# Кадуэт



## Код АТХ:

- C10BX03

## Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Амлодипин
- Аторвастатин

## Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] [МНН] Википедия[МНН] [МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

## Форма выпуска:

***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** белого цвета, овальные, на одной стороне нанесено "Pfizer", на другой - "CDT" и "051".

| | **1 таб.** |
|---|---|
| амлодипина бесилат* | 6.94 мг, |
| что соответствует содержанию амлодипина | 5 мг |
| аторвастатин кальция | 10.85 мг, |
| что соответствует содержанию аторвастатина | 10 мг |

*Вспомогательные вещества:* кальция карбонат, кроскармеллоза натрия, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, полисорбат 80 (твин 80), гипролоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, пленочная оболочка Опадрай II белый 85F28751 (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол (ПЭГ) 3000, тальк).

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** голубого цвета, овальные, на одной стороне нанесено "Pfizer", на другой - "CDT" и "101".

| | **1 таб.** |
|---|---|
| амлодипина бесилат* | 13.87 мг, |
| что соответствует содержанию амлодипина | 10 мг |
| аторвастатин кальция | 10.85 мг, |
| что соответствует содержанию аторвастатина | 10 мг |

*Вспомогательные вещества:* кальция карбонат, кроскармеллоза натрия, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, полисорбат 80 (твин 80), гипролоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, пленочная оболочка Опадрай II голубой 85F10919 (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол (ПЭГ) 3000, тальк, лак алюминиевый индигокармина).

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

* *непатентованное международное наименование, рекомендованное ВОЗ - амлодипина безилат.*

## Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства

## Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика***

Комбинированный препарат, применяемый для лечения сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии/стенокардии и дислипидемии).

*Механизм действия* препарата обусловлен действием входящих в его состав компонентов: амлодипин - производное дигидропиридина, блокатор медленных кальциевых каналов, а аторвастатин - гиполипидемическое средство, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Амлодипин ингибирует ток кальция через мембраны в гладкомышечные клетки и кардиомиоциты. Аторвастатин селективно и конкурентно ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу, которая катализирует превращение 3-гидрокси-3-метилглютарилкоэнзима А в мевалоновую кислоту - предшественник стероидов, включая холестерин (Хс).

*Клинические исследования у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией*

В исследовании RESPOND у 1600 пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии Кадуэт сравнивали с монотерапией амлодипином и монотерапией аторвастатином или плацебо. Помимо артериальной гипертензии и дислипидемии 15% пациентов страдали сахарным диабетом, 22% курильщиков, а у 14% имелся отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям. Через 8 недель терапия комбинированным препаратом во всех 8 дозах привела к статистически значимому и дозозависимому снижению систолического и диастолического АД и уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) по сравнению с плацебо. По влиянию на систолическое АД и диастолическое АД или уровень Хс-ЛПНП препарат Кадуэт существенно не отличался от монотерапии амлодипином и аторвастатином.

В исследовании GEMINI 1220 пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии получали амлодипин/аторвастатин в течение 14 недель. Включались пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией (получавшие и не получавшие гипотензивные средства; пациенты могли продолжить прием других гипотензивных препаратов, помимо блокаторов медленных кальциевых каналов, в течение 14-недельного периода титрования дозы) и нормальным или повышенным уровнем Хс-ЛПНП. У всех пациентов были повышены АД или уровень Хс-ЛПНП, а у 62% - оба показателя. Лечение препаратом Кадуэт привело к снижению систолического и диастолического АД в среднем на 17.1 и 9.6 мм рт. ст. соответственно и уровня Хс-ЛПНП в среднем на 32.7%. Контроля АД и уровня Хс-ЛПНП удалось добиться у 58% пациентов (критериями контроля АД и Хс-ЛПНП считали менее 140/90 мм рт. ст. и менее 160 мг/дл у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии; менее 140/90 мм рт. ст. и менее 130 мг/дл у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии и еще одним сердечно-сосудистым фактором риска, но без ИБС или сахарного диабета; менее 130/85 мм рт. ст. и менее 100 мг/дл у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии, а также ИБС, сахарного диабета и других заболеваний, обусловленных атеросклерозом). Было показано, что снижения АД и уровня Хс-ЛПНП удалось добиться у 65% пациентов, которые получали Кадуэт на начальном этапе терапии с целью лечения артериальной гипертензии и дислипидемии, и 55-64% пациентов, которым был добавлен амлодипин с целью коррекции АД (55% пациентов, получавших другие гиполипидемические средства помимо аторвастатина, 58% пациентов, получавших аторвастатин до исследования, и 64% пациентов, которые не принимали гиполипидемические препараты).

