

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

КАДУЕТ 10/10 (CADUET 10/10)

Склад:

діючі речовини: amlodipine ; atorvastatine ;

1 таблетка містить амлодипіну бесилату еквівалентно амлодипіну 10 мг; аторвастатину кальцію тригідрату еквівалентно аторвастатину 10 мг;

допоміжні речовини: кальцію карбонат, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, полісорбат 80, гідроксипропілцелюлоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Опадрі ІІ Голубий 85F10919: спирт полівініловий частково гідролізований, поліетиленгліколь 3000, титану діоксид (Е 171), тальк, індигокармін.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою .

Основні фізико-хімічні властивості: голубі таблетки овальної форми з плівковою оболонкою та логотипом «Pfizer» з одного боку і кодом продукту «CDT» та «101» з другого.

Фармакотерапевтична група. Гіполідемічні засоби, комбінації. Інгібітори ГМГ КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10В Х03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

КАДУЕТ 10/10 має подвійний механізм дії; дія амлодипіну як дигідропірединового антагоніста кальцію (антагоніст іонів кальцію або блокатор повільних кальцієвих каналів) і дія пригнічення аторвастатином ГМГ-КоА-редуктази. Амлодипіновий компонент КАДУЕТу 10/10 пригнічує трансмембранний потік іонів кальцію в клітини гладких м'язів судин і м'язів серця.

Аторвастатиновий компонент є потужним селективним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ключового ферменту, що конвертує 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А у мевалонат – попередник стеролів, у тому числі і холестерину.

Для КАДУЕТу 10/10 не спостерігалось модифікації впливу амлодипіну на систолічний артеріальний тиск порівняно з монотерапією амлодипіном.

Аналогічно для КАДУЕТу 10/10 не спостерігалось модифікації впливу аторвастатину на холестерин ЛНЩ порівняно з монотерапією аторвастатином.

Англо-скандинавське дослідження результатів захворювань серця (ASCOT) – рандомізоване, з 2 x 2 факторним дизайном дослідження для порівняння двох гіпотензивних режимів усього у 19 257 пацієнтів (група зниження артеріального тиску - ASCOT-BPLA) та для дослідження впливу додавання 10 мг аторвастатину порівняно з плацебо у 10 305 пацієнтів (група зниження ліпідів - ASCOT-LLA) при летальних і нелетальних коронарних нападах.

Вплив аторвастатину на летальні і нелетальні коронарні напади оцінювали в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (ASCOT-LLA) у 10 305 гіпертензивних пацієнтів віком 40-79 років без попереднього інфаркту міокарда або лікування стенокардії і з рівнями загального холестерину (ЗХ) $\leq 6,5$ ммоль/л (251 мг/дл). Усі пацієнти мали щонайменше 3 з таких попередньо визначених факторів серцево-судинного ризику: чоловіча стать, вік (≥ 55 років), паління, діабет, рання ІХС в анамнезі найближчих родичів, ЗХ:ЛВЩ ≥ 6 , захворювання периферичних судин, гіпертрофія лівого шлуночка, попереднє цереброваскулярне порушення, специфічні аномалії ЕКГ, протеїнурія/альбумінурія.

Пацієнтів лікували з застосуванням гіпотензивних режимів на основі амлодипіну (5-10 мг) або атенололу (50-100 мг). Для досягнення у подальшому запланованого артеріального тиску (АТ) ($< 140/90$ мм рт. ст. у пацієнтів без діабету, $< 130/80$ мм рт. ст. у пацієнтів з діабетом) в амлодипіновій групі 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 атенлол).

Комбінація амлодипіну з аторвастатином призводила до суттєвого зниження ризику у композитній первинній кінцевій точці летальної ІХС та нелетального ІМ на:

53 % (95 % довірчий інтервал 31 % - 68 %, $p < 0,0001$) порівняно з амлодипін + плацебо,

39 % (95 % довірчий інтервал 8 % - 59 %, $p < 0,016$) порівняно з атенлол + аторвастатин.

Артеріальний тиск суттєво знижувався при обох режимах лікування і значно більше для режиму на основі амлодипін + аторвастатин, ніж для режиму на основі атенлол + аторвастатин (відповідно - 26,5/-15,6 мм рт. ст проти -24,7/-13,6 мм рт. ст.). Значення p для відмінностей між цими двома групами 0,0036 (для СКТ) і $< 0,0001$ (для ДКТ).

Дослідження антигіпертензивного та ліпідознижуючого лікування для запобігання серцевим нападам (ALLHAT)

Для порівняння ефективності амлодипіну або лізиноприлу з ефективністю хлорталідону як терапії першої лінії у пацієнтів з гіпертензією від слабкого до помірного ступеня тяжкості було проведено рандомізоване подвійне сліпе дослідження «Антигіпертензивне та ліпідознижуюче лікування для запобігання серцевим нападам» (ALLHAT).

Усього 33 357 гіпертензивних пацієнтів у віці 55 років або старших були рандомізовані і спостерігалися в середньому протягом 4,9 року. Ці пацієнти мали щонайменше один додатковий фактор ризику ІХС, включаючи: попередній інфаркт міокарда або інсульт (менш ніж за 6 місяців до включення в дослідження) або задокументоване інше атеросклеротичне ССЗ (всього 51,5 %), діабет 2 типу (36,1 %), холестерин ЛВЩ < 35 мг/дл (11,6 %), гіпертрофію лівого шлуночка, діагностовану методом електрокардіографії або методом ехокардіографії (20,9 %), паління сигарет на даний час (21,9 %).

Первиною кінцевою точкою була сукупність летальної ІХС або нелетального інфаркту міокарда. У групі амлодипіну первинної кінцевої точки досягли 11,3 % пацієнтів порівняно з 11,5 % у групі хлорталідону (ВР 0,98, 95 % ДІ [0,90-1,07] $p = 0,65$).

Серед вторинних кінцевих точок:

- показник летальності з усіх причин складав 17,3 % в групі хлорталідону і 16,8 % в групі амлодипіну (амлодипін порівняно з хлорталідоном, ВР 0,96, 95 % ДІ [0,89-1,02] $p = 0,20$)
- частота серцевої недостатності (компонент композитної комбінованої серцево-судинної кінцевої точки) була значно вищою у групі амлодипіну порівняно з групою хлорталідону (10,2 % проти 7,7 %, ВР 1,38, 95 % ДІ [1,25-1,52] $p < 0,001$).

Дослідження не продемонструвало переваги якогось препарату щодо первинної кінцевої точки; апостеріорний аналіз результатів показав, що амлодипін знижує кількість летальних ІХС і нелетальних інфарктів міокарда головної кінцевої точки та летальність з усіх причин вторинної головної кінцевої точки тією ж мірою, що й хлорталідон.

