

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CADUET 5 mg/10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas) a atorvastatinum 10 mg (ve formě atorvastatinum calcicum trihydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé podlouhlé potahované tablety, na jedné straně je vyraženo "Pfizer", na druhé straně „CDT 051“.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Caduet je indikován pro prevenci kardiovaskulárních příhod u pacientů s hypertenzí, u nichž se současně vyskytují tři kardiovaskulární rizikové faktory a kteří mají normální nebo mírně zvýšenou hladinu cholesterolu v plazmě, nemají klinické příznaky ischemické choroby srdeční (ICHS) a u nichž se považuje za vhodné podávání kombinace amlodipinu spolu s nízkými dávkami atorvastatinu v souladu se současnými doporučeními pro léčbu (viz bod 5.1).

Přípravek Caduet by měl být užíván tehdy, pokud dietní a jiná nefarmakologická opatření nebyla dostatečně účinná.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Caduet se užívá perorálně.

Běžná počáteční dávka je 5 mg/10 mg 1x denně.

Pokud je u pacienta sledována potřeba zvýšené kontroly krevního tlaku, může se začít s počáteční dávkou 10 mg/10 mg 1x denně.

Přípravek se může užívat kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo bez jídla.

Caduet může být užíván samostatně nebo v kombinaci s antihypertenzivy, ale neměl by být užíván v kombinaci spolu s ostatními blokátory kalciových kanálů nebo s jinými statiny.

##### **Porucha funkce ledvin**

U pacientů s poruchou funkce ledvin není potřeba upravovat velikost podávané dávky (viz body 4.4 a 5.2).

### **Porucha funkce jater**

Podávání přípravku Caduet je kontraindikováno u pacientů s akutním onemocněním jater (viz bod 4.3).

### **Pediatrická populace**

Bezpečnost a účinnost přípravku Caduet u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Proto se podávání přípravku Caduet v této věkové skupině nedoporučuje.

### **Starší pacienti**

U starších pacientů není potřeba velikost dávky upravovat (viz bod 5.2).

### **Užití v kombinaci s jinými léčivými přípravky**

V případě souběžného podání s cyklosporinem nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout 10 mg (viz bod 4.5).

U pacientů užívajících antivirotika elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C souběžně s atorvastatinem nesmí dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).

## **4.3 Kontraindikace**

Podávání přípravku Caduet je kontraindikováno u pacientů:

- s hypersenzitivitou na dihydropyridiny\*, na léčivé látky amlodipin a atorvastatin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- s jaterním onemocněním v aktivním stavu nebo neobjasněným přetrvávajícím zvýšením sérových transamináz na více než trojnásobek normálních hodnot,
- v těhotenství, v období kojení a u žen, které mohou otěhotnět a neužívají vhodný kontracepční prostředek (viz bod 4.6),
- v kombinaci s itrakonazolem, ketokonazolem a telithromycinem (viz bod 4.5)
- s těžkou hypotenzí
- v šoku (včetně kardiogenního šoku)
- s obstrukcí výtokového traktu levé komory (např. pokročilá aortální stenóza)
- s hemodynamicky nestabilním srdečním selháním po akutním infarktu myokardu
- léčených antivirotiky glekaprevirem/pibrentasvirem proti hepatitidě C

\*amlodipin je dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### **Srdeční selhání**

Pacienti se srdečním selháním musí být léčeni s opatrností. V dlouhodobé placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (NYHA III a IV) byla u pacientů léčených amlodipinem hlášena vyšší incidence plicního edému než u pacientů užívajících placebo (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány s opatrností pacientům se srdečním selháním, z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

### **Vliv na játra**

Jaterní testy by měly být provedeny před zahájením léčby a pravidelně kontrolovány v průběhu a po skončení léčby, a dále by se jaterní testy měly provést také u pacientů, u kterých se objeví jakékoliv známky nebo symptomy poškození jater. Pacienti, u kterých je zaznamenáno zvýšení hladin sérových transamináz, by měli být sledováni až do doby, než se jejich hladiny transamináz znormalizují.

Pokud přetrvává více než trojnásobně zvýšená hladina jaterních enzymů ALT nebo AST oproti horní hranici normálních hodnot (ULN), léčba by měla být ukončena.

Hodnoty biologického poločasu amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší; dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno.

S ohledem na přítomnost léčivé látky atorvastatinu, by měl být přípravek Caduet podáván s opatrností u pacientů, kteří konzumují značná množství alkoholu, mají zhoršenou funkci jater a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění.

### **Vliv na kosterní svalstvo**

Atorvastatin, stejně jako ostatní zástupci inhibitorů HMG-CoA reduktázy, může mít v ojedinělých případech vliv na kosterní svalstvo a může vyvolávat myalgie, myositidy a myopatie, které mohou ve vzácných případech progredovat do rabdomyolýzy – stav charakterizovaný výrazně zvýšenými hladinami CK (kreatinkinázy) > 10 ULN (horní hranice normálních hodnot), myoglobinemií a myoglobinurií, který může vyústit v renální selhání a ve vzácných případech může končit fatálně.

U asymptomatických pacientů léčených statiny není pravidelná kontrola hladin kreatinkinázy (CK) či jiných svalových enzymů doporučována. Sledování kreatinkinázy (CK) je doporučováno před zahájením a v průběhu léčby jakýmkoliv statinem u pacientů s predisponujícími faktory pro vznik rabdomyolýzy a s příznaky svalového onemocnění (viz níže).

Výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny byl hlášen velmi vzácně. Klinicky je IMNM charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny.

### Před zahájením léčby

Caduet je třeba předepisovat s opatrností u pacientů s predisponujícími faktory pro vznik rabdomyolýzy. Před zahájením léčby pomocí statinů je nutné změřit hladinu kreatinkinázy (CK) v následujících případech:

- porucha funkce ledvin
- hypotyreóza
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičného svalového onemocnění
- svalová toxicita způsobená statiny nebo fibráty v anamnéze
- historie onemocnění jater a/nebo nadměrné požívání alkoholu
- u pacientů starších 70 let; potřebu měření je třeba zvážit podle predisponujících faktorů pro vznik rabdomyolýzy
- situace, kdy může dojít k nárůstu plazmatických hladin, jako jsou interakce (viz bod 4.5) a zvláštní populace včetně genetických subpopulací (viz bod 5.2).

V těchto případech je třeba zvážit poměr rizika ku prospěchu léčby a pacienty s touto anamnézou je doporučeno klinicky monitorovat

Jsou-li hladiny CK již před zahájením terapie významně zvýšené (> 5x ULN), léčba by neměla být zahájena.

### Měření kreatinkinázy

Plazmatická hladina kreatinkinázy (CK) by neměla být měřena po namáhavém cvičení, nebo za přítomnosti jiné pravděpodobné příčiny zvýšení hladiny CK, jež by mohla ztěžovat správnou interpretaci výsledných hodnot. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené již před začátkem léčby (> 5x ULN), je potřeba tyto hodnoty potvrdit opakovaným měřením během následujících 5-7 dnů.

