mTOR inhibitorima.

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 dejstva. Rizik od teške ortostatske hipotenzije.

Amifostin

Pojačanje hipotenzivnog dejstva uz posledična neželjena dejstva.

Imipraminski antidepresivi, neuroleptici

povećano antihipertenzivno dejstvo i rizik od ortostatske hipotenzije (aditivno dejstvo).

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

Rizik od hipotenzije i srčane insuficijencije kod pacijenata sa nekontrolisanom srčanom insuficijencijom (*in vitro* negativno inotropno dejstvo dihidropiridina, varijabilno zavisno od proizvoda, koje može doprineti negativnom inotropnom dejstvu 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-blokatorom, blokatorom angiotenzina II, diuretiom, ACE-inhibitorom) može pojačati hipotenzivno dejstvo amlodipina. Terapiju trinitratom, nitratima ili drugim vazodilatatorima treba pažljivo razmotriti.

Sildenafil

Pojedinačna doza sildenafilu od 100 mg kod ispitanika sa esencijalnom hipertenzijom nije imala uticaja na farmakokinetičke parametre amlodipina. Kada se u kombinaciji koriste amlodipin i sildenafil upotrebljeni u kombinaciji, svaki lek nezavisno ispoljava sopstvena dejstva u snižavanju krvnog pritiska.

Ciklosporin

Ispitivanja 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 ispitivanjima interakcija je pokazano da cimetidin, atorvastatin, soli aluminijuma i magnezijuma i digoksin nisu imali uticaja 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 hepatocitne transportere, organskog anjon-transportnog polipeptida 1B1 (engl. *organic anion-transporting polypeptide*) 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina su supstrati za OATP1B1. Atorvastatin je takođe identifikovan kao supstrat za efluks transportere P-glikoprotein (P-gp) i protein rezistencije karcinoma dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), što može ograničiti intestinalnu resorpciju i bilijarni klirens atorvastatina (videti odeljak 5.2). Istovremena primena lekova koji inhibiraju CYP3A4 ili 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 odeljke 4.3 i 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, itraconazol, posakonazol, neki antivirusni lekove za terapiju hepatitisa C (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitori HIV proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir i itd.) treba izbegavati, ukoliko je moguće. U slučaju kada 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). Primećen je povećan rizik od miopatije kada se

eritromicin primenjuje istovremeno sa statinima. Ispitivanje interakcija u kojima bi bilo procenjivano dejstvo amjodaronu ili verapamila na atorvastatin nisu sprovedena. I za amjodaron i za verapamil se zna da inhibiraju aktivnost CYP3A4 i istovremena primena sa atorvastatinom može dovesti do povećanja izloženosti atorvastatinu. Zato treba razmotriti primenu manjim maksimalnih doza atorvastatina i preporučuje se odgovorajući klinički nadzor pacijenata kada se atorvastatin primenjuje istovremeno sa umerenim inhibitorima CYP3A4. Odgovarajuće kliničko praćenje se preporučuje kako pri započinjanju terapije, tako i nakon prilagođavanja doze inhibitora.

CYP3A4 induktori

Istovremena primena atorvastatina sa induktorima citohroma P450 3A (npr. efavirenz, rifampicin, kantaron) može dovesti do promenljivog smanjenja koncentracije atorvastatina u plazmi. Zbog dvostrukog mehanizma interakcije rifampicina (indukcija citohrom P450 3A i inhibicija transportnog proteina hepatocita OATP1B1) preporučuje se istovremena primena atorvastatina sa rifampinom, jer je kasnija primena atorvastatina nakon primene rifampina bila povezana sa značajnim smanjenjem koncentracije atorvastatina u plazmi. Dejstvo rifampicina 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 mogu dovesti do povećanja sistemske izloženosti atorvastatinu. I ciklosporin i letermovir su inhibitori transportera uključenih u dispoziciju atorvastatina (tj. OATP1B1/1B3, P-gp i BCRP), pa tako dovode do povećane sistemske izloženosti atorvastatinu (videti Tabelu 1). Dejstvo inhibicije transportera hepatičkog preuzimanja na koncentraciju atorvastatina u hepatocitima nije poznato. U slučaju da se istovremena primena ne može izbeći, preporučuje se smanjenje doze i kliničko praćenje efikasnosti leka (videti Tabelu 1).

