Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/140/caduet-10mg-10mg-30-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C10BX03

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CADUET 10 mg/10 mg film kaplı tablet.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Amlodipin besilat	13.87 mg (10 mg amlodipin baza eşdeğer)
Atorvastatin kalsiyum	10.85 mg (10 mg atorvastatin baza eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Kroskarmeloz sodyum	6.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Mavi, oval film kaplı tablet, bir tarafında "Pfizer" diğer tarafında ise "CDT" ve "101" yazısı bulunmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

CADUET (amlodipin ve atorvastatin) hipertansiyon veya anjina ile dislipidemisi olan ve bu nedenle hem amlodipin hem de atorvastatin ile tedavi edilmesi uygun olan hastalarda endikedir.

Amlodipin

1. Esansiyel Hipertansiyon:
Kan basıncını kontrol altına almada tek başına ya da diğer antihipertansiflerle kombine olarak kullanılabilir.

2. Koroner Arter Hastalığı:
Kronik stabil anjina: Kronik stabil anjinanın semptomatik tedavisinde endikedir. Tek başına ya da diğer antianjinal ilaçlarla beraber kullanılabilir.
Vazospastik ya da Prinzmetal Anjina:
Koroner damarlarda vazospazma bağlı gelişen anjina ataklarının tedavisinde endikedir. Tek başına ya da diğer antianjinal ilaçlarla beraber kullanılabilir.

Atorvastatin

Hiperkolesterolemi
Diyete ve farmakolojik olmayan diğer yöntemlere cevabın yetersiz kaldığı durumlarda, diyete ilave olarak, primer hiperkolesterolemi, heterozigot hiperkolesterolemi veya kombine

(karma) hiperlipidemili yetişkinlerde, adolesanlarda ve 10 yaş ve üstü çocuklarda yükselmiş total kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein B ve trigliseridin düşürülmesinde endikedir. HDL kolesterolü yükseltir ve LDL/HDL ve total kolesterol/HDL oranlarını düşürür.

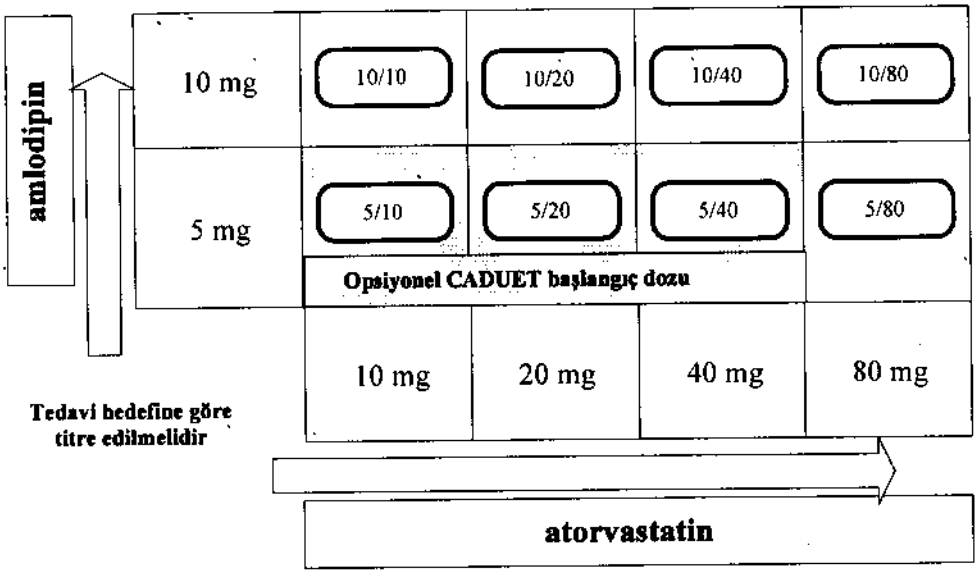
Homozigot ailesel hiperkolesterolemili yetişkin hastalarda, diyet ve diğer yöntemlere ilave olarak, bu yöntemlere cevabın yetersiz kaldığı durumlarda yükselmiş total kolesterol, LDL kolesterol ve apolipoprotein B'nin düşürülmesinde endikedir.

Kardiyovasküler olaylardan koruma
Diğer risk faktörlerinin düzeltilmesine ilave olarak, kardiyovasküler olay riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalarda majör kardiyovasküler olaylardan korunmada endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

CADUET'in dozajı her hasta için, etkinlik ve tolerans temelinde, hipertansiyon/anjina ve hiperlipidemi tedavisindeki her bir bileşeni için bireyselleştirilmelidir.



Amlodipin (Hipertansiyon veya anjina)
Amlodipinin genellikle uygulanan oral, antihipertansif başlangıç dozu günde 5 mg'dır. Günlük maksimum dozu ise 10 mg'dır.

CADUET'in amlodipin bileşeninin dozajı her bir hastanın ihtiyacına göre ayarlanır. Genelde titrasyon, doktorun hastanın her bir doz seviyesine vereceği yanıtı iyice değerlendirebilmesi için 7 ila 14 güne yayılmalıdır. Klinik olarak gerekiyorsa amlodipinin titrasyonu daha hızlı ilerleyebilir, ancak klinik açıdan garanti edilmesi için, hastanın sık sık değerlendirilmeye alınması şarttır.

Amlodipin ile beraber tiazid diüretiklerin, beta blokörlerin ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanıldığı hallerde doz ayarlanması gerekmez. Diğer bir kalsiyum kanal blokörü ilaçla veya diğer bir statin grubu ilaçla birlikte kullanılmamalıdır.

CADUET'in kronik stabil veya vazospastik anjina için tavsiye edilen amlodipin bileşeni dozu 5-10 mg olup, yaşlılarda veya hepatik yetmezliği olan hastalarda düşük doz tavsiye edilir. Çoğu hastada, yeterli bir etki için 10 mg gerekir.

Atorvastatin (Hiperlipidemi)
Atorvastatinin önerilen başlangıç dozu günde bir kez 10 ila 20 mg'dır. LDL-K düzeylerinde yüksek bir düşüş gereken hastalarda tedaviye günde bir kez 40 mg ile başlanabilir. Hasta atorvastatin tedavisine başlamadan önce standart kolesterol düşürücü bir diyete girmelidir ve bu diyeti atorvastatin tedavisi sırasında da devam ettirmelidir. Doz aralığı günde bir defa 10 ila 80 mg'dır. Atorvastatin günün herhangi bir saatinde yemekle birlikte veya ayrı olarak tek doz halinde alınabilir. Atorvastatin ile tedaviye başlangıç ve idame dozları, başlangıç LDL-K değerleri, tedavi amacı ve hastanın tedaviye yanıtı gibi özelliklere göre bireyselleştirilmelidir. Tedavinin başlangıcı ve/veya titrasyonunu takiben lipid seviyeleri 2-4 hafta içinde değerlendirilmeli ve buna bağlı olarak doz ayarlanmalıdır.

Primer Hiperkolesterolemi ve Kombine Hiperlipidemi

Bu hastaların çoğunda günde bir defa 10 mg atorvastatin tedavisi ile kontrol sağlanabilir. Tedavi başlangıcını takiben 2 haftà içinde belirgin bir tedavi yanıtı gözlenir ve genellikle 4 hafta içinde maksimum tedavi yanıtı alınır. Kronik tedavide yanıt korunarak devam eder.

Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi

Homozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların çoğu 80 mg'lık LİPİTOR dozuna %15'in üzerinde bir LDL-K düşmesi ile yanıt vermiştir (Bkz. Kısım 5.1 Farmakodinamik).