### Opatření během léčby:

- Pacient musí být poučen o nutnosti okamžitého hlášení výskytu těchto nežádoucích účinků: neobjasněné bolesti svalů, svalové křeče nebo svalová slabost, zvláště, jsou-li tyto stavy

- provázeny malátností a horečkou.
- Objeví-li se tyto symptomy během léčby přípravkem Caduet, je třeba změřit pacientovy hladiny CK. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ( $> 5x$  ULN), léčbu je třeba přerušit.
  - Jsou-li nežádoucí účinky související se svalovou tkání vážné a denně snižují komfort pacienta, je třeba zvážit přerušování léčby, i když hladiny CK jsou nižší než  $\leq 5 x$  ULN.
  - Pokud tyto příznaky vymizí a hladiny CK se vrátí k normě, je možné zvážit další podávání přípravku Caduet v nejnižší dávce, je však nutné pečlivé sledování pacienta.
  - Přípravek Caduet je nutné vysadit při klinicky významném zvýšení hladin CK ( $> 10x$  ULN), nebo při potvrzené rhabdomyolýze, nebo i podezření na ni.

Amlodipin nemá žádný účinek na laboratorní parametry.

### **Souběžná léčba s jinými léčivými přípravky**

Stejně jako u jiných léčivých přípravků, které patří do skupiny statinů, i u přípravku Caduet existuje riziko vzniku rhabdomyolýzy, pokud je podáván současně s některými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace atorvastatinu, jako jsou: silné inhibitory CYP3A4 nebo transportní proteiny (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, a inhibitory HIV-proteázy zahrnující ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno při souběžném užití gemfibrozilu a ostatních fibrátů, antivirotik k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru), erythromycinu, niacinu, ezetimibu nebo kolchicinu. Je-li to možné, doporučuje se zvážit jiné možnosti léčby (nezpůsobující nežádoucí interakce).

V případech, kdy je souběžné podání s přípravkem Caduet nezbytné, je nutné zvážit přínos a riziko takové léčby a podle potřeby pacienta pečlivě klinicky sledovat (viz bod 4.5).

Přípravek Caduet se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání statinu a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

### **Studie SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)**

Z analýzy podtypů cévních mozkových příhod u pacientů bez ischemické choroby srdeční s nedávno prodělanou cévní mozkovou příhodou nebo s transitorní ischemickou atakou (TIA) vyplývá, že existuje vyšší incidence hemoragické CMP u pacientů, kteří zahájili léčbu atorvastatinem v dávce 80 mg než u placebo. Toto zvýšené riziko bylo zaznamenáno především u pacientů s hemoragickou CMP nebo lakunárním infarktem prodělanými před vstupem do studie. U pacientů s prodělanou hemoragickou CMP nebo lakunárním infarktem je poměr rizika a přínosu užívání atorvastatinu v dávce 80 mg nejistý, a před zahájením léčby je nutné vzít v úvahu případné riziko hemoragické CMP (viz bod 5.1).

### **Intersticiální plicní onemocnění**

Po užití některých statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, především u dlouhodobé léčby (viz bod 4.8). Projevy mohou zahrnovat dušnost, neproduktivní kašel a zhoršení celkového zdravotního stavu (únava, úbytek tělesné hmotnosti a horečka). Je-li u pacienta podezření rozvoje intersticiálního plicního onemocnění, je nutné léčbu statiny ukončit.

## **Diabetes mellitus**

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny – redukcí vaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (glukóza nalačno 5,6-6,9 mmol/l, BMI >30kg/m<sup>2</sup>, zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Lékové interakce při kombinovaném podávání léků

Data ze studie, ve které se zdravým jedincům podávala denní dávka 10 mg amlodipinu spolu s 80 mg atorvastatinu, ukazují, že farmakokinetika amlodipinu není při souběžném podávání atorvastatinu narušena. Nebyl prokázán žádný vliv amlodipinu na C<sub>max</sub> atorvastatinu, ale AUC atorvastatinu vzrůstala v přítomnosti amlodipinu o 18% (CI<sub>90%</sub> [109-127%]).

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí mezi přípravkem Caduet a ostatními léčivými humánními přípravky. Přesto existuje několik studií, jež sledovaly interakce samotného amlodipinu nebo atorvastatinu.

### Účinky jiných léků na amlodipin

#### **Lékové kombinace, jež se nedoporučují**

#### Dantrolen (infuzní)

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin. Souběžné podávání amlodipinu a dantrolenu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### **Lékové kombinace vyžadující zvláštní pozornost**

#### Baklofen

Podílí se na zvýšení antihypertenzního účinku. Z tohoto důvodu je potřeba pravidelně monitorovat krevní tlak a upravovat velikost podávané dávky antihypertenziv.

#### CYP3A4 inhibitory

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu, což vede ke zvýšenému riziku hypotenze. Klinické důsledky těchto farmakokinetických změn mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

#### CYP3A4 induktory

Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Podávání amlodipinu s grepfruitem či grepfruitovou šťávou se nedoporučuje, protože u některých pacientů může dojít ke zvýšení biologické dostupnosti amlodipinu a v důsledku toho k většímu poklesu krevního tlaku.

#### **Účinek amlodipinu na jiné léčivé přípravky**

Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku je větší při podání jiných léčivých přípravků s antihypertenzním účinkem.

### Takrolimus

Existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu, pokud se podává současně s amlodipinem, avšak farmakokinetický mechanismus této interakce není plně znám. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, je nutné při podávání amlodipinu pacientovi léčenému takrolimem sledovat hladinu takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávku takrolimu.

### Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorů mTOR.

V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu ani warfarinu.

## **Lékové kombinace, které je třeba vzít v úvahu**

### Alfa-1 blokátory používané v urologii (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, tetrazosin)

Zvyšují hypotenzní efekt. Hrozí riziko vzniku závažné ortostatické hypotenze.

### Amifostin

Zvyšuje hypotenzní účinek dodatečnými nežádoucími účinky.

### Imipraminová antidepresiva, neuroleptika

Prohloubení antihypertenzního účinku a zvýšení rizika vzniku ortostatické hypotenze.

### Beta blokátory používané při léčbě srdečního selhání (bisoprolol, karvedilol, metoprolol)

Při jejich podávání hrozí riziko vzniku hypotenze a srdečního selhání u pacientů s latentním či nekontrolovaným srdečním selháním (*in vitro* byl prokázán negativní inotropní efekt dihydroropyridinů, který je proměnlivý a závisí na druhu přípravku a který může podpořit negativní inotropní efekt beta-blokátorů). Léčba pomocí beta-blokátorů může minimalizovat odpověď sympatiku na nadměrnou hemodynamickou zátěž.

### Kortikosteroidy, tetrakosaktid

Podílí se na snížení antihypertenzního účinku (kortikoidy zadržují vodu a sodík v organismu).