Ne preporučuje se primena atorvastatina kod pacijenata koji primenjuju letermovir istovremeno sa ciklosporinima (videti odeljak 4.4).

Gemfibrozil/derivati fibrinske kiseline

Upotreba fibrata kao monoterapije se ponekad dovodi u vezu sa događajima vezanim sa mišićima, uključujući i rabdomiolizu. Rizik od nastanka ovih događaja može biti povećan sa istovremenom upotrebom derivata fibrinske kiseline sa atorvastatinom. Ukoliko se istovremena primena ne može izbeći, treba primeniti najmanje doze atorvastatina da bi se postigao terapijski cilj i obezbediti odgovarajuće praćenje pacijenata (videti odeljak 4.4).

Ezetimib

Upotreba ezetimiba kao monoterapije se dovodi u vezu sa događajima vezanim za mišiće, uključujući i rabdomiolizu. Rizik od nastanka ovih događaja može biti povećan pri istovremenoj upotrebi ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgovarajući kliničko praćenje pacijenta.

Holestipol

Koncentracije atorvastatina i njegovog aktivnog metabolita u plazmi bile su manje (odnos koncentracije atorvastatina: 0,74) kada je holestipol primenjen istovremeno sa atorvastatinom. Međutim, dejstva 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 primena 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 smrtnim 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 atorvastatina i kolhicina.

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 dovodi do povećane koncentracije noretindrona i etinil-estradiola 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 samo u veoma retkim slučajevima bile zabeležene klinički značajne antikoagulantne interakcije, protrombinsko vreme treba utvrditi pre uvođenja atorvastatina kod pacijenata koji uzimaju kumarinske antikoagulanse i dovoljno često tokom ranog toka terapije, da bi se proverila pojava značajnije promene protrombinskog vremena. Kada se zabeleži stabilno protrombinsko vreme, ono se može pratiti u intervalima koji se obično preporučuju za pacijente koji uzimaju kumarinske antikoagulanse. Ukoliko se doza atorvastatina promeni ili se terapija prekine, treba ponoviti isti postupak. Terapija atorvastatinom nije bila povezana sa krvarenjem ili drugim promenama protrombinskog vremena kod pacijenata koji nisu uzimali antikoagulanse.

Tabela 1: Uticaj istovremeno primenjenih lekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istovremeno primenjeni lek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Odnos PIK ^{&}	Kliničke preporuke [#]
Glekaprevir 400 mg jednom dnevno/ pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, tokom 7 dana	10 mg jednom dnevno tokom 7 dana	8,3	Istovremena primena sa lekovima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir je kontraindikovana (videti odeljak 4.3)
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	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 8 h tokom 10 dana	20 mg kao pojedinačna doza	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg jednom dnevno tokom 28 dana	8,7	
Lopinavir 400 mg dva puta dnevno/ritonavir 100 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	20 mg jednom dnevno tokom 4 dana	5,9	Nema posebnih preporuka. Lek Caduet sadrži 10 mg atorvastatina.
Klaritromicin 500 mg dva puta dnevno tokom 9 dana	80 mg jednom dnevno tokom	4,5	

	8 dana		
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	
Darunavir 300 mg dva puta dnevno/ritonavir 100 mg dva puta dnevno tokom 9 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	3,4	
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno tokom 4 dana	40 mg kao pojedinačna doza	3,3	
Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/ritonavir 100 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	2,3	
Elbasvir 50 mg jednom dnevno/ grazoprevir 200 mg jednom dnevno, tokom 13 dana	10 mg kao pojedinačna doza	1,95	Doza atorvastatina ne treba da bude veća od 20 mg/dan tokom istovremene primene sa lekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.
Letermovir 480 mg jednom dnevno tokom 10 dana	20 mg kao pojedinačna doza	3,29	Doza atorvastatina ne treba da bude veća od 20 mg/dan tokom istovremene primene sa lekovima koji sadrže letermovir
Nelfinavir 1250 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 28 dana	1,74	Nema posebnih preporuka.
Sok od grejpfruta, 240 mL jednom dnevno *	40 mg kao pojedinačna doza	1,37	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	1,51	Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje pacijenta pri započinjanju terapije ili prilagođavanje doze diltiazema.
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno tokom 7 dana	10 mg kao pojedinačna doza	1,33	Preporučuje se kliničko praćenje ovih pacijenata.
Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno tokom 2 nedelje	10 mg jednom dnevno tokom 2 nedelje	1,00	Nema posebnih preporuka.
Holestipol 10 g dva puta dnevno tokom 24 nedelje	40 mg jednom dnevno tokom 8 nedelja	0,74**	Nema posebnih preporuka.
Antacidi – suspenzija magnezijum i aluminijum hidroksida, 30 mL četiri puta dnevno tokom 17 dana	10 mg jednom dnevno tokom 15 dana	0,66	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg jednom dnevno tokom 14 dana	10 mg tokom 3 dana	0,59	Nema posebnih preporuka.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	1,12	Ukoliko se istovremena primena ne može izbeći, preporučuje se