*Фармакодинамика амлодипина*

Амлодипин блокирует поступление ионов кальция через мембраны в гладкомышечные клетки миокарда и сосудов.

Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии окончательно не установлен, но амлодипин уменьшает ишемию следующими двумя путями:

1. Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает ОПСС, т.е. постнагрузку сердца. Так как частота сердечных сокращений не изменяется, уменьшение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии и потребности в кислороде.

2. Механизм действия амлодипина, вероятно, также включает в себя расширение главных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда. Их дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия) и предотвращает развитие коронарной вазоконстрикции, вызванной курением.

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина в разовой суточной дозе обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч как в положении лежа, так и стоя. Благодаря медленному началу действия амлодипин не вызывает острую артериальную гипотензию.

У пациентов со стенокардией применение амлодипина 1 раз/сут увеличивает время выполнения физической нагрузки, предотвращает развитие приступа стенокардии и депрессии сегмента ST (на 1 мм), снижает частоту приступов стенокардии и количество употребления таблеток нитроглицерина.

Амлодипин не оказывает неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови и может

использоваться у пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

*Применение у пациентов с ИБС*

Эффекты амлодипина на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, прогрессирование коронарного атеросклероза и течение атеросклероза сонных артерий изучались в исследовании PREVENT. В этом исследовании в течение 3-х лет наблюдали пациентов с ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом. У пациентов, получавших амлодипин, было отмечено значительное снижение (на 31%) суммарной частоты сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда, инсульта, чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), аорто-коронарного шунтирования, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Кроме того, было отмечено, что амлодипин предупреждал прогрессирующее утолщение интимы-медии сонных артерий.

В исследовании CAMELOT изучалась эффективность амлодипина в профилактике неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС, примерно половина которых, получала амлодипин в дозах 5-10 мг, а остальные пациенты - плацебо в сочетании со стандартной терапией. Длительность терапии составила 2 года. Терапия амлодипином сопровождалась снижением сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда, фатального и нефатального инсульта или транзиторных ишемических атак и других серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 31%, госпитализаций по поводу стенокардии на 42%.

*Фармакодинамика аторвастатина*

Аторвастатин - селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, превращающей ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту - предшественник стероидов, включая Хс. У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает уровни общего Хс, Хс-ЛПНП и аполипопротеина В (апо-В), а также холестерина липопротеидов очень низкой плотности (Хс-ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ) и вызывает вариабельное повышение уровня холестерина Хс-ЛПВП.

Аторвастатин снижает уровни Хс и липопротеидов в плазме за счет угнетения ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза Хс в печени и увеличения числа печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП.

Аторвастатин снижает образование ЛПНП и число частиц ЛПНП. Он вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП рецепторов в сочетании с благоприятными изменениями качества ЛПНП частиц. Аторвастатин снижает уровень Хс-ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, которая обычно не поддается терапии гиполипидемическими средствами.

Аторвастатин и некоторые его метаболиты являются фармакологически активными у человека. Первичным местом действия аторвастатина служит печень, где осуществляются синтез Хс и клиренс ЛПНП. Степень снижения уровня Хс-ЛПНП коррелирует с дозой препарата, в большей степени, чем с его системной концентрацией. Дозу подбирают с учетом ответа на лечение.

В клиническом исследовании, в котором изучалась дозозависимость эффекта, аторвастатин в дозах 10-80 мг снижал уровень общего Хс (на 30-46%), Хс-ЛПНП (на 41-61%), апо-В (на 34-50%) и ТГ (на 14-33%). Эти результаты были сходными у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, включая пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом. У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает уровни общего Хс, Хс-ЛПНП, Хс-ЛОНП, апо-В, ТГ и Хс-ЛПнеВП и повышает уровень Хс-ЛПВП. У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижал уровень Хс липопротеидов промежуточной плотности.