У дослідженні «Профілактика інсульту шляхом агресивного зниження рівнів холестерину» (SPARCL) у 4731 пацієнта, які в попередні 6 місяців перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА) і не мали в анамнезі ішемічної хвороби серця (ІХС), було оцінено вплив 80 мг аторвастатину щоденно або плацебо на інсульт. 60 % пацієнтів були чоловіками у віці 21-92 роки (середній вік 63 роки), 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. Медіанне спостереження – 4,9 року.

80 мг аторвастатину знижували ризик первинної кінцевої точки смертельного або несмертельного інсульту на 15 % (ВР 0,85; 95 % ДІ, 0,72-1,00; $p = 0,05$ або 0,84; 95 % ДІ, 0,71-0,99; $p = 0,03$ після статистичної поправки на фактори початкового етапу) порівняно з плацебо. Смертність з усіх причин складала 9,1 % (216/2365) для аторвастатину порівняно з 8,9 % (211/2366) для плацебо.

В аналізі post-hoc 80 мг аторвастатину знижували частоту ішемічного нападу (218/2365, 9,2 % проти 274/2366, 11,6 %, $p = 0,01$) і підвищували частоту геморагічного інсульту (55/2365, 2,3 % проти 33 /2366, 1,4 %, $p = 0,02$) порівняно з плацебо.

Ризик геморагічного інсульту зростав у пацієнтів, які були включені в дослідження з попереднім геморагічним інсультом (7/45 для аторвастатину проти 2/48 для плацебо; ВР 4,06; 95 % ДІ, 0,84-19,57), а ризик ішемічного нападу для цих груп був подібним (3/45 для аторвастатину проти 2/48 для плацебо; ВР 1,64; 95 % ДІ, 0,27-9,82).

Ризик геморагічного інсульту зростав у пацієнтів, які були включені в дослідження з попереднім лакунарним інфарктом (20/708 для аторвастатину проти 4/701 для плацебо; ВР 4,99; 95 % ДІ, 1,71-14,61), але знижувався також ризик ішемічного нападу у цих пацієнтів (79/708 для аторвастатину проти 102/701 для плацебо; ВР 0,76; 95 % ДІ, 0,57-1,02). Можливо, ризик інсульту зростав у пацієнтів з попереднім лакунарним інфарктом, які отримували 80 мг/добу аторвастатину. Смертність з усіх причин складала 15,6 % (7/45) для аторвастатину проти 10,4 % (5/48) в підгрупі пацієнтів з попереднім геморагічним інсультом. Смертність з усіх причин складала 10,9 % (77/708) для аторвастатину проти 9,1 % (64/701) для плацебо в підгрупі пацієнтів з попереднім лакунарним інфарктом.

Фармакокінетика

Дані для КАДУЕТу 10/10

Після перорального прийому спостерігалися два чітких піки плазмових концентрацій. Перший, у межах від 1 до 2 годин після прийому, зумовлений аторвастатином; другий, між 6 і 12 годинами після прийому, зумовлений амлодипіном. Швидкість і ступінь всмоктування (біодоступність) амлодипіну та аторвастатину з КАДУЕТу 10/10. несуттєво відрізняються від біодоступності амлодипіну та аторвастатину при сумісному прийомі таблеток амлодипіну та аторвастатину.

На біодоступність амлодипіну з КАДУЕТу 10/10 не впливав прийом препарату після їди. Хоча їжа знижує швидкість та ступінь всмоктування аторвастатину із КАДУЕТу 10/10 приблизно на 32 % та 11 % відповідно, за оцінками C_{max} і АUC, аналогічні зниження плазмових концентрацій після їди спостерігалися для аторвастатину без зниження впливу на холестерин ЛНЩ (див. нижче).

Дані для амлодипіну

Всмоктування. Після перорального прийому терапевтичних доз тільки амлодипіну всмоктування призвело до появи піка плазмової концентрації у межах 6-12 годин після прийому дози препарату. За оцінками, абсолютна біодоступність знаходилась у межах від 64 до 80 %. Об'єм розподілу складає приблизно 21 л/кг. Біодоступність амлодипіну не змінюється при прийомі їжі.

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

Біотрансформація. Амлодипін інтенсивно (близько 90 %) конвертується в неактивні метаболіти шляхом печінкового метаболізму.

Екскреція. Виведення амлодипіну з плазми є двофазним процесом з кінцевим періодом напіввиведення близько 30-50 годин. Плазмові рівні стабільного стану досягалися після 7-8 днів безперервного прийому препарату. Із сечею виводилося 10 % вихідного амлодипіну і 60 % його метаболітів.

Дані для аторвастатину

Всмоктування. Аторвастатин швидко всмоктується, максимальна плазмозна концентрація досягається у межах від 1 до 2 годин. Ступінь всмоктування зростає пропорційно до дози аторвастатину. Абсолютна біодоступність аторвастатину (вихідний препарат) приблизно 12 %, а системна біодоступність для пригнічення ГМГ-КоА-редуктази складає приблизно 30 %. Низька системна біодоступність пов'язана з пресистемним кліренсом у шлунково-кишковій слизовій оболонці та/чи пресистемним печінковим метаболізмом. Хоча їжа знижує швидкість та ступінь всмоктування приблизно на 25 % і 9 % відповідно, за оцінками C_{max} і АUC, зниження холестерину ЛНЩ подібне, не залежно від того, чи аторвастатин приймають з їжею чи без неї. Плазмові концентрації аторвастатину нижчі (приблизно на 30 % для C_{max} і АUC) після вечірнього прийому препарату порівняно з ранковим прийомом. Однак зниження холестерину ЛНЩ таке ж саме, незалежно від часу доби прийому препарату.

Розподіл. Середній об'єм розподілу аторвастатину приблизно 381 літр. Понад 95 % аторвастатину зв'язується з білками плазми.

Метаболізм. Аторвастатин інтенсивно метаболізується до орто- і парагідроксильованих похідних і різноманітних продуктів бета-окислення. Пригнічення *in vitro* ГМГ-КоА-редуктази орто- і парагідроксильованими метаболітами еквівалентне такому ж пригніченню аторвастатином. Приблизно 70 % інгібіторної активності щодо циркулюючої ГМГ-КоА-редуктази пов'язано з активними метаболітами.

Екскреція. Аторвастатин та його метаболіти виводяться головним чином з жовчю після печінкового та/чи позапечінкового метаболізму. Однак цей препарат, очевидно, не зазнає значної кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину з плазми у людей складає

приблизно 14 годин, а період напівжиття інгібіторної активності для ГМГ-КоА-редуктази складає від 20 до 30 годин через внесок активних метаболітів. Після перорального прийому аторвастатину із сечею виділяється менше 2 % дози.

