

Склад

діючі речовини: amlodipine; atorvastatine;

1 таблетка містить амлодипіну бесилату 6,94 мг, що еквівалентно амлодипіну 5 мг; аторвастатину кальцію тригідрату 10,85 мг, що еквівалентно аторвастатину 10 мг;

допоміжні речовини: кальцію карбонат, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, полісорбат 80, гідроксипропілцелюлоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Опадри ІІ Білий 85F28751: спирт полівініловий частково гідролізований, поліетиленгліколь 3000, титану діоксид (Е 171), тальк.

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням «Pfizer» з одного боку і кодом продукту «CDT» та «051» – з іншого.

Фармакотерапевтична група

Гіполіпідемічні засоби, у комбінації з іншими лікарськими засобами.
Аторвастатин та амлодипін. Код АТХ С10В Х03.

Фармакодинаміка

Кадует 5/10 має подвійний механізм дії: амлодипін діє як дигідропіридиновий антагоніст кальцію (антагоніст іонів кальцію або блокатор повільних каналів) і аторвастатин пригнічує ГМГ-КоА-редуктазу. Амлодипін, що входить до складу препарату Кадует 5/10, пригнічує трансмембранний потік іонів кальцію в гладких м'язах судин і м'язах серця. Аторвастатин, що входить до складу препарату Кадует 5/10, є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, від якого залежить швидкість перетворення 03-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А на мевалонат – речовину-попередник стеролів, у тому числі холестерину.

Зміни дії амлодипіну на систолічний артеріальний тиск при застосуванні препарату Кадует 5/10 порівняно із застосуванням тільки амлодипіну не спостерігалось.

Аналогічно, не спостерігалось зміни дії аторвастатину на холестерин ЛНЩ при застосуванні препарату Кадует 5/10 порівняно із застосуванням тільки аторвастатину.

Англо-скандинавське дослідження результатів захворювань серця (ASCOT) – це рандомізоване, з факторіальним дизайном дослідження (2×2) для порівняння двох антигіпертензивних режимів лікування з участю 19257 пацієнтів (група зниження артеріального тиску – ASCOT-BPLA) та впливу додавання 10 мг аторвастатину порівняно з плацебо у 10305 пацієнтів (група зниження ліпідів – ASCOT-LLA) при летальних і нелетальних коронарних подіях.

Вплив аторвастатину на летальні та нелетальні коронарні події оцінювали в рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (група зниження ліпідів – ASCOT-LLA) у 10305 пацієнтів віком 40-79 років з артеріальною гіпертензією, без попереднього інфаркту міокарда або лікування стенокардії та з рівнем загального холестерину $\leq 6,5$ ммоль/л (251 мг/дл). Усі пацієнти мали щонайменше 3 з таких попередньо визначених факторів серцево-судинного ризику: чоловіча стать, вік (≥ 55 років), паління, цукровий діабет, рання ішемічна хвороба серця в анамнезі найближчих родичів, загальний холестерин: ЛВЩ ≥ 6 , захворювання периферичних судин, гіпертрофія лівого шлуночка, цереброваскулярне порушення в анамнезі, специфічні порушення на ЕКГ, протеїнурія/альбумінурія.

Пацієнтів лікували із використанням антигіпертензивних режимів, що базувалися на застосуванні амлодипіну (5-10 мг) або атенололу (50-100 мг). Для досягнення у подальшому запланованого рівня артеріального тиску ($< 140/90$ мм рт. ст. у пацієнтів без цукрового діабету, $< 130/80$ мм рт. ст. у пацієнтів з цукровим діабетом) у групі застосування амлодипіну можна було додавати периндоприл (4-8 мг), а в групі атенололу – бендрофлуметіазид калію (1,25-2,5 мг). Терапією третьої лінії в обох групах був доксазозин GITS (4-8 мг). Група аторвастатину складалася з 5168 пацієнтів (2584 пацієнти отримували амлодипін і 2584 пацієнти отримували атенолол), а група плацебо складалася з 5137 пацієнтів (2554 пацієнти отримували амлодипін і 2583 пацієнти отримували атенолол).

Комбінація амлодипіну з аторвастатином призводила до суттєвого зниження ризику розвитку летальної ішемічної хвороби серця та нелетального інфаркту міокарда у композитній первинній кінцевій точці:

- зниження на 53 % (95 % довірчий інтервал 31-68 %, $p < 0,0001$) порівняно з комбінацією амлодипін + плацебо;
- зниження на 39 % (95 % довірчий інтервал 8-59 %, $p < 0,016$) порівняно з комбінацією атенолол + аторвастатин.