### Ostatní antihypertenziva

Současné podávání amlodipinu spolu s ostatními antihypertenzivy (beta-blokátory, blokátory angiotenzinu II, diuretika, ACE inhibitory) se může podílet na zvýšení hypotenzního účinku amlodipinu. Trinitráty, nitráty nebo jiná vazodilatancia je možné podávat jen s opatrností.

### Sildenafil

Jedna 100mg dávka sildenafilu podaná pacientům trpícím esenciální hypertenzí neměla žádný vliv na farmakokinetické parametry amlodipinu. Pokud byl amlodipin a sildenafil podán současně, každý z nich prokázal nezávisle na sobě svůj vlastní hypotenzní účinek.

### Cyklosporin

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací vyjma pacientů po renální transplantaci, u nichž byla pozorována variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0 % – 40 %). Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

Ve studiích sledujících vzájemné působení látek bylo také zjištěno, že na farmakokinetiku amlodipinu nemá žádný vliv současné podávání cimetidinu, atorvastatinu, hlinitých/hořečnatých solí a digoxinu.

### Účinek současně užívaných léků na atorvastatin

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem proteinu MDR1 (multi-drug resistance protein 1) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance (viz bod 5.2). Současná léčba inhibitory cytochromu CYP3A4 nebo inhibitory transportních proteinů, může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací atorvastatinu a zvýšenému riziku myopatie. Toto riziko může být zvýšené i při souběžném podání atorvastatinu s dalšími léčivými přípravky, které mohou potencovat myopatii, jako jsou fibráty a ezetimib (viz bod 4.3 a 4.4).

#### Inhibitory CYP3A4

Bylo prokázáno, že silné inhibitory CYP3A4 vedou k významně zvýšeným koncentracím atorvastatinu (viz Tabulka 1 a podrobnější údaje níže). Souběžnému podání silných inhibitorů CYP3A4 (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, některých antivirotik používaných k léčbě hepatitidy C (např. elbasviru/grazopreviru) a inhibitory HIV proteázy zahrnující ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, atd.) je třeba se vyvarovat. V případech kdy souběžnému podání není možné zabránit, je nutné užít nižší zahajovací a maximální dávky atorvastatinu a je doporučeno pečlivě sledovat pacienta (viz Tabulka 1).

Středně silné inhibitory CYP3A4 (např. erythromycin, diltiazem, verapamil a flukonazol) mohou zvýšit plazmatické koncentrace atorvastatinu (viz Tabulka 1). Při užití erythromycinu v kombinaci se statiny bylo pozorováno zvýšené riziko myopatie. Interakční studie hodnotící účinek amiodaronu nebo verapamilu na atorvastatin nebyly provedeny. Amiodaron a verapamil jsou známé svojí inhibiční aktivitou CYP3A4 a souběžné podání s atorvastatinem může mít za následek zvýšenou expozici atorvastatinu. Proto je při souběžném podání se středně silnými inhibitory CYP3A4 vhodné podávat nižší maximální dávku atorvastatinu a je doporučeno vhodné klinické sledování pacienta. Po zahájení léčby nebo úpravě dávky inhibitoru je doporučeno vhodné klinické sledování.

#### Induktory CYP3A4

Současné podávání atorvastatinu s induktory cytochromu P450 3A (např. efavirenz, rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést k proměnlivým snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. S ohledem na duální mechanismus interakce rifampicinu (indukce cytochromu P450 3A a inhibice transportéru OATP1B1 jaterní buňky), se doporučuje při souběžné podávání atorvastatinu s rifampicinem podání obou léčivých přípravků současně, protože podání atorvastatinu opožděně za podáním rifampicinu může být spojeno s významným snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. Účinek rifampicinu na koncentrace atorvastatinu v jaterních buňkách ovšem není znám, a není-li možné souběžnému podání zabránit, je nutné pacienta sledovat kvůli účinnosti léčby.

#### Inhibitory transportérů

Inhibitory transportních proteinů (např. cyklosporin) mohou zvýšit systémovou expozici atorvastatinu (viz Tabulka 1). Účinek inhibice transportních proteinů na koncentraci atorvastatinu v jaterních buňkách není znám. Není-li možné se souběžnému podání vyhnout, doporučuje se snížení dávky a klinické monitorování kvůli účinnosti léčby (viz Tabulka 1).

#### Gemfibrozil/fibráty

Použití fibrátů samotných je občas spojováno s účinky na svaly, včetně rhabdomyolýzy. Riziko těchto účinků může být vyšší za současného užívání fibrátů s atorvastatinem. Není-li možné se souběžnému podání vyhnout, je nutné podávat nejnižší terapeuticky účinnou dávku atorvastatinu a náležitě sledovat pacienta (viz bod 4.4).

#### Ezetimib

Použití ezetimibu samotného je spojováno s účinky na svaly, včetně rhabdomyolýzy. Riziko těchto

účinků může být vyšší za současného užívání ezetimibu s atorvastatinem. Doporučuje se náležitě klinické sledování pacienta.

#### Kolestipol

Plazmatická koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů byla snížena při současném užívání atorvastatinu a kolestipolu (poměr koncentrace atorvastatinu: 0,74). Hypolipidemický účinek byl vyšší při souběžném podání atorvastatinu a kolestipolu než při podání každého přípravku samostatně.

#### Kyselina fusidová

Riziko myopatie včetně rabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rabdomyolýza (včetně několika úmrtí).

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba atorvastatinem (viz bod 4.4).

#### Kolchicin

Ačkoli nebyly provedeny studie interakcí s atorvastatinem a kolchicinem, byly hlášeny případy myopatie při současném podávání atorvastatinu s kolchicinem. Je třeba opatrnosti při předepisování atorvastatinu s kolchicinem.

### Účinky atorvastatinu na souběžně podávané léky

#### Digoxin

Při současném opakovaném užívání digoxinu a atorvastatinu v dávce 10 mg se mírně zvýšila koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu. Je nutné náležitě sledovat pacienty léčené digoxinem.

#### Perorální kontraceptiva

Současné užívání atorvastatinu a perorálních kontraceptiv vede ke zvýšení koncentrace norethisteronu a ethinylestradiolu.

#### Warfarin

V klinické studii s pacienty dlouhodobě léčenými warfarinem, vedlo současné užívání atorvastatinu v dávce 80 mg denně a warfarinu během prvních 4 dnů léčby k mírnému zkrácení protrombinového času (o 1,7 sekundy), což se normalizovalo během 15 dnů léčby atorvastatinem. Přestože bylo hlášeno pouze několik případů klinicky významných antikoagulačních interakcí, je nutné u pacientů užívajících kumarinová antikoagulancia zjistit protrombinový čas před zahájením léčby atorvastatinem a poté dostatečně často opět na začátku léčby k potvrzení, že nedochází k významným změnám protrombinového času. Po potvrzení stabilního protrombinového času je vhodné protrombinový čas sledovat v obvyklých intervalech doporučených pro pacienty užívající kumarinová antikoagulancia. Při změně dávky nebo vysazení atorvastatinu se celý postup opakuje. Léčba atorvastatinem nebyla spojena s krvácením nebo změnami protrombinového času u pacientů neužívajících antikoagulancia.