Дані щодо амлодипіну та аторвастатину у спеціальних популяціях

Пацієнти літнього віку. Час досягнення максимальних концентрацій амлодипіну у плазмі подібний як у пацієнтів літнього віку, так і у більш молодих людей. Кліренс амлодипіну проявляє тенденцію до зниження, що веде до збільшення AUC та періоду напіввиведення у літніх пацієнтів. Зростання AUC та періоду напіввиведення у пацієнтів з застійною серцевою недостатністю було таким, як очікувалось для пацієнтів досліджуваної вікової групи.

Плазмові концентрації аторвастатину у здорових суб'єктів літнього віку (понад 65 років) були вищими (приблизно на 40 % для C_{max} та 30 % для AUC), ніж у молодих дорослих людей. Клінічні дані дають змогу припустити більше зниження рівня ЛНЩ у популяції людей літнього віку порівняно з молодими дорослими людьми при будь-якій дозі аторвастатину.

Діти. Фармакокінетичні дані для популяції дитячого віку відсутні.

Стать. Концентрації аторвастатину у плазмі у жінок відрізняються від концентрацій у плазмі у чоловіків (приблизно на 20 % вищі для C_{max} і на 10 % менші для AUC). Ці відмінності не були клінічно значимими і не вели до суттєвих клінічних відмінностей у впливі на ліпіди для чоловіків та жінок.

Ниркова недостатність. Ниркова недостатність не впливає суттєво на фармакокінетику амлодипіну. Амлодипін не піддається діалізу. Тому пацієнти з нирковою недостатністю можуть приймати звичайну початкову дозу амлодипіну.

У дослідженнях з застосуванням аторвастатину ниркова недостатність не впливала на плазмову концентрацію аторвастатину або на зниження холестерину ЛНЩ, таким чином, для пацієнтів з нирковою дисфункцією немає необхідності корегувати дозу аторвастатину.

Печінкова недостатність. У пацієнтів з печінковою недостатністю знижений кліренс амлодипіну, що призводить до зростання AUC приблизно на 40-60 %. Печінкова дисфункція від помірної до тяжкої не впливає на терапевтичну відповідь пацієнтів на аторвастатин, але експозиція цього препарату значно зростає. Плазмова концентрація аторвастатину у пацієнтів з хронічним алкогольним захворюванням печінки (клас В за шкалою Чайлда -П'ю) помітно підвищується (приблизно 16-кратно для C_{max} і 11-кратно для AUC).

Клінічні характеристики.

Показання.

Для запобігання серцево-судинним порушенням у пацієнтів з гіпертензією з трьома супутніми факторами серцево-судинного ризику: з рівнями холестерину від нормальних до помірно підвищених, без клінічних проявів ішемічної хвороби серця, коли згідно з чинними вказівками щодо лікування вважається відповідним комбіноване застосування амлодипіну та низької дози аторвастатину.

У випадку неефективності дієти та інших нефармакологічних заходів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до дигідропіридинів, діючих речовин амлодипіну та аторвастатину або до будь-яких інших допоміжних речовин;

активні захворювання печінки або постійно підвищені з незрозумілих причин рівні сироваткових трансаміназ, що в 3 рази перевищують верхню межу норми;

комбінації з ітраконазолом, кетоконазолом та телітроміцином;

тяжка артеріальна гіпотензія;

шок (включаючи кардіогенний шок);

обструкція шляхів відтоку лівого шлуночка (наприклад аортальний стеноз високого ступеня);

гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда;

у хворих на нестабільну стенокардію та протягом 8 діб після інфаркту міокарда.

Не можна застосовувати вагітним жінкам; жінкам, які планують вагітність, або жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні контрацептивні засоби.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані з комбінованим препаратом

Дані щодо дослідження взаємодії лікарських препаратів, яке включало прийом 10 мг амлодипіну та 80 мг аторвастатину здоровими добровольцями, свідчать, що фармакокінетика амлодипіну не змінюється, коли ці препарати приймають сумісно. Не було продемонстровано жодного впливу амлодипіну на C_{max} аторвастатину, але AUC аторвастатину у присутності амлодипіну зростала на 18 % ($DI_{90\%}$ [109-127 %]). Дослідження лікарської взаємодії КАДУЕТу 10/10 з іншими препаратами не проводилися, хоча були проведені дослідження з окремо взятими амлодипіновим та аторвастатиновим компонентами, як описано нижче.

Взаємодії, пов'язані з амлодипіном

Несумісні (нерекомендовані) комбінації

Дантролен (інфузія): після введення верапамілу та дантролену внутрішньовенно у тварин спостерігалась летальна шлуночкова фібриляція та серцево-судинна недостатність у поєднанні з гіперкаліємією. Через ризик гіперкаліємії у пацієнтів зі схильністю до злоякісної гіпертермії та під час лікування злоякісної гіпертермії рекомендується уникати одночасного застосування блокаторів кальцієвих каналів, наприклад амлодипіну.

В результаті екстраполяції зроблено висновок, що слід уникати комбінації амлодипіну і дантролену (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Комбінації, що потребують обережності

Баклофен: посилення антигіпертензивної дії. За необхідності – моніторинг артеріального тиску та корекція дози антигіпертензивного препарату.

Інгібітори СYP3A4: одночасне застосування амлодипіну із сильними або помірними інгібіторами СYP3A4 (інгібітори протеази, антимиотики групи азолів, такі макроліди, як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може спричинити значне збільшення дії амлодипіну. Клінічний зсув цих змін фармакокінетики може бути більш вираженим у літніх пацієнтів. Тому може виникнути необхідність клінічного моніторингу та корекції дози.

Індуктори СYP3A4: немає даних про вплив індукторів СYP3A4 на амлодипін.

Одночасне застосування індукторів СYP3A4 (таких як рифампіцин, звіробій продріявлений) може викликати знижену концентрацію амлодипіну в плазмі. Амлодипін слід застосовувати з обережністю з індукторами СYP3A4.

Не рекомендується застосовувати амлодипін разом з грейпфрутом або грейпфрутовим соком, оскільки у деяких пацієнтів може зростати його біодоступність, що призведе до збільшення гіпотензивного ефекту.

Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби

Гіпотензивний ефект амлодипіну посилює дію інших лікарських засобів антигіпертензивними властивостями.

Під час клінічних досліджень взаємодії лікарських засобів амлодипін не показав впливу на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину, варфарину або циклоспорину.

Комбінації, які слід враховувати

Альфа-1 блокатори в урології (празозин, альфузозин, доксазозин, тамзулозин, теразозин): підвищення гіпотензивної дії. Ризик тяжкої ортостатичної гіпотензії.