У пациентов с гиперлипопротеинемией IIa и IIb типов по Фредериксону, принимавших участие в 24 контролируемых исследованиях, медиана повышения уровня Хс-ЛПВП при лечении аторвастатином (10-80 мг) составила 5.1-8.7%. Изменения этого показателя не зависели от дозы. При анализе этих пациентов выявили также дозозависимое снижение коэффициентов общий Хс/Хс-ЛПВП и Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП на 29-44% и 37-55%, соответственно.

Эффективность аторвастатина в профилактике ишемических исходов и общей смертности изучалась в исследовании MIRACL. В него были включены пациенты с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q), которые получали стандартную терапию, включая диету, в сочетании с аторвастатином 80 мг/сут или плацебо в течение 16 недель (медиана). Лечение аторвастатином привело к выраженному снижению риска ишемических исходов и летальности на 16%. Риск повторной госпитализации по поводу стенокардии и подтвержденной ишемии миокарда снизился на 26%. Влияние аторвастатина на риск ишемических исходов и летальности не зависело от исходного уровня Хс-ЛПНП и было сопоставимым у пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией, мужчин и женщин, пациентов в возрасте моложе и старше 65 лет.

*Профилактика риска развития сердечно-сосудистых заболеваний*

В Англо-Скандинавском исследовании сердечно-сосудистых исходов, липиднижающая ветвь (ASCOT-LLA), эффект аторвастатина на фатальные и нефатальные исходы ИБС (сердечно-сосудистая смертность, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) был оценен у пациентов в возрасте 40-80 лет без инфаркта миокарда в анамнезе и с исходным уровнем общего холестерина более 6.5 ммоль/л (251 мг/дл). У всех пациентов также присутствовало, как минимум, 3 сердечно-сосудистых фактора риска: мужской пол, возраст старше 55 лет, курение, сахарный диабет, ИБС 1-го функционального класса в анамнезе, соотношение уровня общего холестерина к уровню Хс-ЛПВП более 6, заболевание периферических сосудов, гипертрофия левого желудочка, нарушения мозгового кровообращения в

анамнезе, специфические изменения на ЭКГ, протеинурия и альбуминурия. В исследовании пациентам с артериальной гипертензией одновременно с назначаемой гипотензивной терапией (целевое АД менее 140/90 мм рт. ст. для всех пациентов у пациентов без сахарного диабета и менее 130/80 для пациентов с сахарным диабетом) назначался аторвастатин в дозе 10 мг/сут или плацебо.
В связи с тем, что по данным промежуточного анализа эффект терапии препарата существенно превышал эффект применения плацебо, было принято решение о досрочном прекращении исследования через 3.3 года вместо предполагаемых 5 лет. Аторвастатин существенно снижал развитие следующих осложнений:

| Осложнения | Снижение риска |
|---|---|
| Коронарные осложнения (ИБС со смертельным исходом и нефатальный инфаркт миокарда) | 36% |
| Общие сердечно-сосудистые осложнения и процедуры реваскуляризации | 20% |
| Общие коронарные осложнения | 29% |
| Инсульт (фатальный и нефатальный) | 26% |

Существенного снижения общей и сердечно-сосудистой смертности не отмечалось, хотя наблюдалась положительная тенденция.

В объединенном исследовании аторвастатина при сахарном диабете (CARDS) его влияние на фатальные и нефатальные исходы сердечно-сосудистых заболеваний оценивали у пациентов в возрасте 40-75 лет с сахарным диабетом 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и с ЛПНП не более 4.14 ммоль/л (160 мг/дл) и ТГ не более 6.78 ммоль/л (600 мг/дл). Все пациенты имели хотя бы один из следующих факторов риска: артериальная гипертензия, курение, ретинопатия, микро- или макроальбуминурия. Пациенты получали аторвастатин 10 мг/сут или плацебо в течение в среднем 3.9 лет. В связи с тем, что по данным промежуточного анализа эффект терапии препарата существенно превышал эффект применения плацебо, было принято решение о досрочном завершении исследования на 2 года раньше намеченного срока.