Tabulka 1: Účinek souběžné podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku atorvastatinu

<u>Souběžné podávané léčivé přípravky a dávkování</u>	<u>Atorvastatin</u>		
	<u>Dávka (mg)</u>	<u>Poměr AUC<sup>&amp;</sup></u>	<u>Klinické doporučení<sup>#</sup></u>
Glekaprevir 400 mg 1x denně/Pibrentasvir 120 mg 1x denně, 7 dnů	10 mg 1x denně po dobu 7 dnů	8,3	Souběžné podávání s přípravky obsahujícími glekaprevir nebo pibrentasvir je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Tipranavir 500 mg 2x denně/Ritonavir 200 mg 2x denně, 8 dnů	40 mg 1.den, 10 mg 20.den	9,4	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, nepřekračujte



dnů (14. – 21.den)			dávku 10 mg atorvastatinu denně. Je doporučeno klinické sledování pacientů.
Telaprevir 750 mg každých 8 hodin, 10 dnů	20 mg, jednorázová dávka	7,9	
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg 1x denně po dobu 28 dnů	8,7	
Lopinavir 400 mg 2x denně/ Ritonavir 100 mg 2x denně, 14 dnů	20 mg 1x denně po dobu 4 dnů	5,9	Žádné zvláštní doporučení.
Klarithromycin 500 mg 2x denně, 9 dnů	80 mg 1x denně po dobu 8 dnů	↑ 4,5	
Sachinavir 400 mg 2x denně/ Ritonavir (300 mg 2x denně od 5. - 7. dne, zvýšení na 400 mg 2x denně 8. den), 4. - 18.den, 30 min po podání atorvastatinu	40 mg 1x denně po dobu 4 dnů	3,9	Žádné zvláštní doporučení.
Darunavir 300 mg 2x denně/ Ritonavir 100 mg 2x denně, 9 dnů	10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	3,4	
Itrakonazol 200 mg 1x denně, 4 dny	40 mg, jednorázová dávka	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2x denně/ Ritonavir 100 mg 2x denně, 14 dnů	10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg 2x denně, 14 dnů	10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	2,3	
Elbasvir 50 mg 1x denně/ Grazoprevir 200 mg 1x denně, 13 dnů	10 mg, jednorázová dávka	1,95	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout denní dávku 20 mg.
Nelfinavir 1250 mg 2x denně, 14 dnů	10 mg 1x denně po dobu 28 dnů	1,74	Žádné zvláštní doporučení.
Grepfruitová šťáva, 240 ml 1x denně*	40 mg, jednorázová dávka	1,37	Příjem velkého množství grepfruitové šťávy současně s atorvastatinem se nedoporučuje.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dnů	40 mg, jednorázová dávka	1,51	Po zahájení léčby nebo po úpravě dávky diltiazemu, je doporučeno klinické sledování pacientů.
Erythromycin 500 mg 4x denně, 7 dnů	10 mg, jednorázová dávka	1,33	Doporučuje se nižší maximální dávka a klinické sledování pacientů.
Cimetidin 300 mg 4x denně, 2 týdny	10 mg 1x denně po dobu 2 týdnů	1,00	Žádné zvláštní doporučení.
Kolestipol 10 g 2x denně, 24 týdnů	40 mg 1x denně po dobu 8 týdnů	0,74**	Žádné zvláštní doporučení.
Antacida obsahující hořčík a hydroxidy hliníku, 30 ml 4x	10 mg 1x denně po dobu 15 dnů	0,66	Žádné zvláštní doporučení.

denně, 17 dnů			
Efavirenz 600 mg 1x denně, 14 dnů	10 mg po dobu 3 dnů	0,59	Žádné zvláštní doporučení.
Rifampicin 600 mg 1x denně, 7 dnů (souběžné podání)	40 mg, jednorázová dávka	1,12	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je podání atorvastatinu s rifampicinem doporučeno pouze s klinickým sledováním.
Rifampicin 600 mg 1x denně, 5 dnů (oddělené dávky)	40 mg, jednorázová dávka	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2x denně, 7 dnů	40 mg, jednorázová dávka	1,35	Doporučuje se klinické sledování pacientů.
Fenofibrát 160 mg 1x denně, 7 dnů	40 mg, jednorázová dávka	1,03	Doporučuje se klinické sledování pacientů.
Boceprevir 800 mg 3x denně, 7 dnů	40 mg, jednorázová dávka	2,3	Doporučuje se nižší počáteční dávka a klinické sledování těchto pacientů. Dávka atorvastatinu nesmí přesáhnout denní dávku 20 mg při současném podávání bocepreviru.

& Představuje poměr léčby (souběžně podávaný léčivý přípravek plus atorvastatin versus samotný atorvastatin).

# Viz body 4.4 a 4.5 pro klinickou významnost.

\* Obsahuje 1 nebo více složek, které inhibují CYP3A4 a mohou zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A4. Příjem 240 ml grepfruitové šťávy měl rovněž za následek snížení AUC o 20,4% u aktivního orthohydroxy metabolitu. Velká množství grepfruitové šťávy (více než 1,2 l denně po dobu 5 dnů) mohou zvýšit AUC atorvastatinu 2,5x a AUC aktivních metabolitů.

\*\* Poměr založený na jediném vzorku odebraném 8-16 hodin po podání dávky.

Tabulka 2: Účinek atorvastatinu na farmakokinetiku souběžně podávaných léčivých přípravků

Atorvastatin a dávkování	Souběžně podávané léčivé přípravky		
	Léčivý přípravek/Dávka (mg)	Poměr AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení
80 mg 1x denně po dobu 10 dnů	Digoxin 0,25 mg 1x denně, 20 dnů	1,15	Pacienti užívající digoxin musí být klinicky sledováni.
40 mg 1x denně po dobu 22 dnů	Perorální kontraceptiva 1x denně, 2 měsíce - norethisteron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Žádné zvláštní doporučení.
80 mg 1x denně po dobu 15 dnů	* Fenazon, 600 mg jednorázová dávka	1,03	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg jednorázová dávka	Tipranavir 500 mg 2x denně/ritonavir 200 mg 2x denně, 7 dnů	1,08	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	Fosamprenavir 1400 mg 2x denně, 14 dnů	0,73	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg 1x denně po dobu 4 dnů	Fosamprenavir 700 mg 2x denně/ritonavir 100 mg 2x denně, 14 dnů	0,99	Žádné zvláštní doporučení.

- \* Představuje poměr léčby (souběžně podávaný léčivý přípravek plus atorvastatin versus samotný atorvastatin).
- \* Souběžné podání několika dávek atorvastatinu a fenazonu mělo za následek malý nebo nezjistitelný účinek na clearance fenazonu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Caduet je během těhotenství a kojení kontraindikován.

##### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku by měly během léčby používat vhodné antikoncepční prostředky (viz bod 4.3).