CADUET daha önce doz titrasyonu yapılmış her bir bileşeni yerine uygulanabilir. Hastalara eşit dozda CADUET verilebileceği gibi, ek bir antianjinal etki, kan basıncında veya lipid düzeyinde daha fazla bir düşüş sağlamak için amlodipin, atorvastatin veya her ikisi için arttırılmış dozlarda da uygulanabilir.

CADUET, iki bileşeninden birini kullanmakta olan hastalara, tedavi edici ek bir etki sağlamak amacı ile uygulanabilir. Bir endikasyon için başlangıç tedavisi ve diğer endikasyon için idame tedavisinde, CADUET'in önerilen başlangıç dozu, kullanılmakta olan idame tedavisindeki bileşene göre ve diğer bileşen için, bu bileşenin önerilen başlangıç dozuna göre seçilmelidir.

CADUET, hiperlipidemisi olan ve hipertansiyonu veya anjinası olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak uygulanabilir. CADUET'in başlangıç dozu, bileşenleri için tek ilaç olarak uygulandıklarında önerilen dozlara göre, bu dozların kombinasyonu olarak belirlenmelidir. CADUET'in amlodipin bileşeni için maksimum doz, günde bir kez 10 mg'dır. CADUET'in atorvastatin bileşeni için maksimum doz, günde bir kez 80 mg'dır.

Amlodipin ve atorvastatin için dozaj ve uygulama ayrıntıları için yukarıdaki bilgilere bakınız.

Uygulama şekli:
Ağızdan kullanım içindir.
CADUET, günün herhangi bir saatinde, aç veya tok olarak, tek doz halinde uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
CADUET için: Böbrek hastalığının ne amlodipin veya atorvastatinin plazma konsantrasyonu ne de atorvastatinin LDL-K'yi düşürmesi üzerinde etkisi yoktur, bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. bölüm 5.2).

Amlodipin için: Amlodipin bu hastalarda normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyon değişiklikleri, renal bozukluğun derecesi ile ilişkili değildir. Amlodipin diyaliz edilemez.

Atorvastatin için: Böbrek hastalığının, atorvastatinin LDL-K düşürücü etkisi ve plazma kan konsantrasyonlarına tesiri yoktur. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. bölüm ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
CADUET karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
Amlodipin için: 6-17 yaşlar arasındaki pediyatrik hipertansif hastalarda önerilen antihipertansif oral doz günde bir kez 2.5-5 mg'dır. Günde 5 mg'ın üzerindeki dozlar pediyatrik hastalarda incelenmemiştir (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2).
Amlodipinin 6 yaşın altındaki hastalarda kan basıncı üzerine etkisi bilinmemektedir.

Atorvastatin için: (10-17 yaş) Heterozigot Ailesel Hiperkolesterolemi: Atorvastatin tavsiye edilen başlangıç dozu günde 10 mg'dır; tavsiye edilen maksimum dozu günde 20 mg'dır (bu hasta popülasyonunda 20 mg'ın üzerindeki dozlar ve kombine tedavi çalışılmamıştır). Doz, önerilen tedavi hedefine göre bireyselleştirilmelidir. Ayarlamalar en az 4 haftalık aralıklarla yapılmalıdır.

Caduet için: Çocuklarda ve adölesanlarda CADUET'in etkililiği ve güvenliliği saptanmamıştır. Bu nedenle bu popülasyonlarda CADUET kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Amlodipin için: Yaşlı veya genç hipertansif hastalarda benzer dozlarda kullanıldığında eşit derecede iyi tolere edilmiştir. Dolayısıyla yaşlılarda normal doz uygulamaları tavsiye edilmektedir; fakat doz artırımı dikkatle yapılmalıdır

Atorvastatin için: Emniyet ve etkinlik açısından tavsiye edilen dozlarda, yaşlı hastalar ile genel popülasyon arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Caduet için: Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Lipid düşürücü terapi ile eşzamanlı kullanımı

Aditif etki sağlamak için atorvatatin, safra asidi bağlayan bir reçine ile birlikte kullanılabilir. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile fibratların (gemfibrozil, fenofibrat gibi) kombinasyonundan genellikle kaçınılmalıdır. (Bkz. bölüm 4.4, İskelet Kasına Etkileri ve 4.5).

Siklosporin, klaritromisin, itrakonazol ya da belli proteaz inhibitörlerini kullanan hastalarda dozaj
Siklosporin ya da HIV proteaz inhibitörleri (tipranavir ile ritonavir) ya da hepatit C proteaz inhibitörü (telaprevir) kullanan hastalarda, atorvastatin ile tedaviden kaçınılmalıdır. Lopinavir ile ritonavir kombinasyonu alan hastalarda CADUET reçetelenenirken dikkatli olunmalıdır ve gerekli olan en düşük doz kullanılmalıdır. Klaritromisin, itrakonazol kullanan ya da ritonavir ile saquinavir veya darunavir ile ritonavir kombinasyonu, fosamprenavir, veya fosamprenavir ile ritonavir kombinasyonu kullanan HIV'li hastalarda, atorvastatin ile tedavi 20 mg ile sınırlandırılmalıdır, ve gerekli en düşük doz atorvastatinin verildiğinden emin olmak için klinik değerlendirme yapılması önerilir. Nelfinavir alan HIV'li hastalarda atorvastatin ile tedavi 40 mg ile sınırlandırılmalıdır ve gerekli en düşük doz atorvastatinin verildiğinden emin olmak için klinik değerlendirme yapılması önerilir (Bkz. Kısım 4.4, İskelet Kasına Etkileri ve 4.5).

4.3 Kontrendikasyonlar

CADUET aşağıdaki özellikleri gösteren hastalarda kontrendikedir:
- Dihidropiridinlere (amlodipin, bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokörüdür),, etkin madde amlodipin ve atorvastatine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık;
- Aktif karaciğer hastalığı veya serum transaminazlarda normal üst limitin 3 kat üzerinde açıklanamayan sürekli yükselmeler;
- Gebelik ve emzirme (bkz. bölüm 4.6);
- Ciddi hipotansiyon
- Kardiyojenik şoku içeren şok
- Sol ventrikülün dışarı akış kanalının tıkanması (örn. yüksek dereceli aortik stenoz)
- Miyokard infarktüsü (MI) sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Uyarılar:

İskelet kasına etkileri:

Atorvastatin ile tedavi edilen hastalarda miyalji bildirilmiştir.
CADUET'in atorvastatin bileşeni diğer statinlerle olduğu gibi nadiren kreatin fosfakinaz değerlerinde normal üst limitin (NÜS)- 10 katından fazla artış ile seyreden ağrısı ve kas güçsüzlüğü ile tanımlanan miyopatiye neden olur. Siklosporin ve güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn klaritromisin, itrakonazol ve HIV proteaz inhibitörleri) gibi belli ilaçların atorvastatinin yüksek dozları ile birlikte kullanılması miyopati/ rabdomiyoliz riskini artırır.

Bahsi geçen ürünlerle eş zamanlı atorvastatin kullanımı durumunda düşük başlangıç ve devam dozları dikkate alınmalıdır. Yaygın miyalji, kas hassasiyeti veya güçsüzlüğü veya kreatin fosfokinaz (CPK) değerlerinde belirgin artış olan herhangi bir hastada miyopati göz önüne alınmalıdır. Hastalar, özellikle kırıklık veya ateş ile birlikte görülen nedeni olmayan kas ağrısı, hassasiyeti veya güçsüzlüğünü acilen bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Bu durumda periyodik kreatin fosfokinaz ölçümleri düşünülmelidir. Belirgin olarak artmış CPK değerleri gözlendiğinde veya miyopati teşhisi konduğunda veya miyopatiden şüphelenildiğinde CADUET tedavisine son verilmelidir.