Влияние аторвастатина на развитие сердечно-сосудистых осложнений приводится ниже:

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

*Атеросклероз*

В исследовании обратного развития атеросклероза при агрессивной липидоснижающей терапии (REVERSAL) оценивали эффект аторвастатина (80 мг) и правастатина на коронарный атеросклероз с помощью внутрисосудистой ультразвуковой ангиографии (ВСУЗИ) у пациентов с ИБС. ВСУЗИ проводили в начале исследования и через 18 мес, по окончании исследования. В группе аторвастатина среднее уменьшение общего объема атеромы (первичный критерий исследования) с начала исследования составило 0.4% (P= 0.98). В группе аторвастатина уровень Хс-ЛПНП снизился в среднем до 2.04±0.8 ммоль/л (78.9±30 мг/дл) по сравнению с начальным уровнем 3.89±0.7 ммоль/л (150±28 мг/дл), при этом отмечено снижение среднего уровня общего холестерина на 34.1%, ТГ - на 20%, апо-В - на 39.1%. увеличение уровня Хс-ЛПВП на 2.9%, а также снижение уровня С-реактивного белка в среднем на 36.4%.

***Фармакокинетика***

*Всасывание*

После приема внутрь комбинированного препарата Кадуэт зарегистрированы два отчетливых пика $C_{max}$ в плазме. $C_{max}$ аторвастатина достигалась через 1-2 ч, $C_{max}$ амлодипина - через 6-12 ч. Скорость и степень всасывания (биодоступность) амлодипина и аторвастатина при применении препарата Кадуэт не отличалась от таковой при одновременном приеме таблеток амлодипина и аторвастатина: $C_{max}$ амлодипина = 101%, AUC амлодипина = 100%, $C_{max}$ аторвастатина = 94%, AUC аторвастатина = 105%.

После приема пищи биодоступность амлодипина не изменяется ($C_{max}$ = 105% и AUC = 101% по сравнению с показателями натощак). Хотя одновременный прием пищи вызывала снижение скорости и степени всасывания аторвастатина при применении препарата Кадуэт примерно на 32% и 11% соответственно ($C_{max}$ = 68% и AUC = 89%),

однако сходные изменения биодоступности были выявлены при использовании одного аторвастатина. При этом прием пищи не оказывал влияния на степень снижения уровня Хс-ЛПНП.

Амлодипин хорошо всасывается после приема внутрь в терапевтических дозах, достигая $C_{max}$ в крови через 6-12 ч после приема. Абсолютная биодоступность по расчетам составляет 64-80%. Прием пищи не влияет на всасывание амлодипина.

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь, $C_{max}$ достигается через 1-2 ч. Степень всасывания и концентрация аторвастатина в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет около 14%, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы - около 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом (всасыванием) в слизистой оболочке ЖКТ и/или метаболизмом при "первом прохождении" через печень. Пища несколько снижает скорость и степень всасывания (на 25% и 9%, соответственно, о чем свидетельствуют результаты определения $C_{max}$ и AUC), однако снижение Хс-ЛПНП сходно с таковым при приеме аторвастатина натощак. Несмотря на то, что после приема аторвастатина вечером его концентрация в плазме крови ниже ($C_{max}$ и AUC примерно на 30%), чем после приема утром, снижение Хс-ЛПНП не зависит от времени суток, в которое принимают препарат.

*Распределение*

$V_d$ амлодипина равен примерно 21 л/кг. Исследования in vitro показали, что циркулирующий амлодипин примерно на 97.5% связывается с белками плазмы. $C_{ss}$ в плазме крови достигается через 7-8 дней постоянного приема препарата.

Средний $V_d$ аторвастатина составляет около 381 л. Связывание с белками плазмы крови не менее 98%. Отношение содержания в эритроцитах/плазме составляет около 0.25, т.е. аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

*Метаболизм*

Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и пара-гидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. In vitro орто- и пара-гидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Примерно 70% снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов. Результаты исследований in vitro дают основания предположить, что CYP3A4 печени играет важную роль в метаболизме аторвастатина. В пользу этого факта свидетельствует повышение концентрации аторвастатина в плазме крови человека при одновременном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследования in vitro также показали, что аторвастатин является слабым ингибитором CYP3A4. Не отмечено клинически значимого влияния аторвастатина на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется главным образом CYP3A4, поэтому маловероятно, что аторвастатин оказывает существенное влияние на фармакокинетику других субстратов CYP3A4.