Аміфостин: підвищення гіпотензивної дії через додаткові побічні ефекти.

Іміпрамінові антидепресанти, нейролептики: підвищення антигіпертензивної дії та ризик ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).

Бета-блокатори при серцевій недостатності (бісопролол, карведілол, метопролол): у пацієнтів з латентною або неконтрольованою серцевою недостатністю ризик гіпотензії і серцевої недостатності *in vitro*: негативний інотропний ефект дигідропіридинів, що змінюється залежно від препаратів, які можуть збільшувати негативний інотропний ефект бета-блокаторів). Лікування бета-блокаторами може мінімізувати рефлекторну симпатичну реакцію, яка приводиться в дію при надмірній гемодинамічній реперкусії.

Кортикостероїди, тетракозактид: зниження антигіпертензивної дії (ефект кортикостероїдів щодо затримання води та натрію).

Інші протигіпертензивні засоби: одночасне застосування амлодипіну з іншим антигіпертензивним препаратом (бета-блокатором, блокатором ангіотензин II, діуретиком, інгібітором АПФ) може підвищити гіпотензивний ефект амлодипіну. Лікування тринітратами, нітратами або іншими судинорозширювальними засобами потребує уважного розгляду.

Силденафіл: одноразова доза 100 мг силденафілу при гіпертонічній хворобі не мала впливу на фармакокінетичні параметри амлодипіну. Коли амлодипін і силденафіл застосовували у комбінації, кожен з препаратів мав свій незалежний гіпотензивний ефект.

Дослідження взаємодії лікарських засобів також показали, що циметидин, аторвастатин, солі алюмінію /магнію і дигоксин не впливають на фармакокінетику амлодипіну.

Вплив лікарських засобів, що вводяться разом з аторвастатином

Аторвастатин метаболізується за допомогою цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) і є субстратом для транспортних протеїнів, наприклад транспортера печінкового поглинання OATP1B1. Одночасне застосування лікарських засобів, що є інгібіторами CYP3A4, або транспортних протеїнів може призвести до підвищення концентрації аторвастатину в плазмі і збільшення ризику міопатії. Ризик може також збільшуватися при одночасному введенні аторвастатину з іншими лікарськими засобами, які мають потенціал щодо спричинення міопатії такими як похідні фібринової кислоти та езетиміб (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Інгібітори CYP3A4

Сильні інгібітори CYP3A4 призводять до значно збільшеної концентрації аторвастатину в плазмі (див. таблицю 1 і конкретну інформацію нижче). Якщо можливо, слід уникати одночасного призначення сильних інгібіторів CYP3A4 (наприклад циклоспорину, телітроміцину, кларитроміцину, делавірдину, стирипентолу, кетоконазолу, воріконазолу, ітраконазолу, позаконазолу та інгібіторів протеази ВІЛ, включаючи ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір тощо). Коли неможливо уникнути одночасного призначення цих лікарських засобів з аторвастатином, слід розглянути зниження початкової і максимальної дози аторвастатину, а також рекомендується відповідний клінічний моніторинг (див. таблицю 1).

Помірні інгібітори CYP3A4 (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флуконазол): можуть збільшувати концентрацію аторвастатину в плазмі (див. таблицю 1). При комбінованому застосуванні еритроміцину зі статинами спостерігався підвищений ризик міопатії. Дослідження взаємодії лікарських засобів, що оцінюють вплив аміодарону або верапамілу на аторвастатин, не проводились. Як аміодарон, так і верапаміл інгібують дію CYP3A4 і їхнє одночасне призначення з аторвастатином може призвести до збільшення впливу аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні з помірними інгібіторами CYP3A4 потрібно розглянути зменшення максимальної дози аторвастатину та рекомендується відповідний клінічний моніторинг. Належний клінічний моніторинг рекомендовано після початку або після корекції дози інгібітору

Індуктори CYP3A4

Одночасне призначення аторвастатину з індукторами цитохрому P450 3A (такими як ефавіренц, рифампін, звіробій продірявлений) може призводити до зниження концентрації аторвастатину в плазмі.

Через подвійний механізм взаємодії рифампіну (індукція цитохрому P450 3A та інгібування транспортера печінкового поглинання OATP1B1) рекомендовано вводити аторвастатин одночасно з рифампіцином, оскільки відкладене введення аторвастатину після введення рифампіну було пов'язане зі значним зниженням концентрації аторвастатину в плазмі. Однак вплив рифампіну на аторвастатин в гепатоцитах невідомий, і якщо неможливо уникнути одночасного призначення, слід ретельно спостерігати за ефективністю препарату у таких пацієнтів.

Інгібітори транспортного протеїну

Інгібітори транспортних протеїнів (наприклад циклоспорин) можуть посилювати системний вплив аторвастатину (див. таблицю 1). Вплив інгібування транспортерів печінкового поглинання на концентрацію аторвастатину в гепатоцитах невідомий. Якщо неможливо уникнути одночасного призначення, рекомендується зниження дози і клінічний моніторинг ефективності (див. таблицю 1).

Гемфіброзил / похідні фібринової кислоти

Застосування фібрів у монотерапії іноді пов'язано з розвитком явищ з боку м'язової системи, включаючи рабдоміоліз. Ризик розвитку цих явищ може зростати при одночасному призначенні похідних фібринової кислоти і аторвастатину. Якщо неможливо уникнути одночасного призначення, слід використовувати найменшу дозу аторвастатину для досягнення терапевтичної мети і треба проводити належний моніторинг стану пацієнтів (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Езетиміб

Застосування езетимібу як монотерапії іноді пов'язано з розвитком явищ з боку м'язової системи, включаючи рабдоміоліз. Тому ризик розвитку цих явищ може зростати при одночасному призначенні езетимібу і аторвастатину.

Рекомендовано проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.

Холестіпол

При одночасному застосуванні холестіполу з аторвастатином рівень концентрації аторвастатину в плазмі та його активних метаболітів був нижче (приблизно на 25%). Однак вплив на ліпіди був більшим при одночасному застосуванні аторвастатину і холестіполу порівняно з таким при монотерапії кожним з цих препаратів.

Фусидова кислота

Дослідження взаємодії аторвастатину з фусидовою кислотою не проводились. У післяреєстраційних дослідженнях при одночасному застосуванні аторвастатину з фусидовою кислотою повідомлялось про розвиток явищ з боку м'язової системи, в тому числі рабдоміолізу, так само, як і з іншими статинами. Механізм цієї взаємодії невідомий. Необхідно проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів і тимчасово припинити прийом аторвастатину.

Вплив аторвастатину на лікарські засоби, що вводяться одночасно

Дигоксин

При одночасному застосуванні багаторазових доз дигоксину та 10 мг аторвастатину стійка концентрація дигоксину дещо збільшувалася. Необхідно проводити належний моніторинг стану пацієнтів, які приймають дигоксин.