(istovremena primena)			istovremeno davanje atorvastatina sa rifampicinom uz kliničko praćenje pacijenata.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno tokom 5 dana (odvojeno doziranje)	40 mg kao pojedinačna doza	0,20	
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	1,35	Preporučuje se kliničko praćenje ovih pacijenata.
Fenofibrat 160 mg jednom dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	1,03	Preporučuje se kliničko praćenje ovih pacijenata.
Boceprevir 800 mg tri puta dnevno tokom 7 dana	40 mg kao pojedinačna doza	2,3	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 pokazuju odnos primenjenih terapija (istovremena primena određenog leka i atorvastatina u odnosu na atorvastatin primenjen samostalno).

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 lekova u plazmi koji se metabolišu putem CYP3A4. Unos jedne čaše od 240 mL soka od grejpfruta takođe je doveo do smanjenja vrednosti PIK aktivnih ortohidroksi metabolita za 20,4%. Velike količine soka od grejpfruta (preko 1,2 litra dnevno tokom 5 dana) povećavaju vrednost PIK atorvastatina 2,5 puta i vrednost PIK aktivnih inhibitora HMG-CoA reduktaze (atorvastatin i metaboliti).

** Odnos baziran na pojedinačnom uzorku koji je uzet 8-16 sati nakon primene doze leka.

Tabela 2: Dejstvo atorvastatina na farmakokinetiku istovremeno primenjenih lekova

Atorvastatin i režim doziranja	Istovremeno primenjeni lek		
	Lek/Doza (mg)	Odnos PIK ^{&}	Kliničke preporuke
80 mg jednom dnevno tokom 10 dana	Digoksin 0,25 mg jednom dnevno tokom 20 dana	1,15	Pacijente na terapiji digoksinom potrebno je pratiti na odgovarajući način.
40 mg jednom dnevno tokom 22 dana	Oralni kontraceptiv jednom dnevno tokom 2 meseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 mikrograma	1,28 1,19	Nema posebnih preporuka.
80 mg jednom dnevno tokom 15 dana	* Fenazon 600 mg kao pojedinačna doza	1,03	Nema posebnih preporuka.
10 mg kao pojedinačna doza	Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/ritonavir 200 mg dva puta dnevno tokom 7 dana	1,08	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	0,73	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	0,99	Nema posebnih preporuka.

& Podaci pokazuju odnos primenjenih terapija (istovremena primena određenog leka i atorvastatina u odnosu na atorvastatin primenjen samostalno).

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Caduet je kontraindikovano tokom trudnoće i dojenja.

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuće metode kontracepcije tokom terapije (videti odeljak 4.3).

Trudnoća

Bezbednost primene atorvastatina kod trudnica nije ustanovljena. Nisu sprovedena kontrolisana klinička ispitivanja atorvastatina kod trudnica. Prijavljeni su retki slučajevi kongenitalnih anomalija nakon ntrauterinog izlaganja inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Kada se majkama daje terapija atorvastatinom može doći do smanjenja koncentracije mevalonata kod fetusa, koji je prekursor biosinteze holesterola. Ateroskleroza je hroničan proces i prekidanje terapije lekovima za smanjenje vrednosti lipida tokom trudnoće obično ima mali uticaj na dugoročni rizik povezan sa primarnom hiperholesterolemijom.

Iz ovog razloga, lek Caduet se ne sme primenjivati kod žena koje su trudne, pokušavaju da zatrudne ili kod sumnja na trudnoću. Terapiju lekom Caduet treba prekinuti tokom trudnoće ili dok se utvrdi da žena nije trudna (videti odeljak 4.3).