*Выведение*

$T_{1/2}$ амлодипина из плазмы крови составляет около 35-50 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз/сут. 10% неизмененного амлодипина и 60% метаболитов выводятся почками.

Аторвастатин и его метаболиты выводятся главным образом с желчью в результате печеночного и/или внепеченочного метаболизма, аторвастатин не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции. $T_{1/2}$ составляет около 14 ч, при этом $T_{1/2}$ ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы благодаря наличию активных метаболитов составляет около 20-30 ч. После приема внутрь в моче обнаруживается менее 2% дозы.

*Фармакокинетика в особых клинических случаях*

Концентрация аторвастатина в плазме крови значительно повышается ($C_{max}$ примерно в 16 раз, AUC примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по классификации Чайлд-Пью).

Концентрации амлодипина в плазме не зависят от степени почечной недостаточности; амлодипин не выводится при диализе.

Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина в плазме крови, в связи с этим коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Концентрация аторвастатина в плазме крови у женщин отличается ($C_{max}$ примерно на 20% выше, а AUC на 10% ниже) от таковой у мужчин, однако клинически значимых различий влияния препарата на липидный обмен у мужчин и женщин не выявлено.

Время, необходимое для достижения $C_{max}$ амлодипина в плазме крови, практически не зависит от возраста. У людей пожилого возраста отмечена тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$ . У пациентов различных возрастных групп с хронической сердечной недостаточностью наблюдалось увеличение AUC и $T_{1/2}$. Переносимость амлодипина в одних и тех же дозах у пожилых и молодых людей одинаково хорошая.

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

популяцией не выявлено.

## Показания к применению:

— артериальная гипертензия с тремя и более факторами риска развития сердечно-сосудистых событий (фатальная и нефатальная ИБС, необходимость в реваскуляризации, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака), с нормальным или умеренно повышенным уровнем Хс без клинически выраженной ИБС.

Препарат применяется в случаях, когда рекомендуется комбинированная терапия амлодипином и невысокими дозами аторвастатина. Возможно сочетание Кадуэта с другими антигипертензивными и/или антиангинальными средствами.

Кадуэт применяется в случаях, когда гиполипидемическая диета и другие нефармакологические методы лечения дислипидемии оказываются мало- или неэффективными.

## Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Гипертензия
- Инсульт
- Инфаркт миокарда
- Миокардит
- Тремор

## Противопоказания:

— активное заболевание печени или стойкое повышение активности печеночных ферментов более чем в 3 раза выше нормы неясной этиологии;

— выраженная артериальная гипотензия;

— беременность;

— период лактации (грудное вскармливание);

— применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции;

— детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, аторвастатину или любому компоненту препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и/или с заболеванием печени (в анамнезе).

## Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь по 1 таб. 1 раз/сут в любое время, независимо от приема пищи.

Начальную и поддерживающую дозы подбирают индивидуально с учетом эффективности и переносимости обоих компонентов в лечении артериальной гипертензии/стенокардии и дислипидемии. Кадуэт можно назначать пациентам, которые уже принимают один из компонентов препарата в монотерапии.

Кадуэт используют в сочетании с немедикаментозными методами лечения, включая диету, физические нагрузки, снижение массы тела у пациентов с ожирением, отказ от курения.

Начинать лечение следует с приема таблеток 5/10 мг (амлодипина/аторвастатина, соответственно). У пациентов с артериальной гипертензией необходимо контролировать АД каждые 2-4 недели и, при необходимости, возможен перевод на прием таблеток 10/10 мг (амлодипина/аторвастатина, соответственно).

При *ИБС* рекомендуемая доза амлодипина составляет 5-10 мг 1 раз/сут.

При *первичной гиперхолестеринемии и комбинированной (смешанной) гиперлипидемии* доза аторвастатина для большинства пациентов - 10 мг 1 раз/сут; терапевтическое действие проявляется в течение 2 недель и обычно достигает максимума в течение 4 недель; при длительном лечении эффект сохраняется.

У **пациентов с нарушением функции почек** коррекции дозы не требуется.

При назначении препарата **пожилым пациентам** коррекции дозы не требуется.