Пероральні контрацептиви

Одночасне застосування аторвастатину з пероральними контрацептивами викликало збільшення концентрації норетиндрону та етиніл естрадіолу в плазмі

Варфарин

Під час клінічного дослідження пацієнтів, які приймають тривалу терапію варфарином, щоденне застосування 80 мг аторвастатину одночасно з варфарином викликало незначне (1,7 секунди) зменшення протромбінового часу протягом перших 4 днів введення, яке повернулось до норми протягом 15 днів лікування аторвастатином. Незважаючи на дуже рідкі повідомлення про випадки клінічно значущої взаємодії з антикоагулянтами, щоб впевнитись у відсутності значних змін протромбінового часу у пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти, потрібно визначати протромбіновий час до початку і доволі часто після початку лікування аторвастатином. Після підтвердження досягнення стабільного протромбінового часу його можна перевіряти зі звичайно рекомендованими інтервалами для пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти. Якщо змінюється доза аторвастатину або припиняється його приймання, має бути повторена така сама процедура. Лікування аторвастатином не пов'язане з кровотечею або зі змінами протромбінового часу у пацієнтів, які не приймають антикоагулянти

Таблиця 1.

Вплив одночасного застосування лікарських засобів на фармакокінетику аторвастатину

Лікарські засоби, що застосовуються одночасно, і режим дозування	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Зміна площі під кривою*	Клінічні рекомендації

Типранавір 500 мг два рази на добу/ритонавір 200 мг два рази на добу протягом 8 днів (з 14 до 21 дня) Циклоспорин 5,2 мг/кг на добу, стабільна доза	40 мг в 1 день, 10 мг на 20 день 10 мг один раз на добу протягом 28 днів	↑ 9,4 раз ↑ 8,7 раз	Коли одночасне застосування з аторвастатином необхідне, не перевищувати 10 мг на добу. Рекомендовано клінічний моніторинг цих пацієнтів.
Лопінавір 400 мг два рази на добу / ритонавір 100 мг два рази на добу протягом 14 днів	20 мг один раз на добу протягом 4 днів	↑ 5,9 раз	Без особливих рекомендацій. КАДУЕТ містить 10 мг аторвастатину.
Кларитроміцин 500 мг два рази на добу протягом 9 днів	80 мг один раз на добу протягом 8 днів	↑ 4,4 раз	
Саквінавір 400 мг два рази на добу/ ритонавір (300 мг два рази на добу, починаючи з 5-7 дня, збільшити до 400 мг два рази на добу на 8 день), 5-18 дні – 30 хв після прийому аторвастатину	40 мг один раз на добу протягом 4 днів	↑ 3,9 раз	
Данмавір 300 мг два рази на добу / ритонавір 100 мг два рази на добу протягом 9 днів	10 мг один раз на добу протягом 4 днів	↑ 3,3 раз	
Ітраконазол 200 мг один раз на добу протягом 4 днів	40 мг одноразово	↑ 3,3 раз	
Фосемпренавір 700 мг два рази на добу / ритонавір 100 мг два рази на добу протягом 14 днів	10 мг один раз на добу протягом 4 днів	↑ 2,5 раз	
Фосемпренавір 1400 мг два рази на добу протягом 14 днів	10 мг один раз на добу протягом 4 днів	↑ 2,3 раз	
Нелфмавір 1250 мг два рази на добу протягом 14 днів	10 мг один раз на добу протягом 28 днів	↑ 1,7 раз ^	Без особливих рекомендацій.
Грейпфрутовий сік 240 мл один раз на добу*	40 мг одноразово	↑ 37%	Одночасний прийом великих кількостей грейпфрутового соку і аторвастатину не рекомендований.

Дилтіазем 240 мг один раз на добу протягом 28 днів	40 мг одноразово	↑ 51%	Рекомендовано проведення належного клінічного моніторингу цих пацієнтів після початку лікування або корекції дози дилтіазему.
Еритроміцин 500 мг чотири рази на добу протягом 7 днів	10 мг одноразово	↑ 33%^	Рекомендовано клінічний моніторинг цих пацієнтів.
Амлодипін 10 мг одноразово	80 мг одноразово	↑ 18%	Без особливих рекомендацій.
Циметидин 300 мг чотири рази на добу протягом 2 тижнів	10 мг один раз на добу протягом 4 тижнів	↓ менше, ніж 1%^	Без особливих рекомендацій.

Антацидна суспензія гідроксидів магнію або алюмінію, чотири рази на добу по 30 мл протягом 2 тижнів	Один раз на добу по 10 мг протягом 4 тижнів	↓ 35%^	Без особливих рекомендацій.
Ефавіренц 600 мг один раз на добу щоденно протягом 14 днів	10 мг протягом 3 днів	↓ 41%	Без особливих рекомендацій.
Рифампін 600 мг один раз на добу щоденно протягом 7 днів (одночасно)	40 мг одноразово	↑ 30%	Якщо неможливо уникнути одночасного призначення, рекомендовано одночасне застосування аторвастатину з рифампіном з клінічним моніторингом.
Рифампін 600 мг один раз на добу щоденно протягом 5 днів (دوزи розділені)	40 мг одноразово	↓ 80%	
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу протягом 7 днів	40 мг одноразово	↑ 35%	Рекомендований клінічний моніторинг цих пацієнтів.
Фенофібрат 160 мг один раз на добу щоденно протягом 7 днів	40 мг одноразово	↑ 3%	Рекомендований клінічний моніторинг цих пацієнтів.
Боцепревір 800 мг три рази на добу протягом 7 днів	40 мг одноразово	↑ 2,3 раза	Рекомендовані нижчі початкові дози і клінічний моніторинг цих пацієнтів. Під час одночасного прийому з боцепревіром доза аторвастатину не може перевищувати добову дозу 20 мг.