Statin tedavisi sırasında siklosporin, fibrik asit türevleri (gemfibrozil, fenofibrat gibi), eritromisin, klaritromisin, hepatit C proteaz inhibitörü telaprevir, ritonavir-sakinavir kombinasyonu veya lopinavir-ritonavir kombinasyonu, tipranavir ile ritonavir, darunavir ile ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir ile ritonaviri içeren HIV proteaz inhibitörü kombinasyonları, niasin, kolşisin veya azol antifungalleri birlikte uygulandığında miyopati riski artar. CADUET'i fibrik asit türevleri (gemfibrozil, fenofibrat gibi), eritromisin, klaritromisin, ritonavir-sakinavir kombinasyonu, lopinavir- ritonavir kombinasyonu, tipranavir darunavir ile ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir ile ritonavir, azol antifungaller, veya niasinin lipid düşürücü dozları ile kombine olarak kullanmayı düşünen hekimler; potansiyel yarar ve riskleri dikkatle değerlendirmeli ve özellikle tedavinin ilk aylarında ve herhangi bir ilacın artan doz titrasyonunda olmak üzere hastaları kas ağrısı, hassasiyeti veya güçsüzlüğünün herhangi bir belirti veya semptomu açısından izlemelidir. Yukarıda belirtilmiş ilaçlarla birlikte kullanıldığında atorvastatinin daha düşük başlangıç ve idame dozları düşünülmelidir. Bu durumlarda periyodik CPK ölçümleri düşünülebilir; fakat bu izlemenin şiddetli miyopati oluşumunu önleyeceğinin garantisi yoktur.

Tedavi öncesi

CADUET, rabdomiyoliz için zemin hazırlayan faktörleri bulunan hastalara reçetelenirken dikkatli olunmalıdır. Aşağıdaki durumlarda statin tedavisine başlanmadan CPK değeri ölçülmelidir:

- Yaşlılarda (> 70 yaş)
- Böbrek bozukluğu
- Hipotiroidizm
- Bireysel veya ailesel kalıtsal kas bozukluğu hikayesi
- Bir fibrat veya statin ile geçmiş kas toksisitesi hikayesi
- Alkol bağımlılığı

Bu durumlarda, tedavi riski olası yarara bağlı olarak düşünülmelidir, ve klinik gözlem tavsiye edilir.

Eğer taban CPK değerleri belirgin olarak yüksekse (NÜS'nın 5 katından fazla), tedaviye başlanmamalıdır.

Kreatin fosfokinaz ölçümü

CPK, yorucu egzersiz sonrası veya CPK artışının herhangi bir olası alternatif nedeni bulunduğunda değer yorumlamada güçlük yaratacağından ölçülmemelidir. Eğer taban CPK değerleri belirgin olarak artmışsa (NÜS'nın 5 katından fazla), sonuçları teyid etmek için 5 ila 7 gün içinde değerler sistematik olarak yeniden ölçülmelidir. Eğer taban CPK değerlerinin NÜS'nın 5 katından yüksek olduğu doğrulanırsa tedaviye başlanmamalıdır.

Tedavi süresince

- Hastalardan, açıklanamayan kas ağrısı, kas krampı veya güçsüzlüğü –özellikle malazi ve ateş ile seyrederse- acilen bildirmeleri istenmelidir.
- Bu semptomlar hasta tedaviye devam ederken oluşursa CPK seviyeleri ölçülmelidir. Eğer bu değerler belirgin olarak yüksekse (NÜS'nın 5 katından fazla) tedavi durdurulmalıdır.
- CPK değerleri ≤5 x NÜS'na yükselmiş olsa bile, eğer kas semptomları şiddetli ise ve günlük hayatta rahatsızlığa neden oluyorsa, tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.
- Eğer semptomlar geçerse ve CPK değerleri normale dönerse, yakın takip ile CADUET tedavisine yeniden başlanabilir.

Hastalar için bilgi:

CADUET'in atorvastatin bileşeninin ait olduğu HMG-CoA redüktaz inhibitör sınıfı ilaçlarla görülen miyopati riski nedeniyle, hastalara, tanımlanamayan kas ağrısı, hassasiyeti ya da zayıflığı şikayetlerini, özellikle de kırıklık ya da ateş ile birlikte seyrediyorsa, derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Karaciğere etkileri:

Aynı sınıfa dahil diğer lipid düşürücü ajanlarda olduğu gibi, atorvastatin tedavisini takiben serum transaminazlarında orta derecede yükselmeler (normal üst limitinin (NÜS) 3 katından daha fazla) rapor edilmiştir. Hem pazarlama öncesi hem de pazarlama sonrasında atorvastatinin 10, 20, 40 ve 80 mg dozları ile yapılan klinik çalışmalarda, karaciğer fonksiyonları izlenmiştir.
Atorvastatin alan hastaların %0.7'sinde serum transaminazlarında iki veya daha fazla kez sürekli yükselme (normal üst limitin 3 katından fazla olmak üzere) gözlenmiştir. Bu anormalliklerin insidansı 10, 20, 40 ve 80 mg dozlar için sırasıyla % 0.2, % 0.2, % 0.6 ve % 2.3 olmuştur. Klinik çalışmalarda CADUET'in atorvastatin bileşenini alan hastalarda şunlar gözlenmiştir: Bir hastada sarılık görülmüştür. Diğer hastalardaki karaciğer fonksiyon testlerindeki artışlar sarılıkla ya da diğer klinik semptom ve bulgularla ilişkili olmamıştır. Atorvastatin dozu azaltıldığında, ilaç tedavisine ara verildiğinde veya tedavi kesildiğinde transaminaz seviyeleri tedavi öncesi değerlere veya yaklaşık değerlere sekelsiz olarak dönmüştür.
Tedavinin başlatılmasından önce, başlatılmasından ve doz ayarlamalarından 12 hafta sonra ve periyodik olarak (örn. yılda 2 kez) karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Karaciğer hasarını düşündüren belirti ya da semptom gelişen hastalara karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Karaciğer enzim değişiklikleri genellikle atorvastatin tedavisinin ilk 3 ayında ortaya çıkar. Artan transaminaz seviyeleri olan hastalar anormallik(ler) düzelene kadar takip edilmelidir. ALT veya AST'de normal üst sınırın 3 katından fazla bir artışın sürmesi halinde doz azaltılması veya ilacın kesilmesi önerilir.
Atorvastatin önemli miktarlarda alkol kullanan ve/veya bir karaciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Aktif karaciğer hastalığı veya açıklanamayan sürekli transaminaz yükselmesi olanlarda atorvastatin kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.3).

Anjina ve/veya miyokard enfarktüsünde artma

Nadiren, özellikle ileri derecede obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda, kalsiyum kanal blokör tedavisine başlandığında ya da doz artırımı sırasında, anjina veya akut miyokard enfarktüsü sıklığı, süresi ve/veya şiddetinde belgelenmiş artmalar kaydedilmiştir. Bu etkinin mekanizması henüz açıklanamamıştır.

Hipotansiyon

Amlodipinin vazodilatör etkisi yavaş yavaş başlar. Bu sebeple amlodipinin oral kullanımından sonra nadir akut hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. amlodipin, özellikle ciddi aort stenozu bulunan hastalarda diğer periferik vazodilatörler gibi dikkatli kullanılmalıdır.

Beta blokörlerin kesilmesi
Amlodipin bir beta blokör değildir. Bu sebeple beta blokörlerin kullanımının birden kesilmesi durumunda ortaya çıkabilecek tehlikelere karşı herhangi bir koruma sağlamaz. Böyle bir kesilme durumunda beta blokör dozu tedricen azaltılmalıdır.