## Побочное действие:

В клинических исследованиях безопасность амлодипина и аторвастатина изучалась у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии, при этом каких-либо неожиданных нежелательных эффектов при комбинированной терапии не зарегистрировано.

Нежелательные эффекты соответствовали выявленным ранее при лечении амлодипином и/или аторвастатином. В целом переносимость комбинированной терапии была хорошей. Большинство нежелательных эффектов были легко или умеренно выраженными. В контролируемых клинических исследованиях из-за нежелательных эффектов или отклонений лабораторных показателей лечение амлодипином и аторвастатином было прекращено у 5.1% пациентов, а плацебо - у 4.0%.

**Амлодипин**

Далее под частотой побочных реакций понимается: частые (> 1%), нечастые (< 1%), редкие (< 0.1%), очень редкие (< 0.01%).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - периферические отеки (лодыжек и стоп), сердцебиение; нечасто - чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, васкулит; редко - развитие или усугубление сердечной недостаточности; очень редко - нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий), инфаркт миокарда, боли в грудной клетке, мигрень.

*Со стороны костно-мышечной системы:* нечасто - артралгия, судороги мышц, миалгия, боль в спине, артроз; редко - миастения.

*Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость; нечасто - недомогание, обморок, повышенное потоотделение, астения, гипестезии, парестезии, периферическая невропатия, тремор, бессонница, лабильность настроения, необычные сновидения, нервозность, депрессия, тревога; редко - судороги, апатия, ажитация; очень редко - атаксия, амнезия.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - боль в брюшной полости, тошнота; нечасто - рвота, изменения режима дефекации (включая запор, метеоризм), диспепсия, диарея, анорексия, сухость во рту, жажда; редко - гиперплазия десен, повышение аппетита; очень редко - гастрит, панкреатит, гипербилирубинемия, желтуха (обычно холестатическая), повышение активности печеночных трансаминаз, гепатит.

*Со стороны системы кроветворения:* очень редко - тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, тромбоцитопения.

*Метаболические нарушения:* очень редко - гипергликемия.

*Со стороны системы органов дыхания:* нечасто - одышка, ринит; очень редко - кашель.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нечасто- учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, никтурия, импотенция; очень редко - дизурия, полиурия.

*Со стороны органа зрения:* нечасто - нарушения зрения, диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах.

*Со стороны кожных покровов:* нечасто - алопеция; редко - дерматит; очень редко - ксеродермия, нарушение пигментации кожи.

*Аллергические реакции:* нечасто - кожный зуд, сыпь; очень редко - ангионевротический отек, многоформная эритема, крапивница.

*Прочие:* нечасто - звон в ушах, гинекомастия, увеличение/снижение массы тела, извращение вкуса, озноб, носовое кровотечение; очень редко - паросмия, "холодный" пот.

**Аторвастатин**

Обычно хорошо переносится. Побочные реакции, как правило, легкие и преходящие.

Наиболее частые побочные реакции (≥1%):

*Со стороны ЦНС:* бессонница, головная боль, астенический синдром.

*Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, диарея, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм.

*Со стороны костно-мышечной системы**:*** миалгия.

Менее частые побочные реакции:

*Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* недомогание, головокружение, амнезия, парестезии, периферическая невропатия, гипестезия.

*Со стороны пищеварительной системы:* рвота, анорексия, гепатит, панкреатит, холестатическая желтуха.

*Со стороны костно-мышечной системы**:*** боль в спине, судороги мышц, миозит, миопатия, артралгии, рабдомиолиз.

*Аллергические реакции:* крапивница, зуд, кожная сыпь, анафилаксия, буллезная сыпь, многоформная экссудативная эритема, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона).

*Метаболические нарушения:* гипогликемия, гипергликемия, повышение сывороточной КФК, увеличение массы тела.

*Со стороны системы кроветворения:* тромбоцитопения.

*Прочие:* импотенция, периферические отеки, боль в груди, вторичная почечная недостаточность, алопеция, шум в ушах, утомление.

Причинно-следственная связь с приемом препарата установлена не для всех перечисленных выше реакций.

Не все перечисленные эффекты имели установленную причинную связь с терапией аторвастатином.

## Передозировка:

Сведений о передозировке препарата нет.

Как амлодипин, так и аторвастатин активно связываются с белками плазмы крови, поэтому существенное увеличение клиренса комбинированного препарата при гемодиализе маловероятно.