Ukoliko se trudnoća otkrije tokom terapije, terapija lekom Caduet se mora odmah ukinuti.

Dojenje

Amlodipin se izlučuje u majčino mleko. Procenat doze leka koji se iz organizma majke prenosi na odojče procenjen je na 3-7% (interkvartilni opseg), sa maksimalnom vrednošću od 15%. Dejstvo amlodipina na novorođenče/odojče nije poznato. Nije poznato da li se atorvastatin/metaboliti izlučuju u mleko dojilja. Kod pacova, koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi bila je slična onoj koja se javila u mleku (videti odeljak 5.3). Zbog moguće pojave ozbiljnih neželjenih reakcija, žene koje su na terapiji lekom Caduet ne smeju da doje (videti odeljak 4.3). Primena atorvastatina je kontraindikovana tokom perioda dojenja (videti odeljak 4.3).

Plodnost

U ispitivanjima atorvastatina na životinjama nije bilo dejstava na plodnost ni mužjaka ni ženki (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.

Međutim, na osnovu farmakodinamskih svojstava druge aktivne supstance, aktivne supstance leka 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 dvostruko-slepim, placebo-kontrolisanim studijama kod 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. Prijavljeni 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.

Sledeća neželjena dejstva, navedena su u skladu sa MedDRA klasama sistema organa i kategorijama učestalosti, odvojeno za atorvastatin i amlodipin:

veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

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

	aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)	povremeno	-
	angina pektoris	retko	-
	infarkt miokarda	veoma retko	-
<i>Vaskularni poremećaji</i>	naleti crvenila	često	-
	hipotenzija	povremeno	-
	vaskulitis	veoma retko	-
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	faringolaringealni bol	-	često
	epistaksa	-	često
	dispneja	često	-
	rinitis	povremeno	-
	kašalj	povremeno	-
	intersticijska bolest pluća, naročito tokom dugotrajne terapije	-	nepoznato
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	hiperplazija gingive	veoma retko	-
	mučnina	često	često
	bol u gornjem i donjem abdomenu	često	povremeno
	povraćanje	povremeno	povremeno
	dispepsija	često	često
	Promene uobičajenog rada creva (uključujući dijareju i konstipaciju)	često	-
	suvoća usta	povremeno	-
	disgeuzija	povremeno	-
	dijareja, opstipacija, gasovi	-	često
	gastritis	veoma retko	-
	pankreatitis	veoma retko	povremeno
	podrigivanje	-	povremeno
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	hepatitis	veoma retko	povremeno
	holestaza	-	retko
	insuficijencija jetre	-	veoma retko
	žutica	veoma retko	-
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	bulozni dermatitis uključujući multiformni eritem	veoma retko	retko
	<i>Quincke</i> -ov edem	veoma retko	-
	multiformni eritem	veoma retko	-
	alopecija	povremeno	povremeno
	purpura	povremeno	-
	promena boje kože	povremeno	-
	svrab	povremeno	povremeno
	osip	povremeno	povremeno
	hiperhidroza	povremeno	-
	egzantem	povremeno	-
	urtikarija	povremeno	povremeno
	angioneurotski edem	veoma retko	retko
	eksfolijativni dermatitis	veoma retko	-
	fotosenzitivnost	veoma retko	-
	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom	veoma retko	retko
	toksična epidermalna nekroliza	nepoznata	retko
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	oticanje zglobova (uključujući oticanje gležnjeva)	često	često
	grčevi u mišićima, spazam mišića	često	često
	artralgija, mialgija (videti odeljak 4.4)	povremeno	često

	bol u leđima	povremeno	često
	bol u vratu	-	povremeno
	bol u ekstremitetima	-	često
	slabost mišića	-	povremeno
	miozitis (videti odeljak 4.4)	-	retko
	rabdomioliza, miopatija (videti odeljak 4.4)	-	retko
	ruptura mišića	-	retko
	tendinopatija, u retkim slučajevima ruptura tetive	-	retko
	sindrom sličan lupusu	-	veoma retko
	imunski posredovana nekrotizirajuća miopatija	-	nepoznato (videti odeljak 4.4)
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	poremećaj mokrenja, noćno mokrenje, učestalo mokrenje	povremeno	-
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	impotencija	povremeno	povremeno
	ginekomastija	povremeno	veoma retko
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	edem	veoma često	povremeno
	periferni edem	-	povremeno
	zamor	često	povremeno
	astenija	često	povremeno
	bol u grudima	povremeno	povremeno
	bol	povremeno	-
	malaksalost	povremeno	povremeno
	pireksija	-	povremeno
<i>Ispitivanja</i>	povećanje vrednosti hepatskih enzima, alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze (uglavnom u skladu sa holestazom)	veoma retko	često
	povećana koncentracija CK u krvi (videti odeljak 4.4)	-	često
	pozitivan nalaz leukocita u urinu	-	povremeno