Артеріальний тиск суттєво знижувався при обох режимах лікування, але значно більше – при режимі, що базувався на застосуванні амлодипіну + аторвастатин, ніж при режимі, що базувався на застосуванні атенололу + аторвастатин (-26,5/-15,6 мм рт. ст. проти -24,7/-13,6 мм рт. ст. відповідно). Значення «р» для відмінностей між цими двома групами становило 0,0036 (для систолічного артеріального тиску) і $< 0,0001$ (для діастолічного артеріального тиску).

Дослідження антигіпертензивного та ліпідознижувального лікування для запобігання серцевим нападам (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial).

Для порівняння ефектів амлодипіну або лізиноприлу з ефектами хлорталідону як терапії першої лінії у пацієнтів з гіпертензією від слабкого до помірного ступеня тяжкості було проведено рандомізоване подвійно сліпе дослідження під назвою «Антигіпертензивне та ліпідознижувальне лікування для запобігання серцевим нападам».

Загалом 33357 пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком від 55 років були рандомізовані і знаходилися під наглядом у середньому протягом 4,9 року. Ці пацієнти мали щонайменше один додатковий фактор ризику ішемічної хвороби серця, включаючи такі: інфаркт міокарда або інсульт в анамнезі (> 6 місяців до включення в дослідження) або інше задокументоване атеросклеротичне серцево-судинне захворювання (всього 51,5 %), цукровий діабет II типу (36,1 %), холестерин ЛВЩ < 35 мг/дл (11,6 %), гіпертрофію лівого шлуночка, діагностовану за ЕКГ або методом ехокардіографії (20,9 %), паління на час включення в дослідження (21,9 %).

Первиною кінцевою точкою була ішемічна хвороба серця з летальним наслідком або інфаркт міокарда без летального наслідку. У групі застосування амлодипіну первинної кінцевої точки досягли 11,3 % пацієнтів порівняно з 11,5 % у групі хлорталідону (відношення ризиків 0,98, 95 % довірчий інтервал [0,90-1,07] $p=0,65$).

Серед вторинних кінцевих точок:

- показник летальності з усіх причин становив 17,3 % у групі хлорталідону і 16,8 % у групі амлодипіну (амлодипін проти хлорталідону, відношення ризиків 0,96, 95 % довірчий інтервал [0,89-1,02] $p=0,20$);
- частота серцевої недостатності (компонент композитної комбінованої серцево-судинної кінцевої точки) була значно вищою у групі амлодипіну проти групи хлорталідону (10,2 % проти 7,7 %, відношення ризиків 1,38, 95 % довірчий інтервал [1,25-1,52] $p < 0,001$).

Дослідження не продемонструвало переваги жодного препарату щодо первинної кінцевої точки; апостеріорний аналіз результатів продемонстрував, що амлодипін знижує кількість ішемічної хвороби серця з летальним наслідком та інфаркту міокарда без летального наслідку (первинна кінцева точка) та летальність з усіх причин (вторинна кінцева точка) тією ж мірою, що й хлорталідон.

У ході дослідження «Профілактика інсульту шляхом агресивного зниження рівнів холестерину» (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study) з участю 4731 пацієнта, які в попередні 6 місяців перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку і не мали в анамнезі коронарної хвороби серця, було оцінено вплив застосування аторвастатину у дозі 80 мг на добу або плацебо на частоту розвитку інсульту. 60 % пацієнтів були чоловіками віком 21-92 роки (середній вік 63 роки) та на етапі включення мали середній рівень ЛНЩ 133 мг/дл (3,4 ммоль/л). Середній рівень холестерину ЛНЩ був 73 мг/дл (1,9 ммоль/л) протягом лікування аторвастатином та 129 мг/дл (3,3 ммоль/л) протягом лікування плацебо. Медіана спостереження – 4,9 року.

Застосування аторвастатину у дозі 80 мг знижувало ризик настання первинної кінцевої точки (інсульту з летальним наслідком або без) на 15 % порівняно з плацебо (відношення ризиків 0,85; 95 % довірчий інтервал 0,72-1,00; $p=0,05$ або 0,84; 95 % довірчий інтервал 0,71-0,99; $p=0,03$ після статистичної поправки на фактори початкового етапу). Летальний наслідок з усіх причин становив 9,1 % (216/2365) для аторвастатину порівняно з 8,9 % (211/2366) для плацебо.

У ході аналізу post-hoc застосування 80 мг аторвастатину знижувало частоту розвитку ішемічного інсульту (218/2365, 9,2 % проти 274/2366, 11,6 %, $p=0,01$) і підвищувало частоту геморагічного інсульту (55/2365, 2,3 % проти 33/2366, 1,4 %, $p=0,02$) порівняно з плацебо.