*Симптомы* передозировки амлодипина: чрезмерная периферическая вазодилатация, приводящая к рефлекторной тахикардии, и выраженное и стойкое снижение АД, в т.ч. с развитием шока и летального исхода.

*Симптомы* передозировки аторвастатина не описаны.

*Лечение* передозировки амлодипина: прием активированного угля сразу или в течение 2 ч после приема амлодипина в дозе 10 мг приводит к значительной задержке всасывания препарата. В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка. Клинически значимая артериальная гипотензия, вызванная передозировкой амлодипина, требует проведения активных мероприятий, направленных на поддержание функции сердечно-сосудистой системы, включая контроль показателей работы сердца и легких, возвышенного положения конечностей и контроль ОЦК и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов и АД может быть полезным применение сосудосуживающего препарата, если нет противопоказаний к его назначению, для устранения последствий блокады кальциевых каналов - в/в введение глюконата кальция.

Специфических средств для *лечения* передозировки аторвастатина нет. В случае передозировки следует проводить симптоматическое и поддерживающее лечение по мере необходимости.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

Кадуэт противопоказан при беременности, т.к. в состав препарата входит аторвастатин.

**Женщины репродуктивного возраста** во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции. Препарат можно назначать женщинам репродуктивного возраста только в том случае, если вероятность беременности низкая, а пациентки проинформированы о возможном риске для плода.

Кадуэт противопоказан в период кормления грудью, т.к. в состав его входит аторвастатин. Сведений о выведении аторвастатина с грудным молоком нет. Учитывая возможность развития нежелательных реакций у грудных детей, женщины, получающие препарат, должны прекратить кормление грудью.

Безопасность применения амлодипина при беременности и в период кормления грудью не установлена.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Показано, что фармакокинетика амлодипина 10 мг при комбинированной терапии аторвастатином 10 мг у здоровых добровольцев не меняется. Амлодипин не оказывал влияния на $C_{max}$ аторвастатина, но вызывал увеличение AUC на 18%. Взаимодействие препарата Кадуэт с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но проводились исследования каждого из компонентов в отдельности.

**Амлодипин**

Можно ожидать, что ингибиторы микросомального окисления будут повышать концентрацию амлодипина в плазме, усиливая риск побочных эффектов, а индукторы микросомальных ферментов печени - уменьшать.

При одновременном применении амлодипина с циметидином фармакокинетика амлодипина не меняется.

Одновременный однократный прием 240 мл грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина.

В отличие от других блокаторов медленных кальциевых каналов клинически значимого взаимодействия амлодипина не было обнаружено при совместном применении с НПВС, особенно индометацином.

Возможно усиление антиангинального и гипотензивного действия блокаторов медленных кальциевых каналов при совместном применении с тиазидными и "петлевыми" диуретиками, верапамилом, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а также повышение их гипотензивного действия при совместном применении с альфа$_1$-адреноблокаторами, нейролептиками.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного эффекта обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые блокаторы медленных кальциевых каналов могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

При совместном применении блокаторов медленных кальциевых каналов с препаратами лития возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Амлодипин не влияет in vitro на степень связывания с белками плазмы крови дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.

Алюминий/магнийсодержащие антациды при однократном приеме не оказывали существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Однократный прием сильденафила (в дозе 100 мг) у больных эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

При одновременном применении амлодипина с дигоксином у здоровых добровольцев сывороточные уровни и почечный клиренс дигоксина не изменяются.

При однократном и повторном применении в дозе 10 мг амлодипин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику этанола.

Амлодипин не влияет на изменения протромбинового времени, вызванные варфарином.

Амлодипин не вызывает значительных изменений фармакокинетики циклоспорина.

Влияние на результаты лабораторных тестов не известно.

**Аторвастатин**

Риск развития миопатии во время лечения другими препаратами этого класса повышается при одновременном применении циклоспорина, производных фиброевой кислоты, эритромицина, противогрибковых препаратов, относящихся к азолам, и никотиновой кислоты.

Одновременный прием внутрь суспензии, содержащей магния и алюминия гидроксиды, снижал концентрацию аторвастатина в плазме крови примерно на 35%, однако степень уменьшения содержания Хс-ЛПНП при этом не менялась.