*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

Za amlodipin, iskustva sa namernim predoziranjem kod ljudi su ograničena. Predoziranje velikim dozama može da prouzrokuje izraženu perifernu vazodilataciju i mogućom refleksnom tahikardijom. Prijavljivana je značajna i verovatno produžena sistemska hipotenzija, uključujući stanje šoka sa smrtnim ishodom. Svaka hipotenzija usled predoziranja amlodipinom zahteva praćenje na intenzivnoj nezi kardiološkog odeljenja. Vazokonstriktori mogu biti od pomoći u normalizaciji vaskularnog tonusa i krvnog pritiska. S obzirom da se amlodipin vezuje za proteine plazme u velikom procentu, ne može se očekivati korist od dijalize.

Prijavljeni su retki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posledice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestovati sa odloženim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtevati respiratornu potporu. Rano primenjene mere oživljavanja (uključujući preopterećenje tečnošću) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući faktori.

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 koncentraciju CK u krvi. Pošto se lek u velikom procentu vezuje za proteine plazme, ne očekuje se da se hemodijalizom značajno poveća klirens atorvastatina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji smanjuju lipide u serumu, kombinacije; lekovi koji smanjuju lipide u serumu u kombinaciji sa drugim lekovima

ATC šifra: C10BX03

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

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

Takođe, nije zabeležena promena u dejstvu atorvastatina na LDL holesterol pri primeni leka Caduet, u poređenju sa dejstvom atorvastatina primenjenog kao monoterapija.

Angloskandinavska ispitivanje srčanih ishoda (engl. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, ASCOT*) je randomizovano ispitivanje sa 2x2 faktorijalnim dizajnom u kome su poređena dva antihipertenzivna terapijska režima kod ukupno 19257 pacijenata (grupa pacijenata kod kojih je snižavan krvni pritisak – engl. *blood pressure lowering arm, ASCOT-BPLA*), kao i dejstvo dodavanja 10 mg atorvastatina u poređenju sa placeboom kod 10305 pacijenata (grupa pacijenata kod kojih je smanjivana vrednost lipida u krvi – engl. *lipid lowering arm, ASCOT-LLA*) u cilju otkrivanja fatalnih i nefatalnih koronarnih događaja:

Dejstvo atorvastatina na fatalne i nefatalne koronarne događaje procenjivan je u randomizovanom, dvostruko slepom, placebo 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). Svi pacijenti su imali najmanje tri ranije određena kardiovaskularna faktora rizika: muški pol, životno doba (≥ 55 godina), pušenje, dijabetes, prevremena

koronarna bolest srca kod rođaka u prvom kolenu, ukupni kolesterol: HDL \geq 6, periferna vaskularna bolest, hipertrofija leve komore, prethodni cerebrovaskularni događaj, specifične izmenjenosti 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 mmHg za pacijente koji nisu dijabetičari, <130/80 mmHg 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. Treća linija terapije bio je doksazosin GITS (engl. *gastrointestinal therapeutic system*) (4-8 mg), primenjivanu kod obe grupe pacijenata. U grupi koja je primala atorvastatin bilo je 5168 pacijenata (2584 pacijenta su primala amlodipin i 2584 pacijenta su primala atenolol), a u grupi koja je primala placebo bilo je 5137 pacijenata (2554 pacijenta su primala amlodipin i 2583 pacijenta su primala 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 kombinacijom amlodipinom plus placebo,
- 39% (95% interval pouzdanosti 8% do 59%, $p < 0,016$) u poređenju sa kombinacijom 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 (engl. *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial -ALLHAT*)

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

Ukupno 33357 pacijenata sa hipertenzijom starosti 55 godine i starijih bili su randomizovani i praćeni u proseku 4,9 godina. Pacijenti su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za razvoj koronarne bolesti srca (engl. *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%), hipertrofiju leve komore dijagnostikovanu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), pušači (21,9%).