Endokrin etkileri:
HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, kolesterol sentezini etkiler ve teorik olarak adrenal ve/veya gonadal steroid üretimini etkiliyor olabilirler. Klinik çalışmalar atorvastatinin bazal plazma kortizol düzeyini azaltmadığını veya adrenal rezervini zayıflatmadığını göstermiştir. HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin erkek fertilitesi üzerindeki etkileri yeterli sayıda hasta üzerinde çalışılmamıştır. Eğer varsa, premenopozal kadınlarda pitüiter-gonadal eksen üzerindeki etkiler bilinmemektedir. HMG-KoA redüktaz inhibitörü, ketokonazol, spironolakton ve simetidin gibi endojen steroid hormonların seviyelerini veya aktivitesini düşürebilecek ilaçlarla dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi LİPİTOR ile tedavi edilen hastalarda HbA1c ve serum glukoz düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Diyabet açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda, LİPİTOR ile diyabet sıklığında artış bildirilmiştir. Bununla birlikte, HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin majör kardiyovasküler olay sıklığını azaltarak sağladıkları fayda göz önüne alındığında, toplamda yarar zarar dengesi belirgin olarak olumlu görünmektedir.

Kalp yetersizliği olan hastalarda kullanım
Plasebo kontrollü, uzun dönemli bir çalışma olan PRAISE-2 çalışmasında, NYHA III ve IV kalp yetmezliği hastalarında, amlodipin kullanımının, plaseboya kıyasla, kalp yetmezliğinde kötüleşme insidansını anlamlı olarak artırmadığı, ancak pulmoner ödemde artışla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.
Bkz. bölüm 5.1

Yakın Zamanlı İnme veya Geçici İskemik Atak
Koroner kalp hastalığı (KKH) olmayan fakat son 6 ay içinde inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçiren ve 80 mg atorvastatin alan 4731 hastada yapılan bir klinik çalışmanın *post-hoc* analizine göre, atorvastatin 80 mg grubunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında hemorajik inme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (33, %1.4 plaseboya karşı 55, %2.3 atorvastatin). Ölümcül hemorajik inme insidansı tedavi grupları arasında benzer bulunmuştur (sırasıyla atorvastatin ve plasebo grupları için 17 vs. 18). Ölümcül olmayan hemorajik inme insidansı plasebo (16, %0.7) ile karşılaştırıldığında atorvastatin (38, %1.6) grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışma başlangıcındaki hemorajik ve laküner inmeyi de içeren bazı özellikler, atorvastatin grubundaki daha yüksek hemorajik inme insidansı ile ilişkilendirilmiştir.

İnterstisyel akciğer hastalığı
Bazı statinlerle özellikle uzun dönem tedavi ile çok seyrek interstisyel akciğer hastalığı raporlanmıştır (Bkz. bölüm 4.8). Belirtiler dispne, non-prodüktif öksürük ve genel sağlık durumunda kötüleşmeyi (yorgunluk, kilo kaybı ve ateş) içerebilir. Eğer bir hastada interstisyel akciğer hastalığı geliştiğinden şüphelenilirse, statin tedavisi kesilmelidir.

Eş zamanlı ilaçlar

CADUET'in dantrolen (infüzyon), gemfibrozil ve diğer fibratlar ile kombinasyonu önerilmemektedir.

Statin grubundaki diğer ilaçlarla olduğu gibi CADUET; siklosporin gibi immunosupresanlar; eritromisin ve klaritromisin gibi makrolid antibiyotikleri; itrakonazol ve ketokonazol gibi azol antifungalleri; nefazodon; niasinin lipid dönüştürücü dozları; gemfibrozil; diğer fibrik asit türevleri veya HIV-proteaz inhibitörleri gibi atorvastatinin plazma konsantrasyonlarını artırabilecek belli ilaçlarla birlikte uygulandığında rabdomiyoliz ve miyopati riski artar (bkz. bölüm 4.5 ve 4.8).

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermediği kabul edilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sağlıklı gönüllülerde 10 mg amlodipin ve 80 mg atorvastatinle yürütülen ilaç etkileşim çalışmasının verileri, ilaçlar birlikte kullanıldığında amlodipinin farmakokinetiğinin değişmediğini ortaya koymaktadır. Amlodipinin atorvastatinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi, Cmaks.: %91 (%90 GA: %80-103) üzerinde herhangi bir fark göstermezken, atorvastatinin EAA'sı amlodipin varlığında %18 (%90 GA: %109-127) oranında artmıştır.

Aşağıda açıklandığı gibi, amlodipin ve atorvastatin bileşenleri üzerinde ayrı ayrı çalışmalar yapıldığı halde, CADUET ve diğer ilaçlarla ilaç etkileşimi ile ilgili herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Amlodipin ile yapılan çalışmalarda:

Tiazid diüretikleri, alfa blokörler, beta blokörler, anjiotensin dönüştürücü (converting) enzim inhibitörleri, uzun etkili nitratlar, dil altı nitrogliserin, digoksin, varfarin, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler ve oral hipoglisemik ilaçlarla birlikte güvenli bir şekilde kullanılmıştır. Bunlar amlodipinin antihipertansif etkisini arttırdığından dikkatli kullanılmalıdır.

CYP3A4 inhibitörleri: Yaşlı (69 ila 87 yaş arasında) hipertansif hastalara 5 mg amlodipinin günlük 180 mg dozda diltiazemle birlikte uygulanması, amlodipinin sistemik maruziyetinde % 57'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde (18 ila 43 yaş arası) eritromisin ile birlikte kullanım; amlodipinin sistemik maruziyetini belirgin olarak değiştirmemiştir (EAA'da %22 artış). Bu klinik bulguların klinik anlamlılığı belirsiz olsa da, yaşlılarda farmakokinetik değişiklikler daha belirgin olabilir.
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir), amlodipin plazma konsantrasyonlarını diltiazemden daha fazla yükseltebilir. Amlodipin, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Greyfurt suyu: 20 sağlıklı gönüllüde oral tek doz 10 mg amlodipin ile 240 mL greyfurt suyunun birlikte uygulaması; amlodipinin farmakokinetiğinde belirgin bir etki yaratmamıştır. Çalışma; amlodipinin metabolizmasından sorumlu olan primer enzim olan CYP3A4'ün genetik polimorfizminin etkisinin değerlendirilmesine olanak sağlamamıştır. Bu nedenle,

amlodipinin ve diğer dihidropiridin grubu kalsiyum antagonistlerinin greyfurt veya greyfurt suyu ile kullanımı; bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkide artış ile sonuçlanabilecek biyoyararlanım artışına sebep olabileceğinden önerilmemektedir.

İnsan plazmasındaki *in vitro* veriler, amlodipinin test edilen ilaçların (digoksin, fenitoin, varfarin ve indometasin) proteine bağlanmaları üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını ortaya koymaktadır.

Tavsiye edilmeyen kombinasyon

Dantrolen (infüzyon): Hayvanlarda i.v. yolla verapamil ve dantrolen uygulandığında buna bağlı olarak fatal ventriküler fibrilasyon vakaları gözlenmiştir. Buradan yola çıkarak, amlodipin ve dantrolen kombinasyonundan kaçınılması önerilir.

Önlem gerektiren kombinasyonlar

Baklofen: Antihipertansif etkide artış olacağından arteriyal basıncın izlenmesi ve gerekli olduğunda antihipertansif ilacın dozunun ayarlanması gerekebilir.

CYP3A4 indükleyicileri (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon gibi antikonvülzan ajanlar, rifampin): Bu indükleyiciler yoluyla karaciğer metabolizmasında artış olması nedeniyle, kalsiyum kanalı blokörlerinin plazma düzeylerinde azalma riski vardır. Klinik gözlem yapılmalıdır. Bu indükleyicilerle tedavi sırasında amlodipin dozu ayarlanmalı ve daha sonra gerekli olursa, amlodipin tedavisi sonlandırılmalıdır.