* Містить один або більше компонентів, що інгібують СУРЗА4 і може підвищувати концентрацію в плазмі лікарських засобів, які метаболізуються СУРЗА4. Прийом однієї 240 мл склянки грейпфрутового соку також призвів до зниження площі під кривою на 20, 4% для активного орто-гідрокси метаболіту. Великі кількості грейпфрутового соку (понад 1,2 л на добу протягом 5 днів) збільшили площу під кривою аторвастатину в 2,5 рази і площу під кривою активних(аторвастатину і метаболітів)

^Загальна еквівалентна активність аторвастатину
Збільшення показане як "↑", зменшення – як "↓"

Вплив аторвастатину на фармакокінетику лікарських засобів, що застосовуються одночасно

Аторвастатин і режим дозування	Лікарські засоби, що застосовуються одночасно		
	Лікарський засіб/доза (мг)	Зміна площі під кривою &	Клінічні рекомендації
80 мг один раз на день щоденно протягом 10 днів	Дигоксин 0,25 мг один раз на день щоденно протягом 20 днів	↑ 15%	Необхідно проводити належний моніторинг пацієнтів, що приймають дигоксин.
40 мг один раз на день щоденно протягом 22 днів	Оральні контрацептиви один раз на день щоденно протягом 2 місяців - норетиндрон 1 мг - етиніл естрадіол 35 мкг	↑ 28% ↑ 19%	Без особливих рекомендацій.
80 мг один раз на день щоденно протягом 15 днів	Феназон 600 мг одноразово*	↑ 3%	Без особливих рекомендацій.

& Дані, представлені у % вигляді, показують різницю відносно монотерапії аторвастатином (тобто 0% = відсутність змін).

* Одночасне застосування багаторазових доз аторвастатину і феназону показало незначний або не показало впливу на кліренс феназону.

Збільшення показане як "↑", зменшення – як "↓"

Особливості застосування.

Серцева недостатність.

Пацієнтам із серцевою недостатністю слід призначати з обережністю. В довгостроковому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю (клас III і IV згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) частота виникнення набряку легенів у пацієнтів, яких лікували амлодипіном, була вищою, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Блокатори кальцієвих каналів, у тому числі амлодипін, слід застосовувати з обережністю пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик виникнення майбутніх серцево-судинних ускладнень та смертності.

Вплив на печінку.

Результати печінкових тестів необхідно визначити перед початком лікування, періодично після лікування, а також у пацієнтів, у яких проявляються будь-які ознаки чи симптоми, що наводять на думку про ураження печінки. У разі підвищених рівнів трансаміназ необхідно вести їх моніторинг до нормалізації показників.

Період напіввиведення амлодипіну пролонгований і вищий у пацієнтів з порушенням функції печінки, рекомендації щодо дозування не досліджувалися.

Якщо утримуються підвищені рівні АЛТ або АСТ більш ніж у 3 рази понад верхню межу норми (ВМН), лікування необхідно припинити.

Через наявність аторвастатинового компонента КАДУЕТ 10/10 необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам, які в значних кількостях вживають алкоголь, з печінковою недостатністю та/чи з захворюванням печінки в анамнезі.

Вплив на скелетні м'язи.

Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, аторвастатин може впливати на скелетні м'язи і спричиняти міалгію, міозит та міопатію, що у поодиноких випадках можуть прогресувати до гострого некрозу скелетних м'язів, який характеризується помітно підвищеними рівнями КФК (>10-кратної ВМН), міоглобінемії та міоглобінурії, що можуть призвести до ниркової недостатності і у рідкісних випадках можуть бути летальними.

При відсутності симптоматики у пацієнтів, які лікуються статином, не рекомендується регулярний контроль рівнів КФК або інших м'язових ферментів. Для пацієнтів із факторами схильності до гострого некрозу скелетних м'язів та пацієнтів з м'язовими симптомами перед початком будь-якого лікування статином, а також під час лікування статином рекомендується моніторинг КФК (див. нижче).

Перед лікуванням

Пацієнтам зі схильністю до гострого некрозу скелетних м'язів КАДУЕТ 10/10 необхідно призначати з обережністю. Перед початком лікування статином рівень креатинфосфокінази необхідно вимірювати у таких ситуаціях:

у разі літнього віку (пацієнта понад 70 років);
при нирковій недостатності;
при гіпотиреозі;

при спадкових м'язових розладах в особистому або сімейному анамнезі;

при м'язовій токсичності, пов'язаній із застосуванням статинів або фібрів в анамнезі;

при захворюваннях печінки в анамнезі чи/або при зловживанні алкоголем.

У таких ситуаціях необхідно проаналізувати ризик порівняно з можливим позитивним ефектом і рекомендується вести клінічний моніторинг.

Якщо на початковому етапі рівні КФК значно підвищені (>5-кратної ВМН), розпочинати лікування не можна.

Вимірювання креатинфосфокінази

Не можна вимірювати креатинфосфокіназу (КФК) після інтенсивного фізичного навантаження або при наявності будь-якої іншої причини ймовірного підвищення КФК, оскільки це утруднює інтерпретацію отриманих результатів. Якщо рівні КФК на початковому етапі суттєво підвищені (>5-кратної ВМН), їх необхідно систематично вимірювати через 5-7 днів для підтвердження результатів. Якщо підтверджені рівні КФК, що в 5 раз перевищують ВМН на початковому етапі, розпочинати лікування не можна.

Під час лікування

Пацієнтів необхідно попросити одразу ж повідомляти про м'язовий біль, судом м'язів або слабкість через незрозумілі причини, особливо якщо вони супроводжуються слабкістю чи підвищенням температури.

Якщо такі симптоми виникають, коли пацієнти отримують лікування, необхідно виміряти їх рівні КФК.

Якщо виявиться, що ці рівні значно підвищені (>5-кратної ВМН), лікування необхідно припинити.

Якщо м'язові симптоми тяжкі і спричиняють повсякденні незручності, необхідно розглянути припинення лікування, навіть якщо підвищені рівні КФК не перевищують п'ятикратної ВМН.

Якщо симптоми зникли і рівні КФК повернулися до норми, можна розглянути можливість повторного застосування КАДУЕТу 10/10 при ретельному моніторингу.

Якщо виявлено клінічно значуще збільшення рівнів КФК (>10 x ВМН) або якщо діагностовано чи підозрюється наявність рабдоміолізу, лікування препаратом КАДУЕТ 10/10 необхідно припинити.

Амлодипін не впливає на результати лабораторних досліджень.

Одночасне лікування іншими лікарськими засобами

Так само, як і при застосуванні інших препаратів класу статинів, ризик рабдоміолізу підвищується, коли КАДУЕТ застосовують одночасно з певними лікарськими засобами, які можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі, такими як: міцні інгібітори СYP3A4 або транспортного протеїну (наприклад циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, позаконазол та інгібітори протеази ВІЛ, наприклад ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дуранавір тощо). При одночасному застосуванні гемфіброзилу та інших похідних фібринової кислоти, боцепревіру, еритроміцину, ніацину та езетимібу ризик міопатії також може збільшуватись. Якщо можливо, замість цих лікарських засобів слід розглянути альтернативні (не взаємодіючі) схеми лікування.