##### Těhotenství

Bezpečnost u těhotných žen nebyla doložena. U těhotných žen nebyly provedeny kontrolované klinické studie s atorvastatinem. Po intrauterinní expozici inhibitorům HMG-CoA reductázy byly vzácně hlášeny kongenitální anomálie. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Léčba matek atorvastatinem může snížit hladinu mevalonátu u plodu, jenž je prekurzorem biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a obvyklé vysazení hypolipidemik během těhotenství může mít malý vliv na dlouhodobé riziko spojené s primární hypercholesterolemií.

Z těchto důvodů by přípravek Caduet neměl být užíván u těhotných, žen plánujících těhotenství nebo pravděpodobně těhotných. Léčba přípravkem Caduet má být vysazena po celou dobu těhotenství nebo do doby, kdy je potvrzeno, že žena těhotná není (viz bod 4.3).

Pokud žena během léčby otěhotní, musí být léčba okamžitě ukončena.

##### Kojení

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není znám. Není známo, zda se atorvastatin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. U potkanů byla zjištěna prakticky stejná koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů v mléce jako v plazmě (viz bod 5.3). Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků, nesmějí ženy užívající přípravek Caduet kojit (viz bod 4.3). Atorvastatin je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

##### Fertilita

Ve studiích se zvířaty neměl atorvastatin vliv na samčí ani samičí fertilitu (viz bod 5.3).

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Zatím nebyly provedeny studie zabývající se vlivem přípravku Caduet na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Atorvastatinová složka má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Nicméně, na základě poznatků o farmakodynamice amlodipinové složky přípravku Caduet, existuje riziko občasného výskytu závratí, bolestí hlavy, únavy nebo nevolnosti. Tento fakt je třeba vzít v úvahu během řízení a obsluhy strojů (viz bod 4.8)

## 4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost přípravku Caduet byla ověřena na 1092 pacientech ve dvojitě slepých kontrolovaných studiích, do kterých byli zařazeni pacienti se současnou diagnózou hypertenze a dyslipidemie. V klinických studiích s přípravkem Caduet nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky vztahující se ke kombinaci amlodipin/atorvastatin. Nežádoucí účinky, které se v těchto studiích objevily, spadaly do skupiny již známých nežádoucích účinků vyskytujících se u samotného amlodipinu a/nebo atorvastatinu (viz níže uvedená tabulka s přehledem nežádoucích účinků).

V kontrolovaných klinických studiích bylo nutno přerušit terapii u 5,1% pacientů na základě výskytu laboratorních abnormalit či nežádoucích účinků léčených amlodipinem a atorvastatinem. Pro srovnání ve skupině léčené placebem to bylo u 4% pacientů.

Níže uvedený přehled nežádoucích účinků byl sestaven na základě systému orgánové klasifikace MedDRA a četnosti výskytu nežádoucích účinků, a vychází ze zjištěných nežádoucích účinků hlášených u samotného amlodipinu a atorvastatinu.

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek	Frekvence	
		Amlodipin	Atorvastatin
<i>Infekce a infestace</i>	nasofaryngitida	-	časté
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	leukopenie	velmi vzácné	-
	trombocytopenie	velmi vzácné	vzácné
<i>Poruchy imunitního systému</i>	hypersenzitivita	velmi vzácné	časté
	anafylaxe	-	velmi vzácné
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	hypoglykemie	-	méně časté
	hyperglykemie*	velmi vzácné	časté
	váhový přírůstek	méně časté	méně časté
	váhový úbytek	méně časté	-
	anorexie	-	méně časté
<i>Psychiatrické poruchy</i>	insomnie	méně časté	méně časté
	poruchy nálady (včetně úzkosti)	méně časté	-
	noční můry		méně časté
	deprese	méně časté	není známo
	zmatenost	vzácné	-
<i>Poruchy nervového systému</i>	somnolence	časté	-
	závratě	časté	méně časté
	bolesti hlavy (zvláště na začátku léčby)	časté	časté
	tremor	méně časté	-
	hypoestezie, parestezie	méně časté	méně časté
	synkopa	méně časté	-
	hypertonie	velmi vzácné	-
	periferní neuropatie	velmi vzácné	vzácné
	amnezie	-	méně časté
	dysgeuzie	méně časté	méně časté
extrapyramidové příznaky	není známo	-	
<i>Poruchy oka</i>	rozmazané vidění	-	méně časté
	poruchy zraku (včetně diplopie)	časté	vzácné
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	tinitus	méně časté	méně časté
	ztráta sluchu	-	velmi vzácné
<i>Srdeční poruchy</i>	palpitace	časté	-

	arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a síňové fibrilace)	méně časté	-
	angina pectoris	vzácné	-
	infarkt myokardu	velmi vzácné	-
<i>Cévní poruchy</i>	zrudnutí	časté	-
	hypotenze	méně časté	-
	vaskulitida	velmi vzácné	-
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	faryngolaryngeální bolest	-	časté
	epistaxe	-	časté
	dyspnoe	časté	-
	rinitida	méně časté	-
	kašel	méně časté	-
	intersticiální plicní onemocnění, zvláště u dlouhodobé léčby	-	není známo
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	hyperplazie dásně	velmi vzácné	-
	nauzea	časté	časté
	bolesti horní i dolní části břicha	časté	méně časté
	zvracení	méně časté	méně časté
	dyspepsie	časté	časté
	změna střevní motility (včetně průjmu a zácpy)	časté	-
	sucho v ústech	méně časté	-
	dysgeuzie	méně časté	-
	průjem, zácpa, nadýmání	-	časté
	gastritida	velmi vzácné	
	pankreatitida	velmi vzácné	méně časté
	eruktace	-	méně časté
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	hepatitida	velmi vzácné	méně časté
	cholestáza	-	vzácné
	selhání jater	-	velmi vzácné
	žloutenka	velmi vzácné	-
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	bulózní dermatitida včetně erythema multiforme	velmi vzácné	vzácné
	Quinckeho edém	velmi vzácné	-
	erythema multiforme	velmi vzácné	-
	alopecie	méně časté	méně časté
	purpura	méně časté	-
	změna barvy kůže	méně časté	-
	svědění	méně časté	méně časté
	vyrážka	méně časté	méně časté
	hyperhidróza	méně časté	-
	exantém	méně časté	-
	kopřivka	méně časté	méně časté
	angioneurotický edém	velmi vzácné	vzácné
	exfoliativní dermatitida	velmi vzácné	-
	fotosenzitivita	velmi vzácné	-
	Stevens-Johnsonův syndrom	velmi vzácné	vzácné
	toxická epidermální nekrolýza	není známo	vzácné
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	otok kloubů (včetně kotníků)	časté	časté
	svalové křeče, svalové spasmy	časté	časté
	artralgie, myalgie (viz bod 4.4)	méně časté	časté