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar

Ürolojide alfa-1 blokörler (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin): Hipotansif etkide artış gözlenebilir. Şiddetli ortostatik hipotansiyon riski bulunmaktadır.

Amifostin: Eklenmesi ile birlikte hipotansif etkide artış gözlenebilir.

İmipramin grubu antidepresanlar, nöroleptikler: Antihipertansif etkide ve ortostatik hipotansiyon riskinde artış (aditif etki) gözlenebilir.

Kalp yetmezliğinde kullanılan beta-blokörler (bisoprolol, karvedilol, metoprolol):

Latent veya kontrol edilemeyen kalp yetmezliği olan hastalarda hipotansiyon veya kalp yetmezliği riski (beta blokörlerin negatif inotropik etkilerine eklenebilen, ilaca bağlı olarak değişkenlik gösteren, dihidropiridinlerin negatif inotropik etkisi). Aşırı hemodinamik etki durumunda beta blokörlerin bulunması refleks sempatik reaksiyonları minimize edebilir.

Kortikosteroid, tetrakozaktid: Antihipertansif etkide azalma (kortikosteroidlerin su ve sodyum retansiyonu etkisi) olabilir.

Diğer antihipertansif ilaçlar: Amlodipinin başka bir antihipertansif ilaçla (beta-blokör, anjiyotensin II reseptör blokörü, diüretik, ADE inhibitörü) eş zamanlı kullanılması, amlodipinin hipotansif etkisini arttırabilir. Nitratlar veya diğer vazodilatörlerle tedavi dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.

Sildenafil: Esansiyel hipertansiyonu olan olgularda 100 mg'lik tek doz sildenafil, amlodipinin farmakokinetik parametreleri üzerinde herhangi bir etki yaratmamıştır. Amlodipin ve

sildenafil birlikte kullanıldığında, her ilaç bağımsız olarak kendi kan basıncı düşürücü etkisini göstermiştir.

Etkileşim çalışmalarında ayrıca simetidin, atorvastatin ve alüminyum/magnezyum tuzlarının, amlodipinin farmakokinetik özelliklerini etkilemediği gösterilmiştir.

Aşağıda listelenmiş çalışmalarda, çalışma boyunca birlikte kullanıldıklarında amlodipin veya diğer ilaçların farmakokinetiklerinde belirgin bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir.

Özel çalışmalar: Amlodipinin diğer ilaçlar üzerine etkisi

Atorvastatin: Tekrarlanan dozlarda 10 mg amlodipin ile beraber 80 mg atorvastatin uygulaması, atorvastatinin kararlı durum farmakokinetik parametrelerinde anlamlı bir değişiklik ile sonuçlanmamıştır.

Digoksin: Amlodipin ile digoksinin birlikte uygulanması, sağlıklı gönüllülerde serum digoksin seviyelerini ya da digoksinin renal klerensini değiştirmemiştir.

Etanol (alkol): 10 mg'lık tek ve çoklu amlodipin dozları, etanolün farmakokinetiği üzerinde belirgin bir etki göstermemiştir.

Varfarin: Amlodipin ile varfarinin birlikte uygulanması, varfarin protrombin zamanını değiştirmemiştir.

Siklosporin: Siklosporin ile yapılan farmakokinetik çalışmalar, amlodipinin, siklosporinin farmakokinetiğini anlamlı olarak değiştirmediğini göstermiştir.

İlaç/laboratuvar test etkileşimleri: Bilinen bir etkileşim yoktur.

Atorvastatin ile yapılan çalışmalarda:

HMG-KoA redüktaz inhibitörleriyle tedavi sırasında; siklosporin, fibrik asit türevleri, niasinin lipit modifiye edici dozları veya sitokrom P450 3A4 inhibitörlerinin (örneğin, eritromisin ve azol antifungalleri) birlikte uygulanması miyopati riskini arttırmaktadır (bkz. bölüm 4.4 İskelet kasına etkileri).

Kontrendike kombinasyonlar

İtrakonazol, ketokonazol: Rabdomiyoliz gibi advers etkilerin (doza bağımlı) riskinde artış (atorvastatinin karaciğer metabolizmasında azalma) (bkz. bölüm 4.3).

Telitromisin: Rabdomiyoliz gibi advers etkilerin (doza bağımlı) riskinde artış (atorvastatinin karaciğer metabolizmasında azalma) (bkz. bölüm 4.3).

Önerilmeyen kombinasyon

Gemfibrozil ve diğer fibratlar: rabdomiyoliz gibi advers etkilerin (doza bağımlı) riskinde artış (bkz. bölüm 4.4).

Önlem gerektiren kombinasyonlar

Sitokrom P450 3A4 inhibitörleri: Atorvastatin sitokrom P450 3A4 yoluyla metabolize edilir. Atorvastatinin, sitokrom P450 3A4 inhibitörleri (örneğin bağışıklık baskılayıcı ilaçlar örn. siklosporin; makrolid antibiyotikler örn. eritromisin ve klaritromisin; nefazodon, azol antifungaller ve HIV proteaz inhibitörleri) ile birlikte uygulanması durumunda etkileşim meydana gelebilir. Eş zamanlı uygulama atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. Bu nedenle, atorvastatin bu tip tıbbi ajanlarla kombinasyon şeklinde uygulanırken özel dikkat gösterilmelidir.
Bu ilaçların atorvastatinle eş zamanlı uygulanması zorunlu olduğunda, eş zamanlı tedavinin yararı ve riski dikkatli şekilde değerlendirilmelidir. Bu nedenle, yukarıda belirtilen ilaçlarla eş zamanlı kullanılırken, atorvastatinin düşük başlangıç ve idame dozları dikkate alınmalıdır.

Transporter (taşıyıcı) inhibitörleri: Atorvastatin ve metabolitleri, siklosporin gibi eş zamanlı ilaçlar tarafından inhibe olabilen ve böylece atorvastatinin biyoyararlanımını arttıran taşıyıcıların substratlarıdır. 10 mg atorvastatin ve 5.2 mg/kg/gün siklosporinin eş zamanlı uygulanması, atorvastatine maruz kalma düzeyinde 7.7 kat artışa neden olmuştur (ayrıca bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Atorvastatin ile siklosporinin beraber kullanımı zorunlu olduğunda, atorvastatin dozu 10 mg'ı geçmemelidir.

Sitokrom P450 3A4 indükleyicileri: Atorvastatinin, sitokrom P450 3A4 indükleyicileri (örn. efavirenz, rifampin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifabutin veya sarı kantaron) ile eş zamanlı uygulanması, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında farklı azalmalara neden olabilir. Bu azalma, rifampin ile %80 şeklinde maksimum değere ulaşabilir. Etkinliğin sağlanması için kolesterol düzeyleri izlenmelidir.

Proteaz inhibitörleri: atorvastatin ve sitokrom P450 3A4'ün bilinen inhibitörleri olan proteaz inhibitörlerinin birlikte kullanılması, atorvastatin plazma konsantrasyonlarında artış ile sonuçlanmıştır. Bu nedenle HIV proteaz inhibitörleri alan hastalarda, atorvastatinin 20 mg'dan yüksek dozları kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Varfarin: atorvastatinin eş zamanlı uygulanması, varfarinin antikoagülan etkisini arttırabilir ve kanama riskine yol açabilir. Oral antikoagülan dozunun ayarlanması gerekebileceğinden, hastalar sık şekilde izlenmelidir.