Повідомлялося про поодинокі випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (IMNM) під час або після лікування статинами, в тому числі аторвастатином. Імуноопосередкована некротизуюча міопатія має такі клінічні характеристики: слабкість проксимальних м'язів та підвищений рівень креатинкінази у сироватці, які зберігаються навіть після припинення лікування статинами. Коли одночасно з КАДУЕТОМ необхідно вводити ці лікарські засоби, переваги і ризики одночасного лікування слід ретельно зважити та рекомендується належний клінічний моніторинг таких пацієнтів (див. розділ **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**). Комбінація аторвастатину і фусидової кислоти не

рекомендується. Під час лікування фусядовою кислотою може виникнути необхідність тимчасового припинення застосування аторвастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Профілактика інсульту шляхом агресивного зниження рівнів холестерину (SPARCL)

При post-hoc аналізі підтипів інсульту у пацієнтів без ІХС, які нещодавно перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), частота геморагічного інсульту була вищою у пацієнтів, які початково отримували 80 мг аторвастатину порівняно з плацебо. Підвищений ризик був відзначений, зокрема, у пацієнтів з передуючим геморагічним інсультом або лакунарним інфарктом на час включення у дослідження. Для пацієнтів із попереднім геморагічним інсультом або лакунарним інфарктом баланс ризиків та позитивних ефектів 80 мг аторвастатину невідомий, тому перед початком лікування необхідно ретельно проаналізувати потенційний ризик геморагічного інсульту.

Інтерстиціальне захворювання легень: для деяких статинів повідомлялося про виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо при довготерміновому лікуванні (див. розділ «Побічні реакції»). Особливості прояву можуть включати диспное, сухий кашель та погіршення загального стану здоров'я (втомля, втрата маси тіла та підвищення температури). Якщо є підозра, що у пацієнта розвивається інтерстиціальне захворювання легень, лікування статином необхідно припинити.

Цукровий діабет

Деякі дані свідчать про те, що статини як клас підвищують рівень глюкози крові і у деяких пацієнтів з високим ризиком виникнення діабету можуть викликати такий рівень гіперглікемії, при якому доречним є відповідне лікування діабету. Однак цей ризик переважається зниженням судинного ризикувнаслідок застосування статинів і тому не є підставою для припинення лікування статином. Згідно з державними стандартами потрібно проводити клінічний та біохімічний моніторинг пацієнтів групи ризику (рівень глюкози натще від 5,6 до 6,9 моль/л, індекс маси тіла >30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів гіпертензія).

Застосування у період вагітності або годування груддю

КАДУЕТ 10/10 протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування вагітним жінкам не досліджувалася. Жінкам репродуктивного віку слід вживати відповідних контрацептивних заходів.

Холестерин та його похідні дуже важливі для розвитку плода, тому під час вагітності потенційний ризик пригнічення ГМГ-КоА-редуктази переважає над користі, що очікується від лікування статином. При виявленні вагітності під час лікування прийом КАДУЕТ 10/10У необхідно припинити.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає амлодипін у грудне молоко, однак оскільки аторвастатиновий компонент КАДУЕТу 5/10 все ж потрапляє в нього, КАДУЕТ 10/10 протипоказаний під час годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не проведено жодного дослідження для з'ясування впливу КАДУЕТу 10/10 на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Однак на підставі фармакологічних властивостей амлодипінового компонента КАДУЕТу 10/10 при керуванні транспортними засобами або роботі з іншими автоматизованими системами необхідно враховувати можливість виникнення запаморочення, головного болю, втоми, нудоти.

Спосіб застосування та дози.

КАДУЕТ 10/10 призначений для перорального застосування.

Звичайна початкова доза становить 5 мг/10 мг один раз на добу.

Якщо пацієнт потребує більш ефективного контролю артеріального тиску, можна приймати 10 мг/10 мг 1 раз на добу.

Дози препарату можна приймати у будь-який час доби з їжею або без неї.

КАДУЕТ 10/10 можна застосовувати як окремо, так і в комбінації з гіпотензивними засобами, але його не можна застосовувати з іншим блокатором кальцієвих каналів або з іншим статином.

Необхідно уникати комбінації КАДУЕТу 10/10 з фібратами.

Пацієнти з нирковою недостатністю: для пацієнтів із порушенням ниркової функції корекція дози не потрібна.

Пацієнти з печінковою недостатністю: КАДУЕТ 10/10 протипоказаний пацієнтам з активним захворюванням печінки.

Пацієнти літнього віку: немає необхідності коригувати дозу для пацієнтів літнього віку.

При одночасному застосуванні з циклоспорином доза аторвастатину не повинна перевищувати 10 мг (див. розділ « Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій »).

Діти.

Безпека та ефективність КАДУЕТу 10/10 для дітей не встановлені, тому не рекомендується застосувати КАДУЕТ 10/10 цій популяції.

Фармакокінетичні дані для популяції дитячого віку відсутні.

Передозування.

Інформація про передозування КАДУЕТом 10/10 людей відсутня.

Для амлодипіну досвід щодо навмисного передозування людей обмежений. Значне передозування може призвести до надмірної вазодилатації та існує ймовірність виникнення рефлекторної тахікардії. Відмічалось виникнення тривалої системної гіпотензії, що могла призвести до шоку з подальшим летальним наслідком.

Будь-яка гіпотензія, зумовлена передозуванням амлодипіну, вимагає моніторингу у відділенні інтенсивної кардіологічної терапії. Для відновлення судинного тону та артеріального тиску можна застосовувати вазоконстриктор. Амлодипін не піддається діалізу.

Специфічне лікування для передозування аторвастатином відсутнє. Якщо сталося передозування, пацієнта потрібно лікувати симптоматично і у разі необхідності проводити підтримуючі заходи.

Необхідний моніторинг функції печінки та рівнів КФК. Через значне зв'язування препарату з білками плазми не очікується, що гемодіаліз суттєво покращить кліренс аторвастатину.

Побічні реакції.

КАДУЕТ 10/10 був оцінений щодо безпеки у 1092 пацієнтів, яких лікували від супутніх гіпертензії та дисліпідемії у подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях. У ході клінічних досліджень із застосуванням КАДУЕТу 10/10 не спостерігалось жодних небажаних явищ, властивих цій комбінації.

Небажані явища були обмежені явищами, про які повідомлялось раніше для амлодипіну та/чи аторвастатину (наведені нижче відповідні таблиці небажаних явищ).

У ході контрольованих клінічних досліджень припинення лікування внаслідок небажаних клінічних явищ або внаслідок аномальних результатів лабораторних досліджень було необхідне тільки для 5,1 % пацієнтів, які лікувались амлодипіном у комбінації з аторвастатином, порівняно з 4 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Небажані явища, наведені нижче згідно з системними органами класів і частотою MedDRA, проявляються окремо для амлодипіну та аторвастатину.