Primarni parametar praćenja ishoda predstavljala je fatalna koronarna bolest srca ili nefatalni infarkt miokarda. Od toga, 11,3% pacijenata u grupi koja je dobijala amlodipin dostiglo je primarni parametar praćenja ishoda u poređenju sa 11,5% u grupi koja je dobijala hlortalidon (RR od 0,98 95% CI [0,90-1,07] $p=0,65$).

Među sekundarnim parametrima praćenja ishoda:

- Stopa ukupnog mortaliteta bila je 17,3% u grupi koja je dobijala hlortalidon i 16,8% u grupi koja je dobija amlodipin (amlodipin u odnosu na hlortalidon - RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$);
- incidenca srčane insuficijencije (komponenta kompozitnih kombinovanih kardiovaskularnih parametara praćenja ishoda) bila je značajno veća u grupi koja je dobijala amlodipin u odnosu na grupu koja je dobijala hlortalidon (10,2% u odnosu na 7,7%, RR 1,38; 95% CI [1,25-1,52] $p < 0,001$).

Ispitivanje nije pokazalo superiornost bilo kog leka posmatrano preko primarnih parametara praćenja ishoda, a analize rezultata izvršene naknadno, pokazale su da je amlodipin smanjio fatalnu CHD i nefatalni infarkt miokarda, kao primarne parametre praćenja ishoda i ukupni mortalitet, kao sekundarni parametar praćenja ishoda, u sličnoj meri kao i hlortalidon.

U ispitivanju prevencije moždanih udara agresivnim smanjenjem vrednosti holesterola (engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL*) 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 placebom 129 mg/dL (3,3 mmol/L). Srednje vreme praćenja iznosilo je 4,9 godina.

Atorvastatin od 80 mg smanjio je rizik od primarnih parametara praćenja ishoda: fatalnog ili nefatalnog moždanog 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 prilagođavanja početnih faktora) u odnosu na placebo. Ukupni mortalitet bio je 9,1% (216/2365) za atorvastatin u odnosu na 8,9% (211/2366) za placebo.

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

- Rizik od hemoragijskih moždanih udara bio je povećan kod pacijenata koji su pre uključenja u ispitivanje imali hemoragijski moždani udar (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 hemoragijskih moždanih udara bio je povećan kod pacijenata koji su pre uključenja u ispitivanje imali lakunarni infarkt (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 za lek Caduet

Nakon oralne primene, zabeležene su dve odvojene maksimalne koncentracije u plazmi. Prva, u roku od 1 do 2 sata nakon primene, može da se pripíše atorvastatinu i druga, između 6 i 12 sati, može da se pripíše amlodipinu. Stopa 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 stepen 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 holesterol (videti u nastavku).

Podaci za amlodipin

Resorpcija

Nakon oralne primene terapijskih doza samog amlodipina, resorpcija dovodi do maksimalnih koncentracija u plazmi između 6 -12 sati nakon primene doze. Izračunato je da je apsolutna bioraspoloživost između 64 i 80%. Volumen distribucije je približno 21 L/kg. Prisustvo hrane ne menja bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

In vitro ispitivanja sa amlodipinom su pokazala da se približno 97,5% leka u cirkulaciji vezuje za proteine plazme kod hipertenzivnih pacijenata.

Biotransformacija

Amlodipin se ekstenzivno (otprilike 90%) konvertuje u neaktivne metabolite putem hepatičkog metabolizma.

Eliminacija

Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna sa terminalnim poluvremenom eliminacije od otprilike 30-50 sati. Koncentracije u plazmi u stanju ravnoteže se postižu nakon 7 do 8 dana kontinuirane primene. 10% nepromenjenog amlodipina i 60% metabolita izlučuje se urinom.

Podaci za atorvastatinu

Resorpcija

Atorvastatin se brzo resorbuje, maksimalna koncentracija u plazmi se postiže u roku od 1 do 2 sata. Step en resorpcije se povećava proporcionalno dozi atorvastatina. Apsolutna biorasploživost atorvastatina (nepromenjenog leka) je približno 12%, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti za HMG-CoA reduktazu je približno 30%. Sistemska raspoloživost je mala zbog presistenskog 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 preko vrednosti C_{max} i PIK, smanjenje koncentracije 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, koncentracije LDL holesterola je slično bez obzira na to u koje doba dana se primenjuje lek.