Niasin: HMG-CoA redüktaz inhibitörleriyle tedavi sırasında, niasinin lipid modifiye edici dozlarının eş zamanlı uygulanması miyopati riskini arttırmakta ve nadiren, miyoglobinüriye sekonder olarak gelişen böbrek disfonksiyonu ile birlikte rabdomiyolize neden olmaktadır. Bu nedenle, eş zamanlı tedavinin yararı ve riski dikkatli şekilde değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar

Antasitler: Atorvastatin ile bir oral antasit süspansiyonunun (magnezyum ve alüminyum hidroksitler) birlikte uygulanması, atorvastatinin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarını yaklaşık %35 oranında azaltmıştır. Ancak LDL-kolesteroldeki azalma etkilenmemiştir.

Greyfurt suyu: Hipolipidemik ilacın plazma konsantrasyonlarında artış sonucu kas hastalıkları gibi advers olayların başlama riski ortaya çıkmaktadır.

Oral kontraseptifler: atorvastatin ile bir oral kontraseptifin birlikte uygulanması, noretindron ve etinil östradiolün plazma konsantrasyonlarında artışlara neden olmuştur. Bu artan konsantrasyonlar, oral kontraseptif dozları belirlenirken dikkate alınmalıdır.

Kolestipol: Atorvastatin ve kolestipol birlikte uygulandığında, atorvastatinin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonları daha düşük bulunmuştur (yaklaşık %25). Ancak atorvastatin ve kolestipol birlikte uygulandığında oluşan antilipid etkileri, her iki ilaç tek başına verildiğinde görülenden daha fazla olmuştur.

Digoksin: Atorvastatin 10 mg ve çoklu dozlarının birlikte uygulanması, kararlı durumdaki plazma digoksin konsantrasyonlarını etkilenmemiştir. Ancak günde 80 mg atorvastatin uygulamasını takiben, yaklaşık %20 artmıştır. Digoksin kullanan hastalar dikkatle gözlenmelidir.

Diğer etkileşimler
Diltiazem HCl: 40 mg atorvastatin ve 240 mg diltiazemin birlikte uygulanması, atorvastatine maruz kalma düzeyinde %51 artış ile sonuçlanmıştır.

Fenazon: Atorvastatin ve fenazonun çoklu dozlarının eş zamanlı uygulanması, fenazonun klirensinde çok az etki göstermiş veya saptanabilir bir etki sergilememiştir.
NSAID'ler, antibiyotikler, hipoglisemik ajanlar, simetidin ve digoksin ile etkileşim gözlenmemiştir.

Antipirin: Atorvastatin antipirinin farmakokinetiğinden etkilemediğinden, aynı sitokrom izozimleri yoluyla metabolize edilen diğer ilaçlarla etkileşim beklenmemektedir.

Amlodipin: Sağlıklı bireylerde yapılan ilaç etkileşimleri çalışmasında, 80 mg atorvastatin ve 10 mg amlodipinin beraber kullanımında açığa çıkan atorvastatindeki %18'lik artış klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Fusidik Asit: Atorvastatin ve fusidik asit için etkileşim çalışması yapılmamıştır, fakat pazarlama sonrası deneyimde bu kombinasyonla rabdomiyoliz gibi ciddi kas sorunları rapor edilmiştir. Hastalar yakından izlenmelidir ve atorvastatin tedavisine geçici olarak ara verilmesi düşünülebilir.

Kolşisin: Atorvastatin kolşisin ile birlikte kullanıldığında rabdomiyolizi de içeren miyopati vakaları bildirilmiştir; bu nedenle atorvastatin kolşisin ile birlikte kullanılacağı zaman dikkatli olunmalıdır.

Birlikte kullanılan diğer ilaçlar:

Antihipertansif ajanlar ile ve östrojen replasman tedavilerinde atorvastatinin beraber kullanıldığı klinik çalışmalarda, klinik olarak önemli istenmeyen etkileşimlere ait kanıtlar bildirilmemiştir. Tüm spesifik ajanlara ait etkileşim çalışmaları mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar uygun kontraseptif yöntemler kullanmalıdır (Bkz. bölüm 4.3). Atorvastatin, çocuk doğurma yaşında olan kadınlarda, sadece gebe kalması büyük ölçüde mümkün görülmeyenlerde ve fetüse olabilecek potansiyel zararlar konusunda bilgilendirildiğinde kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

CADUET, atorvastatin bileşeni nedeniyle gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.
CADUET, atorvastatin bileşeni nedeniyle gebelikte kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, yeterli doğum kontrol önlemi almalıdır. Caduet sadece gebe kalma ihtimali olmayan ve potansiyel zarar konusunda bilgilendirilmiş kadınlara uygulanmalıdır.
Ateroskleroz kronik bir süreçtir ve lipid-düşürücü ilaçların gebelik süresince kesilmesi, primer hiperkolesteroleminin uzun-dönem sonuçları üzerinde ancak küçük bir etki gösterecektir. Kolesterol ve kolesterol biyosentezinin diğer ürünleri, fetal gelişimin önemli bileşenleridir (steroid ve hücre membranlarının sentezi dahil). HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, kolesterol sentezini ve muhtemelen kolesterolden türeyen biyolojik olarak etkin aktif maddelerin sentezini azalttığından gebe kadınlara uygulandıklarında fetüse zarar verebilirler. Bu nedenle, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri gebelik sırasında ve laktasyonda kontrendikedir.

Eğer hasta bu ilacı alırken gebe kalırsa, tedavi kesilmeli ve hasta, fetüsle ilgili potansiyel tehlike hakkında bilgilendirilmelidir.

Gebelik sonu ve doğum

CADUET, amlodipin veya atorvastatinin, gebe kadınlarda, gebelik sonu veya doğum üzerindeki veya gebelik sonu veya doğum sırasında anne veya fetüs üzerindeki etkisiyle ilgili bir çalışma yapılmamıştır.

Laktasyon dönemi

CADUET'in, atorvastatin bileşeni anne sütüne geçtiğinden emzirme sırasında kontrendikedir. Anneleri atorvastatin alan emzirilen sıçan yavrularının plazma ve karaciğer seviyeleri sırasıyla annelerinin sütündekinin %50 ve %40'ı kadardır. Anne sütü alan bebeklerde advers reaksiyon meydana gelme potansiyeli nedeniyle, CADUET alan anneler emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Bkz. Bölüm 5.3

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CADUET'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisini belirlemek için çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, CADUET'in amlodipin bileşeninin farmakodinamik özellikleri temelinde, araç ve makine kullanımı sırasında baş dönmesi oluşabileceği dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırma (çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

CADUET, çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda eş zamanlı hipertansiyon ve dislipidemi için tedavi alan 1092 hastada güvenlilik açısından değerlendirilmiştir. Genel olarak, CADUET ile tedavi odukça iyi tolere edilmiştir. Büyük bölümü için, yan etkiler hafif ila orta şiddetlidir. CADUET ile yapılan klinik çalışmalarda, bu kombinasyona özgü bir advers olay gözlenmemiştir. Advers olaylar, daha önce amlodipin ve/veya atorvastatin için bildirilenlerle sınırlı kalmıştır (lütfen aşağıda ilgili advers olay tablolarına bakınız).

Aşağıdaki bilgiler amlodipin ve atorvastatin ile olan klinik deneyime dayanmaktadır.

Kontrollü klinik çalışmalarda, klinik advers olaylar veya laboratuar anormallikleri nedeniyle tedavinin kesilmesi, plasebo verilen hastaların %4.0'ına kıyasla amlodipin ve atorvastatinin her ikisiyle tedavi gören hastaların yalnızca %5.1'i için gerekli olmuştur.