	bolest zad	méně časté	časté	
	bolest krku		méně časté	
	bolest končetin		časté	
	svalová únava	-	méně časté	
	myositida (viz bod 4.4)	-	vzácné	
	rabdomyolýza, myopatie	-	vzácné	
	tendinopatie, vzácně ruptura šlach	-	vzácné	
	lupus-like syndrom	-	velmi vzácné	
	imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM)	-	není známo (viz bod 4.4)	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	poruchy mikce, nokturie, zvýšená frekvence močení	méně časté	-	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	impotence	méně časté	méně časté	
	gynekomastie	méně časté	velmi vzácné	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	edém	velmi časté	méně časté	
	periferní edém	-	méně časté	
	únava	časté	méně časté	
	astenie	časté	méně časté	
	bolesti na hrudi	méně časté	méně časté	
	bolest	méně časté	-	
	malátnost	méně časté	méně časté	
	horečka	-	méně časté	
<i>Vyšetření</i>	zvýšení jaterních enzymů ALT a AST (většinou v důsledku cholestázy)	velmi vzácné	časté	
	zvýšené hladiny krevní CK (viz bod 4.4)	-	časté	
	přítomnost bílých krvinek v moči	-	méně časté	

\*Při užití některých statinů byly hlášeny případy diabetes mellitus: frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukóza na lačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze)

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

Zatím neexistují žádné informace o předávkování přípravkem Caduet u lidí.

#### Amlodipin

Existují jen omezené zkušenosti a data vztahující se k úmyslnému předávkování amlodipinem. Velká dávka amlodipinu může vyústit v rozsáhlou periferní vazodilataci a možnou reflexní tachykardií. Byla též hlášena výrazná a pravděpodobně prolouvaná systémová hypotenze vedoucí až k šoku a úmrtí. Každý pacient s hypotenzí způsobenou předávkováním amlodipinem musí být sledován na koronárních jednotkách intenzivní péče. Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být

užitečné vazokonstrikční látky. Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny, nepředpokládá se, že by dialýza byla přínosná.

### Atorvastatin

Speciální léčba při předávkování atorvastatinem neexistuje. Pokud dojde k předávkování atorvastatinem je třeba pacienta léčit symptomaticky a v případě potřeby použít podpůrnou léčbu. Je třeba provést jaterní testy a sledovat CK v krevním séru. Jelikož se léčivá látka výrazně váže na plazmatické proteiny, nemá léčba hemodialýzou pro urychlení vyloučení atorvastatinu větší význam.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reductázy, jiné kombinace (atorvastatin a amlodipin), ATC kód: C10BX03

Caduet má duální mechanismus působení: amlodipin působí jako dihydropyridinový antagonist kalcia (antagonista kalciových iontů/blokátor pomalých kalciových kanálů) a atorvastatin inhibuje HMG-CoA reductázu. Amlodipinová složka přípravku Caduet inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. Atorvastatinová složka přípravku Caduet je kompetitivní selektivní inhibitor HMG-CoA reductázy, enzymu, jenž katalyzuje stupeň přeměny 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzymu A na mevalonát, což je prekurzor sterolů včetně cholesterolu.

Při podání přípravku Caduet nebyly sledovány žádné rozdíly v účinku na snížení systolického krevního tlaku v porovnání s podáváním samotného amlodipinu.

Stejně tak nebyly sledovány rozdíly v účinku na snížení plazmatické hladiny LDL cholesterolu při podávání přípravku Caduet v porovnání s podáváním samotného atorvastatinu.

**Studie Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)** je 2x2 faktoriální, randomizovaná, studie srovnávající dva antihypertenzní režimy u celkem 19257 pacientů (rameno snižující krevní tlak – ASCOT-BPLA blood pressure lowering arm), jakož i účinek přidání 10 mg atorvastatinu v porovnání s placebem u 10305 pacientů (rameno snižující lipidy - ASCOT-LLA Lipid-Lowering arm) na vznik fatální a nefatální kardiovaskulární příhody.

Účinek atorvastatinu na fatální a nefatální kardiovaskulární příhody byl sledován v randomizované dvojité slepé placebem kontrolované studii (ASCOT-LLA) s 10305 pacienty s hypertenzí ve věku 40-79 let, podmínkou pro zařazení do studie byla absence infarktu myokardu nebo léčba anginy pectoris v anamnéze a hladina celkového cholesterolu (TC)  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). U všech pacientů byly diagnostikovány nejméně 3 z následujících kardiovaskulárních rizikových faktorů: mužské pohlaví, věk ( $\geq 55$  let), kouření, diabetes mellitus, anamnéza předčasné ICHS u příbuzných prvního stupně, poměr celkového cholesterolu a HDL cholesterolu  $\geq 6$ , ICHDK, hypertrofie levé komory, prodělaná cévní mozková příhoda, abnormality na EKG, proteinurie/albuminurie.

Pacientům byla denně podávána antihypertenzní léčba založená na amlodipinu (v dávce 5-10 mg) nebo atenololu (v dávce 50-100 mg). K dosažení dalšího snížení krevního tlaku ( $<140/90$  mm Hg u nedibetických pacientů,  $<130/80$  mm Hg u diabetických pacientů), mohl být přidán perindopril (v dávce 4-8 mg) ve skupině s amlodipinem a bendroflumethiazid kalium (v dávce 1,25-2,5 mg) ve skupině s atenololem. Třetí linií léčby byl doxazosin GITS (v dávce 4-8 mg) v obou ramenech. Ve skupině s atorvastatinem bylo 5168 pacientů (2584 pacientů dostávalo amlodipin a 2584 pacientů dostávalo atenolol) a ve skupině s placebem bylo 5137 pacientů (2554 pacientů dostávalo amlodipin a 2583 pacientů dostávalo atenolol).

Kombinace amlodipinu s atorvastatinem měla za následek významné snížení rizika kombinovaného primárního ukazatele - fatální ICHS a nefatálního IM o:

- 53% (95% CI [31-68%],  $p < 0,0001$ ) ve srovnání se skupinou amlodipin+placebo
- 39% (95% CI [8-59%],  $p < 0,016$ ) ve srovnání se skupinou atenolol+atorvastatin

Významný pokles krevního tlaku byl zaznamenán v obou léčebných režimech; a výrazně více u režimu s amlodipinem v kombinaci s atorvastatinem než v režimu s atenololem v kombinaci s atorvastatinem (-26,5/-15,6 mm Hg vs. -24,7/-13,6 mm Hg). P-hodnoty rozdílu mezi oběma skupinami byly 0,036 (u STK) a  $< 0,0001$  (u DTK).

### **Studie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)**

Dvojitě slepá, randomizovaná studie ALLHAT byla koncipována tak, aby srovnala účinek léčby přípravků první volby: amlodipinu nebo lisinoprilu vůči chlortalidonu u pacientů s mírnou až střední hypertenzí.