Аторвастатин не влияет на фармакокинетику феназона, поэтому взаимодействие с другими препаратами, метаболизирующимися теми же изоферментами цитохрома P450, не ожидается.

При одновременном применении колестипола концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась примерно на 25%; однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестипола превосходил таковой каждого препарата в отдельности.

При повторном приеме дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг/сут концентрация дигоксина увеличивалась примерно на 20%. Пациенты, получающие дигоксин в сочетании с аторвастатином, требуют соответствующего наблюдения.

При одновременном применении аторвастатина и эритромицина (500 мг 4 раза/сут) или кларитромицина (500 мг 2

раза/сут), которые ингибируют CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови.

При одновременном применении аторвастатина (10 мг 1 раз/сут) и азитромицина (500 мг 1 раз/сут) концентрация аторвастатина в плазме не менялась.

При одновременном применении аторвастатина и терфенадина клинически значимых изменений фармакокинетики терфенадина не выявлено.

При одновременном применении аторвастатина и перорального контрацептива, содержащего норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение AUC норэтистерона и этинилэстрадиола примерно на 30% и 20%, соответственно. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей аторвастатин.

Клинически значимого взаимодействия аторвастатина с варфарином не обнаружено.

Клинически значимого взаимодействия аторвастатина с циметидином не обнаружено.

При одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина в дозе 10 мг фармакокинетика аторвастатина в равновесном состоянии не изменялась.

Одновременное применение аторвастатина с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы CYP3A4, сопровождалось увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови.

В клинических исследованиях аторвастатин применяли в сочетании с антигипертензивными средствами и эстрогенами, которые назначали с заместительной целью; признаков клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено; исследования взаимодействия со специфическими препаратами не проводились.

## Особые указания и меры предосторожности:

У пациентов, получавших аторвастатин, наблюдалась миалгия. Диагноз миопатии (боль или слабость в мышцах в сочетании с повышением активности КФК более чем в 10 раз по сравнению с ВГН) следует предполагать у пациентов с распространенными миалгиями, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК. Пациенты должны немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. Терапию препаратом Кадуэт следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК или при наличии подтвержденной или предполагаемой миопатии.

Риск миопатии при лечении другими препаратами этого класса возрастает при одновременном применении циклоспорина, производных фиброевой кислоты, эритромицина, никотиновой кислоты или азольных противогрибковых препаратов. Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный CYP3A4, и/или транспорт лекарственных средств. Известно, что CYP3A4 - основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации аторвастатина. Назначая аторвастатин в гиполипидемических дозах в сочетании с производными фиброевой кислоты, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми препаратами или никотиновой кислотой, следует тщательно взвесить ожидаемую пользу и риск лечения и регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев лечения и в период повышения дозы любого препарата. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодическое определение активности КФК, хотя такой контроль не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии.

Прием Кадуэта может вызвать повышение активности КФК. При применении аторвастатина, как и других препаратов этого класса, описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. Терапию препаратом Кадуэт следует временно прекратить или полностью отменить при появлении признаков возможной миопатии или наличии фактора риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, оперативное вмешательство, травма, метаболические, эндокринные и электролитные нарушения и неконтролируемые судороги). Лечение амлодипином в адекватной дозе с целью контроля артериальной гипертензии может быть продолжено.

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Хотя имеющиеся данные об амлодипине и аторвастатине свидетельствуют о том, что комбинированный препарат не должен ухудшать способность управления автомобилем и пользования техникой, следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и управлении механизмами (учитывая возможное развитие чрезмерного снижения АД, головокружения, обморока).

***При нарушениях функции почек***

У **пациентов с нарушением функции почек** коррекции дозы не требуется.

***При нарушениях функции печени***

Противопоказание: активное заболевание печени или стойкое повышение активности печеночных ферментов более чем в 3 раза выше нормы неясной этиологии.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с заболеванием печени (в анамнезе).

***Применение в пожилом возрасте***

При назначении препарата **пожилым пациентам** коррекции дозы не требуется.

***Применение в детском возрасте***

Противопоказание: детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

## Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°C. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## Срок годности:

3 года.

## Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

**Источник:** http://drugs.thead.ru/Kaduet