Distribucija

Srednja vrednost volumena distribucije atorvastatina je približno 381 litar. 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 parahidroksilnih 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 hepatičkog i/ili vanhepatičkog metabolizma. Međutim, izgleda da lek ne podleže značajnoj enterohepatičkoj recirkulaciji. Srednja vrednost poluvremena eliminacije atorvastatina iz plazme kod ljudi je približno 14 sati, ali je poluvreme inhibitorne aktivnosti za HMG-CoA reduktazu 20 do 30 sati zbog učešća aktivnih metabolita. Nakon oralne primene manje od 2% doze atorvastatina se otkrije u urinu.

Atorvastatin je supstrat hepatičkih transportera, organskog anjon-transportujućeg polipeptida (engl. *organic anion-transporting polypeptide*) 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina su supstrati za OATP1B1. Atorvastatin je takođe identifikovan kao supstrat efluksnih transportnih proteina : P-glikoprotein (P-gp) i protein rezistencije karcinoma dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), što može ograničiti intestinalnu resorpciju i bilijarni klirens atorvastatina.

Podaci za amlodipin i atorvastatin u posebnim populacijama

Stariji pacijenti

Vreme dostizanja maksimalne koncentracije amlodipina u plazmi bilo je slično kod starijih i mlađih osoba. Klirens amlodipina ima tendenciju smanjenja sa posledičnim povećanjem vrednosti PIK i produženjem poluvremena eliminacije kod starih pacijenata. Povećanja vrednosti PIK i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca bila su očekivana u starosnoj grupi pacijenata koja je ispitivana.

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 stepen 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% veće za C_{\max} i 10% manje 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 funkcije bubrega. Amlodipin ne podleže dijalizi. Zato pacijenti sa insuficijencijom bubrega mogu primati uobičajene inicijalne doze amlodipina.

U ispitivanjima sa atorvastatinom, oboljenje bubrega nisu imala uticaj na koncentraciju leka u plazmi ili ni na smanjenje koncentracije LDL holesterola pod dejstvom atorvastatina. Zato, kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega nije neophodno prilagođavanje doze atorvastatina.

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre imaju smanjen klirens amlodipina sa posledičnim povećanjem vrednosti 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 (približno 16 puta veća vrednost C_{\max} i 11 puta puta veća vrednost PIK) 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 rabdmiolize (videti odeljak 4.4). Polimorfizam gena koji kodira transportni protein OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC) povezan je sa 2,4 puta povećanom sistemskom izloženosti (PIK) u odnosu na osobe koje nemaju ovu genotipsku varijantu (c.521TT). Genetski umanjeno hepatičko preuzimanje atorvastatina je takođe moguće kod ovih pacijenata. Moguće posledice na efikasnost nisu poznate.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Nisu sprovedene prekliničke studije sa fiksnom kombinacijom amlodipina i atorvastatina. Preklinički podaci o amlodipinu bazirani na konvencionalnim studijama bezbednosti, farmakološkim dejstvima, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i karcinogenom potencijalu, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. U studijama reproduktivne toksičnosti amlodipina, 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 dvogodišnjoj studiji 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 do 11 puta veća, u odnosu na najveće humane doze bazirane na vrednosti $PIK_{(0-24)}$. 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 folikulo stimulirajućeg 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 miševu 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 miševu ali ne i kod pacova.

Studije mutagenosti pokazale su da nema dejstva na gene ili hromosome, povezane sa lekom.

* Računato na telesnu masu pacijenta od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj pomoćnih supstanci:

Caduet, 10 mg/5mg, film tablete:

Jezgro film tablete:

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

Film obloga tablete:

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

Caduet, 10 mg/10 mg, film tablete:

Jezgro film tablete:

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

Film obloga tablete:

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 blister (poliamid/Al/PVC/Al) sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

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

VIATRIS HEALTHCARE D.O.O., Beograd – Novi Beograd,
Bulevar Mihajla Pupina 115a

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

Caduet, 10 mg/5 mg, film tablete

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00043-22-002

Caduet, 10 mg/10 mg, film tablete

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00044-22-002

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

Datum prve dozvole: 15.11.2006.

Datum poslednje obnove dozvole: 28.02.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2023.