Ризик розвитку геморагічного інсульту зростав у пацієнтів, які були включені в дослідження з геморагічним інсультом в анамнезі (7/45 для аторвастатину проти 2/48 для плацебо; відношення ризиків 4,06; 95 % довірчий інтервал 0,84-19,57), а ризик розвитку ішемічного інсульту для груп застосування аторвастатину та плацебо був подібним (3/45 для аторвастатину проти 2/48 для плацебо; відношення ризиків 1,64; 95 % довірчий інтервал 0,27-9,82).

Ризик розвитку геморагічного інсульту зростав у пацієнтів, які були включені в дослідження з лакунарним інфарктом в анамнезі (20/708 для аторвастатину проти 4/701 для плацебо; відношення ризиків 4,99; 95 % довірчий інтервал 1,71-14,61), але ризик розвитку ішемічного інсульту також знижувався у цих пацієнтів (79/708 для аторвастатину проти 102/701 для плацебо; відношення ризиків 0,76; 95 % довірчий інтервал 0,57-1,02). Можливо, фактичний ризик розвитку інсульту є підвищеним у пацієнтів з лакунарним інфарктом в анамнезі, які застосовують

аторвастатин у дозі 80 мг/добу.

Летальний наслідок з усіх причин становив 15,6 % (7/45) для аторвастатину проти 10,4 % (5/48) у підгрупі пацієнтів з геморагічним інсультом в анамнезі. Летальний наслідок з усіх причин становив 10,9 % (77/708) для аторвастатину проти 9,1 % (64/701) для плацебо в підгрупі пацієнтів з лакунарним інфарктом в анамнезі.

Фармакокінетика

Дані щодо препарату Кадует 5/10

Після перорального прийому спостерігалися 2 окремих піки концентрацій у плазмі крові. Перший пік спостерігався у межах від 1 до 2 годин після прийому препарату та був зумовлений аторвастатином; другий пік спостерігався між 6 і 12 годинами після прийому препарату та був зумовлений амлодипіном. Швидкість і ступінь абсорбції (біодоступність) амлодипіну та аторвастатину при застосуванні препарату Кадует 5/10 несуттєво відрізняються від біодоступності амлодипіну та аторвастатину при одночасному застосуванні таблеток аторвастатину і таблеток амлодипіну.

Прийом їжі не впливав на біодоступність амлодипіну при застосуванні препарату Кадует 5/10. Хоча їжа знижує швидкість та ступінь всмоктування аторвастатину при застосуванні препарату Кадует 5/10 приблизно на 32 % та 11 % відповідно, за оцінками C_{max} і AUC, аналогічні зниження концентрації у плазмі крові після прийому їжі спостерігалися для аторвастатину без зниження впливу на холестерин ЛНЩ (див. нижче).

Дані щодо амлодипіну

Абсорбція. Після перорального застосування терапевтичних доз амлодипіну окремо пік концентрації у плазмі крові спостерігається у межах 6-12 годин після прийому препарату. За оцінками абсолютна біодоступність знаходиться у межах від 64 % до 80 %. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Біодоступність амлодипіну не змінюється залежно від прийому їжі.

Розподіл. Дослідження амлодипіну *in vitro* показали, що у пацієнтів з гіпертензією приблизно 97,5 % препарату, що циркулює в крові, зв'язується білками плазми.

Біотрансформація. Амлодипін інтенсивно (близько 90 %) метаболізується до неактивних метаболітів шляхом печінкового метаболізму.

Виведення. Виведення амлодипіну з плазми є двофазним з кінцевим періодом напіввиведення близько 30-50 годин. Рівноважна концентрація досягається після 7-8 днів безперервного прийому препарату. Із сечею виводиться 10 % початкової речовини амлодипіну і 60 % його метаболітів.

Дані щодо аторвастатину

Абсорбція. Аторвастатин швидко абсорбується, максимальна концентрація у плазмі крові досягається у межах від 1 до 2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно до дози аторвастатину. Абсолютна біодоступність аторвастатину (початкова речовина) становить приблизно 12 %, а системна біодоступність для пригнічення ГМГ-КоА-редуктази становить приблизно 30 %. Низьку системну біодоступність пов'язують з пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та/або пресистемним печінковим метаболізмом. Хоча, за оцінками C_{max} і AUC, їжа знижує швидкість та ступінь абсорбції аторвастатину приблизно на 25 % і 9 % відповідно, його вплив на зниження холестерину ЛНЩ при застосуванні з їжею чи натще є подібним. Концентрація аторвастатину у плазмі крові нижча (приблизно на 30 % для C_{max} і AUC) після прийому препарату ввечері порівняно з прийомом уранці. Однак його дія щодо зниження холестерину ЛНЩ є однаковою незалежно від часу застосування препарату.