Celkem 33357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 či více let bylo randomizováno a následně sledováno průměrně 4,9 let. Pacienti měli minimálně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor: prodělaný infarkt myokardu či cévní mozkovou příhodu (déle než 6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiné dokumentované aterosklerotické onemocnění (51,5%), diabetes mellitus 2.typu (36,1%), hladinu HDL cholesterolu  $< 35$  mg/dl (11,6%), hypertrofii levé komory diagnostikovanou pomocí EKG či echokardiografie (20,9%), kouřili cigarety (21,9%).

Primárním ukazatelem byl soubor fatálních koronárních příhod či nefatálních infarktů myokardu. Ve skupině léčené amlodipinem dosáhlo tohoto primárního ukazatele 11,3% pacientů v porovnání s 11,5% pacienty ve skupině s chlortalidonem: RR 0,98, 95% CI [0,90-1,07]  $p = 0,65$ .

Sekundární ukazatel:

- ve skupině léčené chlortalidonem byl zaznamenán počet úmrtí u 17,3% pacientů ve skupině léčené amlodipinem to pak bylo u 16,8% pacientů (amlodipin versus chlortalidon: RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02]  $p = 0,20$ ).
- Incidence srdečního selhání (část složeného kombinovaného kardiovaskulárního cílového ukazatele) byla významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem v porovnání se skupinou léčenou chlortalidonem (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52]  $p < 0,001$ ).

Výsledky studie neprokázaly převahu účinku žádného z léků vzhledem k primárnímu ukazateli studie, závěry analýzy provedené *a posteriori* prokázaly, že amlodipin snižuje primární ukazatel - fatální ischemickou chorobu srdeční (ICHS) a nefatální infarkt myokardu (IM), a sekundární ukazatel - mortalitu ze všech příčin, na podobné úrovni jako chlortalidon.

Ve studii SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) byl hodnocen účinek atorvastatinu v dávce 80 mg denně nebo placebo na CMP u 4731 pacientů, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu (CMP) nebo tranzitorní ischemickou ataku (TIA) během uplynulých 6 měsíců a neměli ischemickou chorobu srdeční v anamnéze. Pacienty tvořili ze 60% muži ve věku 21-92 let (průměrný věk 63 let), s průměrnou výchozí hodnotou LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Během léčby atorvastatinem byl střední LDL-C 73 mg/dl (1,9 mmol/l) a při užívání placebo byl střední LDL-C byl 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Medián následných kontrol byl 4,9 roku.

Atorvastatin v dávce 80 mg snížil riziko primárního cílového parametru fatální nebo nefatální CMP o 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00;  $p = 0,05$  nebo 0,84; 95% CI, 0,71-0,99;  $p = 0,03$  po úpravě výchozích faktorů) v porovnání s placebem. Mortalita ze všech příčin byla 9,1% (216/2365) u atorvastatinu oproti 8,9% (211/2366) u placebo.

Podle post-hoc analýzy atorvastatin v dávce 80 mg snížil incidenci ischemické CMP (218/2365, 9,2%



vs. 274/2366, 11,6%,  $p=0,01$ ) a zvýšil incidenci hemoragické CMP (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%,  $p=0,02$ ) v porovnání s placebem.

- Riziko hemoragické CMP bylo zvýšeno u pacientů, kteří prodělali hemoragickou CMP před vstupem do studie (7/45 u atorvastatinu oproti 2/48 u placeba; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57) a riziko ischemické CMP bylo mezi oběma skupinami obdobné (3/45 u atorvastatinu oproti 2/48 u placeba; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Riziko hemoragické CMP bylo zvýšeno u pacientů, kteří prodělali lakunární infarkt před vstupem do studie (20/708 u atorvastatinu oproti 4/701 u placeba; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), ale riziko ischemické CMP bylo u těchto pacientů sníženo (79/708 u atorvastatinu oproti 102/701 u placeba; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Je možné, že čisté riziko CMP je zvýšeno u pacientů s prodělaným lakunárním infarktem, kteří dostávali atorvastatin 80 mg denně.

Mortalita ze všech příčin byla 15,6% (7/45) u atorvastatinu oproti 10,4% (5/48) u placeba v podskupině pacientů s hemoragickou CMP v anamnéze. Mortalita ze všech příčin byla 10,9% (77/708) u atorvastatinu oproti 9,1% (64/701) u placeba v podskupině pacientů s lakunárním infarktem v anamnéze.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Data vztahující se k přípravku Caduet

Po perorálním podání přípravku Caduet byly sledovány dva odlišné vrcholy hladin plazmatických koncentrací. První byl zaznamenán během 1 – 2 hodin po podání atorvastatinu, druhý byl pozorován mezi 6 – 12 hodinou po podání amlodipinu. Rychlost a stupeň biologické dostupnosti amlodipinu a atorvastatinu z přípravku Caduet nebyla signifikantně odlišná od biologické dostupnosti za situace, kdy se současně podával amlodipin a atorvastatin každý v jiné tabletě.

Biologická dostupnost amlodipinu z přípravku Caduet nebyla ovlivněna stravou. Přestože strava snižuje rychlost a stupeň absorpce atorvastatinu z přípravku Caduet o asi 32%, resp. o 11% (vzájemně), jak bylo zjištěno měřením pomocí  $C_{max}$  a AUC, účinek na snížení hladin LDL cholesterolu však nebyl změněn (viz níže).

### Data vztahující se k amlodipinu

#### Absorpce

Po perorálním podání terapeutických dávek samotného amlodipinu, bylo vrcholové plazmatické koncentrace dosaženo za 6 - 12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost byla odhadnuta v rozmezí 64-80%. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Konzumace potravy biologickou dostupnost amlodipinu neovlivňuje.

#### Distribuce

Ve studiích *in vitro* bylo zjištěno, že přibližně 97,5% cirkulující léčivé látky je u pacientů s hypertenzí vázáno na plazmatické bílkoviny.

#### Biotransformace

Amlodipin je ve značné míře (asi 90%) metabolizován na inaktivní metabolity pomocí jaterních enzymů.

#### Eliminace

Eliminace amlodipinu probíhá ve dvou fázích, přičemž terminální plazmatický eliminační poločas je 30 - 50 hodin. Ustálených plazmatických hladin se dosahuje po 7-8 dnech podávání. Amlodipin se močí vylučuje z 10% v podobě nezměněné substance a ze 60% ve formě metabolitů.

### Data vztahující se k atorvastatinu

#### Absorpce

Atorvastatin je po perorálním podání rychle absorbován; maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 1-2 hodinách. Míra absorpce vzrůstá proporcionálně s dávkou atorvastatinu. Absolutní biologická dostupnost atorvastatinu je přibližně 12% a systémová dostupnost inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je přibližně 30%. Nízká systémová dostupnost je připisována presystémové clearance gastrointestinální sliznice a/nebo tzv. first-pass metabolismu v játrech. Přestože strava snižuje rychlost a rozsah stupně absorpce látky přibližně o 25% resp. o 9%, jak bylo zjištěno měřením pomocí  $C_{max}$  a AUC, snížení hladiny LDL cholesterolu je stejné, ať je atorvastatin podáván s jídlem nebo bez něj. Plazmatická koncentrace atorvastatinu je nižší (přibližně o 30% měřeno pomocí  $C_{max}$  a AUC), pokud se lék podá ve večerních hodinách v porovnání s ranním podáním. Nicméně snížení hladiny LDL cholesterolu je stejné bez ohledu na dobu podání přípravku.