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	**İstenmeyen Etkiler**	**Sıklık**	
		Amlodipin	Atorvastatin
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Nazofarenjit	-	Yaygın
Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları	Lökopeni	Çok seyrek	-
	Trombositopeni	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Purpura	Yaygın olmayan	-
Bağışıklık Sistemi Hastalıkları	Alerjik reaksiyon	Çok seyrek	Yaygın
	Ürtiker	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Anafilaksi	-	Çok seyrek
Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları	Hiperglisemi	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Kilo artışı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Kilo azalması	Yaygın olmayan	-
	Hipoglisemi	-	Yaygın olmayan
	Anoreksiya	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Psikiyatrik Hastalıkları	Uykusuzluk	Yaygın olmayan	Yaygın
	Duygudurum değişimleri	Yaygın olmayan (anksiyete dahil)	-
	Unutkanlık	-	Yaygın olmayan
	Kabus görme	-	Yaygın olmayan
	Konfüzyon	Seyrek	-
Sinir Sistemi Hastalıkları	Somnolans	Yaygın	-
	Baş dönmesi	Yaygın	Yaygın
	Sersemlik	Yaygın	
	Baş ağrısı	Yaygın (özellikle tedavinin başlangıcında)	Yaygın
	Tremor	Yaygın olmayan	-
	Hipoestezi, parestezi	Yaygın olmayan	Yaygın
	Hipertoni	Çok seyrek	-

	Periferik nöropati	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Amnezi	-	Yaygın olmayan
	Tat alma bozukluğu	Yaygın olmayan	Çok seyrek
	Senkop	Yaygın olmayan	-
	Vertigo	Yaygın olmayan	-
Göz Hastalıkları	Görme bozuklukları	Yaygın olmayan (diplopi dahil)	Çok seyrek
	Bulanık görme	Yaygın olmayan	Seyrek
	Konjonktivit	Yaygın olmayan	-
	Diplopi	Yaygın olmayan	-
	Göz ağrısı	Yaygın olmayan	-
Kulak ve İç Kulak Hastalıkları	Kulak çınlaması	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	İşitme kaybı	-	Çok seyrek
Kardiyak Hastalıklar	Çarpıntı	Yaygın	-
	Senkop	Yaygın olmayan	-
	Anjina ağrısı	Seyrek	-
	Miyokard enfarktüsü	Çok seyrek	-
	Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil)	Çok seyrek	-
	Periferal iskemi	Yaygın olmayan	-
Vasküler Hastalıklar	Kızarma	Yaygın	-
	Hipotansiyon	Yaygın olmayan	-
	Vaskülit	Çok seyrek	-
Solunum, Göğüs Hastalıkları ve Mediastinal Hastalıklar	Dispne	Yaygın olmayan	-
	Rinit	Yaygın olmayan	-
	Öksürük	Çok seyrek	-
	Epistaksis	Yaygın olmayan	Yaygın
	Faringolaringeal ağrı	-	Yaygın
Gastrointestinal Hastalıklar	Dişeti hiperplazisi	Çok seyrek	-
	Karın ağrısı, bulantı	Yaygın	Yaygın
	Kusma	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Dispepsi (gastriti de içeren)	Yaygın olmayan	Yaygın
	Barsak alışkanlıklarında değişimler	Yaygın olmayan	-
	Ağız kuruluğu	Yaygın olmayan	-
	Tat alma bozukluğu	Yaygın olmayan	-
	İshal, kabızlık, gaz	Yaygın olmayan	Yaygın
	Pankreatit,	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Disfaji	Yaygın olmayan	-
	Abdominal rahatsızlık	-	Yaygın olmayan
	Geğirme	-	Seyrek
Hepato-bilier Hastalıklar	Hepatit, kolestatik sarılık ve karaciğer enzimlerinde yükselme	Çok seyrek	Seyrek
	Karaciğer yetmezliği	-	Çok seyrek
Deri ve Deri Altı Dokusu Hastalıkları	Quincke ödemi	Çok seyrek	Çok seyrek
	Eritema multiforme	Çok seyrek	Çok seyrek
	Alopesi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan

	Purpur	Yaygın olmayan	-
	Deri rengi değişikliği	Yaygın olmayan	-
	Terlemede artış	Yaygın olmayan	-
	Prurit	Yaygın olmayan	Yaygın
	Döküntü	Yaygın olmayan	Yaygın
	Büllöz döküntüler	-	Seyrek
	Stevens-Johnson sendromu	Çok seyrek	Çok seyrek
	Lyell sendromu	-	Çok seyrek
	Makulopapüler döküntü	Yaygın olmayan	-
	Anjiyoödem	Çok seyrek	Çok seyrek
	Eksantem	Yaygın olmayan	-
	Eksfoliatif dermatit	Çok seyrek	-
	Ürtiker	Çok seyrek	-
	Işığa karşı duyarlılık	Çok seyrek	-
Kas-İskelet Bozuklukları, Bağ Dokusu ve Kemik Hastalıkları	Artralji, Miyalji (bkz. bölüm 4.4)	Yaygın olmayan	Yaygın
	Kas krampları	Yaygın olmayan	Seyrek
	Sırt ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın
	Miyozit (bkz. bölüm 4.4)	-	Seyrek
	Rabdomiyoliz, (bkz. bölüm 4.4)	-	Seyrek
	Miyopati (bkz. bölüm 4.4)	-	Yaygın olmayan
	Tendinopati, seyrek olgularda tendon yırtılması	-	Çok seyrek
	Artroz	Yaygın olmayan	-
	Ekstremitelerde ağrı, Kas-iskelet ağrısı, eklemlerde şişme	-	Yaygın
	Boyun ağrısı	-	Yaygın olmayan
	Kas güçsüzlüğü	-	Seyrek
	Eklem şişmesi	Yaygın	-
Böbrek ve İdrar Hastalıkları	Miksiyon bozuklukları, noktüri, idrar sıklığında artış	Yaygın olmayan	-
Gebelik, Puerperiyum Durumları ve Perinatal Hastalıklar	İmpotans	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Jinekomasti	Yaygın olmayan	Çok seyrek
Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar	Ödem, periferik ödem	Yaygın	Seyrek
	Yorgunluk	Yaygın	Yaygın
	Göğüs ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın
	Asteni	Yaygın olmayan	Yaygın
	Ağrı	Yaygın olmayan	-
	Kırıklık	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Sıcak basması	Yaygın olmayan	-
	Kasılma	Yaygın olmayan	-
	Pireksi	-	Seyrek
	Rigor	Yaygın olmayan	-
Laboratuvar bulguları	Karaciğer enzimleri ALT, AST düzeylerinde artış (çoğunlukla kolestazla uyumlu)	Çok seyrek	Yaygın
	CPK düzeylerinde artış (bkz.	-	Yaygın

	bölüm 4.4)		
	İdrarda pozitif beyaz kan hücreleri	-	Seyrek

Caduet'in amlodipin bileşeni:

Amlodipin U.S. ve diğer ülkelerdeki klinik çalışmalarda 11.000'den fazla hastada güvenlilik açısından değerlendirilmiştir. Genel olarak, günde 10 mg'a kadar olan dozlarda amlodipin tedavisi iyi tolere edilmiştir. Amlodipin ile tedavi sırasında raporlanan yan etkilerin çoğu hafif ila orta şiddettedir. Direkt olarak 10 mg'a kadar amlodipini (N=1730) plasebo (N=1250) ile karılaştıran klinik çalışmalarda hastaların sadece % 1.5'inde yan etkilere bağlı olarak amlodipin ile tedaviye devam edilmemesi istenmiştir; ve bu oran plasebo ile gözlenenden (yaklaşık % 1) belirgin olarak farklı değildir. En sık gizlenen yan etkiler baş ağrısı ve ödem olmuştur.