Розподіл. Середній об'єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 літр. Зв'язування аторвастатину з білками плазми становить ³ 95 %.

Біотрансформація. Аторвастатин інтенсивно метаболізується до орто- і парагідроксильованих похідних і різних продуктів β-окислення. Пригнічення ГМГ-КоА-редуктази орто- і парагідроксильованими метаболітами *in vitro* еквівалентне такому для аторвастатину. Приблизно 70 % дії, що стосується пригнічення ГМГ-КоА-редуктази, зумовлено активними метаболітами.

Виведення. Аторвастатин та його метаболіти виводяться головним чином з жовчю після печінкового та/чи позапечінкового метаболізму. Однак аторвастатин, очевидно, не зазнає значної кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину з плазми крові у людей становить приблизно 14 годин, проте для дії щодо пригнічення ГМГ-КоА-редуктази цей період становить від 20 до 30 годин, що зумовлено активними метаболітами. Після перорального прийому аторвастатину менше 2 % дози виділяється із сечею.

Аторвастатин є субстратом печінкових транспортерів, органічного аніон-транспортуючого поліпептиду 1B1 (OATP1B1) та транспортера 1B3 (OATP1B3). Метаболіти аторвастатину є субстратами OATP1B1. Аторвастатин також

ідентифікується як субстрат ефлюксних транспортерів Р-глікопротеїну (Р-gp) та білка резистентності раку молочної залози (BCRP), що може обмежувати абсорбцію в кишечнику і біліарний кліренс аторвастатину.

Дані щодо амлодипіну та аторвастатину у спеціальних популяціях

Пацієнти літнього віку. Час досягнення піку концентрації амлодипіну у плазмі крові подібний у пацієнтів літнього віку та у молодших пацієнтів. У пацієнтів літнього віку кліренс амлодипіну має тенденцію до зниження, що веде до збільшення AUC та періоду напіввиведення. Зростання AUC та періоду напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю були очікуваними для пацієнтів досліджуваної вікової групи.

Концентрація аторвастатину у плазмі крові здорових пацієнтів літнього віку (³ 65 років) вища (приблизно на 40 % для C_{max} та 30 % для AUC), ніж у дорослих молодшого віку. Клінічні дані дають змогу припустити, що рівень ЛНЩ знижується більше при застосуванні будь-якої дози аторвастатину у пацієнтів літнього віку порівняно з дорослими молодшого віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Стать. Концентрація аторвастатину у плазмі крові у жінок відрізняється від такої у чоловіків (приблизно на 20 % вища за показником C_{max} і на 10 % нижча за показником AUC). Ці відмінності не були клінічно значущими і не призводили до суттєвих клінічних відмінностей впливу на ліпіди у чоловіків та жінок.

Порушення функції нирок. Порушення функції нирок не має суттєвого впливу на фармакокінетику амлодипіну. Амлодипін не піддається діалізу. Тому пацієнти з нирковою недостатністю можуть отримувати звичайну початкову дозу амлодипіну.

У дослідженнях аторвастатину захворювання нирок не впливало на концентрацію аторвастатину у плазмі крові або на його ефект щодо зниження холестерину ЛНЩ; таким чином, для пацієнтів з порушенням функції нирок немає необхідності у корекції дози аторвастатину.

Порушення функції печінки. У пацієнтів з порушенням функції печінки кліренс амлодипіну є зниженим, що призводить до зростання AUC приблизно на 40-60 %. Порушення функції печінки від помірного до тяжкого ступеня не впливає на терапевтичну відповідь пацієнтів на аторвастатин, але експозиція цього препарату значно зростає. Концентрація аторвастатину у плазмі крові помітно підвищується у пацієнтів із хронічним алкогольним захворюванням печінки (клас В за шкалою Чайлда-П'ю) (приблизно 16-кратно для C_{max} і 11-кратно для AUC).

Поліморфізм SLCO1B1. Захоплення клітинами печінки інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у тому числі аторвастатину, здійснюється за допомогою транспортного білка OATP1B1. У пацієнтів з поліморфізмом SLCO1B1 існує ризик підвищеної експозиції аторвастатину, що у свою чергу, може призводити до підвищення ризику виникнення рабдоміолізу (див. розділ «Особливості застосування»). Поліморфізм гена, що кодує OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC), асоціюється з 2,4-кратним підвищенням експозиції аторвастатину (AUC) порівняно з пацієнтами без такого варіанту генотипу (с.521TT). У цих пацієнтів також можливе генетичне порушення захоплення аторвастатину клітинами печінки. Потенційний вплив на ефективність невідомий.