#### Distribuce

Průměrný distribuční objem atorvastatinu je přibližně 381 litrů. Atorvastatin je vázán z  $\geq 95\%$  na plazmatické proteiny.

#### Biotransformace

Atorvastatin je metabolizován na orto- a parahydroxylové deriváty a různé beta-oxidační produkty. Ve studii *in vitro* byla inhibice aktivity HMG-CoA reduktázy pomocí orto- a parahydroxylovými metabolity ekvivalentní inhibici atorvastatinem. Přibližně 70% cirkulující inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je připisováno aktivním metabolitům atorvastatinu.

#### Eliminace

Atorvastatin a jeho metabolity jsou primárně vylučovány žlučí, následně játry a/nebo extra-hepatálním metabolizmem. Nezdá se však, že by lék procházel významnou enterohepatální recirkulací. Střední plazmatický eliminační poločas atorvastatinu je u člověka přibližně 14 hodin, ale poločas inhibiční aktivity vůči HMG-CoA reduktáze je asi 20-30 hodin díky přítomnosti aktivních metabolitů. Méně než 2% z perorálně podané dávky atorvastatinu je v nezměněné podobě vylučováno močí.

Atorvastatin je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem efluxních transportérů proteinu MDR1 (multi-drug resistance protein 1) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance.

### **Data vztahující se k podávání atorvastatinu a amlodipinu u zvláštních skupin**

#### **Starší pacienti**

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších osob obdobná. Clearance amlodipinu se snižuje spolu se zvýšením AUC a eliminačního poločasu u starších pacientů. Podle očekávání došlo v závislosti na věku studované skupiny u nemocných s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

Plazmatické koncentrace atorvastatinu jsou vyšší u zdravých starších osob ( $\geq 65$  let) než u mladých dospělých jedinců (přibližně o 40% u  $C_{max}$  a o 30% u AUC). Z výsledků klinických studií lze usuzovat na větší účinek snížení hladin LDL cholesterolu u starší populace ve srovnání s populací mladší (viz bod 4.4).

#### **Pohlaví**

Koncentrace atorvastatinu jsou odlišné u žen (zhruba o 20% vyšší  $C_{max}$  a o 10% nižší AUC) v porovnání s muži. Tyto rozdíly nejsou klinicky významné a nepředstavují žádné klinicky významné rozdíly v účinku na hladinu lipidů u mužů a u žen.

#### **Porucha funkce ledvin**

Farmakokinetika amlodipinu není při porušené funkci ledvin významně ovlivněna. Amlodipin nelze odstranit dialýzou. Proto mohou pacienti s poruchou funkce ledvin dostat běžnou velikost počáteční dávky.

Ve studiích s atorvastatinem neměly poruchy funkce ledvin žádný vliv na plazmatickou koncentraci atorvastatinu nebo na jeho účinek snižovat hladiny LDL cholesterolu, proto není potřeba u pacientů s poruchou funkce ledvin upravovat podávané dávky.

### **Porucha funkce jater**

U pacientů s poruchou funkce jater bylo sledováno snížení clearance amlodipinu s následným zvýšením AUC o přibližně 40-60%. Terapeutická odpověď na léčbu atorvastatinem není narušena u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater, ale expozice vůči přípravku je velmi zvýšena. Plazmatické koncentrace atorvastatinu jsou výrazně zvýšeny (zhruba 16x vyšší  $C_{max}$  a 11x vyšší AUC) u pacientů s chronickým poškozením jater v důsledku alkoholizmu (Child-Pugh B).

### **Polymorfismus SLOC1B1**

Jaterní vychytávání všech inhibitorů HMG-CoA reduktázy včetně atorvastatinu zahrnuje transportér OATP1B1. U pacientů s polymorfizmem SLOC1B1 existuje riziko zvýšené expozice atorvastatinu, které může vést ke zvýšenému riziku rabdomyolýzy (viz bod 4.4). Polymorfismus genu kódujícího OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je spojen s 2,4x vyšší expozicí atorvastatinu (AUC) než u subjektů bez této genotypové varianty (c.521TT). U těchto pacientů je rovněž možné geneticky zhoršené jaterní vychytávání atorvastatinu. Možné důsledky na účinek nejsou známy.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Zatím nebyly provedeny žádné neklinické studie s fixní kombinací amlodipinu a atorvastatinu. Předklinické údaje vztahující se k amlodipinu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity nebo hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích reprodukční toxicity bylo u potkanů pozorováno prodloužení doby porodu a vyšší perinatální mortalita po podání amlodipinu.

U potkanů nebyla prokázána ani genotoxicita (*in vitro* a *in vivo*), ani kancerogenita atorvastatinu. U samců myši byl v 2leté studii pozorován zvýšený výskyt hepatocelulárního adenomu a u samic pak výskyt hepatocelulárního karcinomu, pokud těmto myším byly podávány maximální dávky, které byly 6-11x vyšší, než činí doporučená maximální dávka pro člověka stanovená na základě AUC<sub>(0-24)</sub>. Ze studií na zvířatech vyplývá, že inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou ovlivňovat vývoj embrya nebo plodu. Vývoj potomků potkanů byl opožděný a jejich pravděpodobnost postnatálního přežití byla snížena, pokud byl březím samicím podáván atorvastatin v dávkách vyšších než 20 mg/kg/den (klinická systémová expozice). Koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů v mléce potkanů odpovídala plazmatické hladině atorvastatinu u březích samic. U atorvastatinu nebyl prokázán žádný účinek na fertilitu samců nebo samic v dávkách do 175 resp. 225 mg/kg/den, stejně tak nebyl prokázán jeho teratogenní účinek.

### Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

### Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x\* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m<sup>2</sup>). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipinem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

### Kancerogeneze/mutageneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak,

aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná\* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m<sup>2</sup>) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů. Studie mutagenity neodhalily žádné na dávce závislé účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

\*Při hmotnosti pacienta 50 kg

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Caduet obsahuje následující pomocné látky:

#### Jádro tablety:

uhličitan vápenatý  
sodná sůl kroskarmelosy  
mikrokrytalická celulóza  
předbobtnalý kukuřičný škrob  
polysorbát 80  
hyprolosa  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
magnesium-stearát.

#### Potahová vrstva:

Potahová soustava Opadry II 85F28751 bílá (obsahuje: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol 3000 a mastek.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 nebo 200 potahovaných tablet v blistru (polyamid/Al/PVC).

30 nebo 90 potahovaných tablet v lahvičce (HDPE lahvička s uzávěrem s dětskou pojistkou a vysoušedlem).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

83/616/05-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28.12.2005

Datum posledního prodloužení registrace: 18.06.2010

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

8.5.2019