Дуже часті: □ 1/10, часті: □ 1/100 і □ 1/10, нечасті: □ 1/1000 і □ 1/100, поодинокі: □ 1/1000 і □ 1/100, рідкісні: □ 1/10000, невідомі (не можна оцінити з наявних даних).

Системні органи класів за словником MedDRA	Небажані ефекти	Частота	
		Амлодипін	Аторвастатин
Інфекції та інвазії	Назофарингіт	-	Часті
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Лейкопенія	Рідкісні	-
	Тромбоцитопенія	Рідкісні	Поодинокі

<i>Порушення з боку імунної системи</i>	Алергічні реакції	Рідкісні	Нечасті
	Анафілаксія	-	Рідкісні
<i>Порушення обміну речовин, метаболізму</i>	Гіпоглікемія	-	Нечасті
	Гіперглікемія	Рідкісні	Часті
	Збільшення маси тіла	Нечасті	Нечасті
	Зменшення маси тіла	Нечасті	-
	Анорексія	-	Нечасті
<i>Психічні розлади</i>	Безсоння	Нечасті	Нечасті
	Зміни настрою (включаючи страх)	Нечасті	-
	Кошмарні сновидіння	-	Нечасті
	Депресія	Нечасті	Невідомі
	Сплутаність свідомості	Поодинокі	-
<i>Неврологічні розлади</i>	Сонливість	Часті	-
	Запаморочення	Часті	Нечасті
	Головний біль (особливо на початку лікування)	Часті	Часті
	Тремор	Нечасті	-
	Гіпестезія, парестезія	Нечасті	Нечасті
	Гіпертонія, синкопе	Рідкісні	-
	Периферична невропатія	Рідкісні	Поодинокі
	Амнезія	-	Нечасті
	Дисгевзія	Нечасті	Нечасті
	Екстрапірамідний синдром	Невідомі	
	Гіпертонус	Рідкісні	-
<i>Порушення з боку органів зору</i>	Погіршення гостроти зору		Нечасті
	Розлади зору (включаючи диплопію)	Нечасті	Поодинокі
<i>Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату</i>	Дзвін у вухах	Нечасті	Нечасті
	Втрата слуху	-	Рідкісні
	Тинітус	Нечасті	-
<i>Кардіальні порушення</i>	Прискорене серцебиття	Нечасті	-
	Біль при стенокардії	Поодинокі	-
	Інфаркт міокарда	Рідкісні	-
	Аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію та фібриляцію передсердь)	Рідкісні	-
	Пальпітація	Нечасті	-
<i>Судинні розлади</i>	Гіперемія	Часті	-
	Артеріальна гіпотензія	Нечасті	-
	Васкуліт	Рідкісні	-
<i>Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>	Диспное	Нечасті	-
	Риніт	Нечасті	-
	Кашель	Рідкісні	-
	Біль в горлі	-	Невідомі
	Носова кровотеча	-	Невідомі

<i>Шлунково-кишкові розлади</i>	Інтерстиціальне захворювання легень, особливо при довготерміновому лікуванні Фаринголарингеальний біль	-	Невідомі
	Епістаз	-	Часті
	Гіпертрофічний гінгівіт	Рідкісні	-
	Біль в животі, нудота	Часті	Часті
	Блювання	Нечасті	Нечасті
	Диспепсія	Нечасті	Часті
	Порушення функції кишечника (включаючи діарею та запор)	Нечасті	-
	Сухість у роті	Нечасті	-
	Зміни смакової чутливості	Нечасті	-
	Діарея, запор, метеоризм	-	Часті
	Гастрит	Рідкісні	-
	Панкреатит	Рідкісні	Поодинокі
	Гіперплазія ясен	Рідкісні	-
	<i>Розлади гепатобіліарної системи</i>	Гепатит	Рідкісні
Холестаз		-	Поодинокі
Печінкова недостатність		-	Рідкісні
Жовтяниця		Рідкісні	Невідомі
Підвищення рівня печінкових ферментів (що найчастіше асоціювалося із холестазом)		Рідкісні	
<i>Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини</i>	Набряк Квінке	Рідкісні	Рідкісні
	Мультиформна еритема	Рідкісні	-
	Алопеція	Нечасті	Нечасті
	Пурпура	Нечасті	-
	Зміни кольору шкіри	Нечасті	-
	Свербіж	Нечасті	Нечасті
	Висипання	Нечасті	Нечасті
	Підвищене потовиділення	Нечасті	-
	Екзантема	Нечасті	-
	Бульозні висипання	-	Поодинокі
	Кропив'янка	Рідкісні	Нечасті
	Ангіоневротичний набряк	Рідкісні	Поодинокі
	Ексфолюативний дерматит	Рідкісні	-
	Фоточутливість	Рідкісні	-
	Синдром Стівенса-Джонсона	Рідкісні	Рідкісні
	Синдром Лайелла	-	Рідкісні
	Зуд	Нечасті	-
	Токсичний епідермальний некроліз	-	Нечасті
	<i>Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини</i>	Набрякання суглобів (включаючи набрякання гомілкового суглоба)	Часті
Артралгія, міалгія		Нечасті	Часті
Судоми м'язів		Нечасті	Часті

	Біль у попереку	Нечасті	Часті
	Біль у шиї	-	Нечасті
	Біль у кінцівках	-	Часті
	М'язова втома	-	Нечасті
	Міозит	-	Поодинокі
	Гострий некроз скелетних м'язів, міопатія	-	Поодинокі
	Тендинопатія, у поодиноких випадках - розрив ахілового сухожилля	-	Рідкісні
	Ексудативна мультиформна еритема	-	Нечасті
	Рабдоміоліз	-	Нечасті
<i>Розлади з боку сечовидільної системи</i>	Розлад сечовипускання, ніктурія, підвищена частота сечовипускання	Нечасті	-
<i>Порушення репродуктивної системи та молочних залоз</i>	Імпотенція	Нечасті	Нечасті
	Гінекомастія	Нечасті	Рідкісні
<i>Загальні розлади</i>	Набряк, периферичний набряк	Часті	Нечасті
	Втома	Часті	Нечасті
	Біль у грудях	Нечасті	Нечасті
	Астенія	Нечасті	Нечасті
	Біль	Нечасті	-
	Нездужання	Нечасті	Нечасті
	Гарячка (підвищення температури тіла)	Нечасті	Невідомі
<i>Дослідження</i>	Підвищені рівні печінкових ферментів АЛТ, АСТ (здебільшого узгоджуються з холестазом)	Рідкісні	Часті
	Підвищені рівні КФК	-	Часті
	Наявність лейкоцитів у сечі	-	Нечасті

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуриг Дойчленд ГмбХ, Німеччина /
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany .

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Betriebsstätte Freiburg , Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany/
Бетрібштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Німеччина.