Aşağıdaki olaylar kontrollü çalışmalarda, diğer durumlarda veya pazarlama deneyimlerinde amlodipin ile tedavi edilen hastaların ≤%0.1'inde gözlenmiştir: kardiyak yetmezlik, atım düzensizliği, ekstrasistol, ciltte renk bozukluğu, cilt kuruluğu, ürtiker, dermatit, kas güçsüzlüğü, seğirme, ataksi, hipertoni, migren, soğuk ve nemli cilt, dizüri, ajitasyon, amnezi, poliüri, parosmi, iştah artması, öksürük, nezle, tat bozuklukları, akomodasyon bozukluğu.

Caduet'in atorvastatin bileşeni:

Aşağıdaki yan etkiler; ürün bilgilerinin diğer bölümlerinde detaylı olarak anlatılmıştır:
Rabdomiyoliz ve miyopati: Bkz. Kısım 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri – İskelet kasına etkileri
Karaciğer enzim anormallikleri: Bkz. Kısım 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri – Karaciğere etkileri

Atorvastatin genelde iyi tolere edilir. Advers etkiler genelde hafif ve geçici olmuştur. 16.066 hastanın ortalama 53 hafta tedavi edildiği plasebo kontrollü (8.755 atorvastatin vs. 7.311 plasebo) klinik çalışma veri tabanında advers olay nedeniyle tedaviyi bırakma oranları atorvastatin grubunda %5.2, plasebo grubunda ise %4 olmuştur.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda CAĐUET doz aşımı ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Amlodipinle ilgili olarak, insanlarda kasıtlı doz aşımı deneyimleri kısıtlıdır. Yüksek miktarlardaki doz aşımı, aşırı periferik vazodilatasyona ve ardından belirgin ve muhtemelen uzun süreli sistemik hipotansiyona yol açabilir. Amlodipin doz aşımına bağlı herhangi bir hipotansiyon, kardiyolojik yoğun bakım ünitesinde gözetim gerektirir. Vasküler tonusun ve kan basıncının düzeltilmesinde bir vazokonstriktör yararlı olabilir. Amlodipin diyalize edilemez.

Atorvastatin doz aşımının belirli bir tedavisi bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, hasta semptomatik olarak tedavi edilmeli ve destekleyici önlemler gerektiği şekilde alınmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri ve serum CPK düzeyleri izlenmelidir. Plazma proteinlerine bağlanan yüksek miktarda ilaç nedeniyle, hemodiyalizin atorvastatin klirensini önemli derecede iyileştirmesi beklenmemektedir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: HMG CoA redüktaz inhibitörü ve dihidropiridin türevi kalsiyum antagonisti kombinasyonu (atorvastatin ve amlodipin), ATC kodu: C10BX03

CADUET ikili etki mekanizmasına sahiptir; amlodipinin (dihidropiridin türevi) kalsiyum antagonistik etkisi ve atorvastatinin HMG-CoA redüktaz inhibisyonu etkisi birliktedir. CADUET'in amlodipin bileşeni, kalsiyum iyonlarının vasküler düz kasa ve kalp kasına transmembranal girişini inhibe etmektedir. CADUET'in atorvastatin bileşeni, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A'yı kolesterol de dahil olmak üzere sterollerin prekürsörü olan mevalonata dönüştüren bir enzim olan HMG-CoA redüktazın selektif, kompetitif bir inhibitörüdür. Bu reaksiyon hız sınırlayıcı bir basamaktır.

Tek başına amlodipinle kıyaslandığında, CADUET ile amlodipinin sistolik kan basıncı üzerindeki etkisinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Aynı şekilde, tek başına atorvastatine kıyasla, CADUET ile atorvastatinin LDL-C üzerindeki etkisinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Toplam 19,257 hastada plaseboya kıyasla 10 mg atorvastatin eklenmesinin ölümcül olan ve olmayan koroner olaylar üzerindeki etkisinin karşılaştırıldığı Anglo-İskandinav Kardiyak Sonuçlar Çalışması (ASCOT) çalışmasında amlodipinin atorvastatinle kombinasyonu, ölümcül KKH ve ölümcül olmayan MI birleşik birincil sonlanım noktasında anlamlı risk azalması sağlamıştır:

- amlodipin + plaseboya kıyasla %53 (%95 güven aralığı %31 ila %68, $p<0.0001$),
- atenolol + atorvastatine kıyasla %39 (%95 güven aralığı %8 ila %59, $p<0.016$).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

CADUET verileri

Oral uygulama sonrasında, iki belirgin pik plazma konsantrasyonu gözlenmiştir. Birincisi, atorvastatine bağlı olarak uygulamadan sonra 1-2 saat içinde, ikincisi amlodipine bağlı olarak uygulamadan sonra 6-12 içinde gözlenmektedir. CADUET'teki amlodipin ve atorvastatin emiliminin hızı ve derecesi (biyoyararlanım), amlodipin ve atorvastatin tabletlerinin birlikte uygulanmasından elde edilen amlodipin ve atorvastatin biyoyararlanımından anlamlı bir fark göstermemektedir.

CADUET'in bileşiminde bulunan amlodipinin biyoyararlanımı gıda alımından etkilenmez. Besinlerin, CADUET bileşimindeki atorvastatinin emilim hızını ve miktarını, C_{maks} ve EAA (eğri altında kalan alan) yoluyla değerlendirildiğinde, sırasıyla yaklaşık %32 ve %11 oranlarında azaltmasına karşın atorvastatinle tok durumda, plazma konsantrasyonlarında benzer azalmalar LDL-C etkisinde bir azalma olmaksızın gözlenmiştir (aşağıya bakınız).

Amlodipin verileri

Emilim:

Tek başına amlodipinin terapötik dozlarının oral olarak uygulanmasının ardından emilimle, doz sonrası 6-12 saatler arasında pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Kararlı durum plazma düzeylerine, ardışık doz uygulamasıyla 7-8 gün sonra ulaşılır. Mutlak biyoyararlanım % 64-80 arasında hesaplanmıştır. Gıda ile alınması, amlodipinin biyoyararlanımını etkilemez.

Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 21 L/kg'dir. Amlodipinle yapılan *in vitro* çalışmalar, hipertansif hastalarda dolaşımdaki ilacın yaklaşık %97.5'inin plazma proteinlerine bağlı olduğunu göstermiştir. Kararlı durum plazma düzeylerine, ardışık doz uygulamasıyla 7 ila 8 gün sonra ulaşılır.

Biyotransformasyon:

Amlodipin, karaciğerde metabolize edilerek büyük oranda (yaklaşık %90) inaktif metabolitlere dönüştürülür.

Eliminasyon:

Amlodipinin plazmadan eliminasyonu bifaziktir, terminal eliminasyon yarılanma ömrü 30-50 saattir. Amlodipin ana bileşiğinin %10'u ve amlodipin metabolitlerinin %60'ı idrarla atılır.

Atorvastatin verileri

Emilim:

Hızlı şekilde absorbe edilen atorvastatinin maksimum plazma konsantrasyonları 1 ila 2 saat içinde oluşur. Emilim miktarı, atorvastatin dozuna orantılı şekilde artar. Atorvastatinin (ana ilaç) mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %12'dir ve HMG-CoA redüktaz inhibitör aktivitesi yaklaşık %30'dur. Düşük sistemik yararlanım, gastrointestinal mukozadaki pre-sistemik klirense ve/veya hepatik ilk-geçiş metabolizmasına bağlanır. C_{maks} ve EAA ile değerlendirildiğinde, gıdalar ilaç emiliminin hızını yaklaşık %25 ve miktarını %9 oranında azaltsa da, atorvastatinin yemeklerle birlikte veya ayrı verilmesi durumunda LDL-C azalması benzerdir. Plazma atorvastatin konsantrasyonları, sabah kullanıma göre ilacın akşam kullanılması durumunda daha düşüktür (C_{maks} ve EAA için yaklaşık %30). Bununla birlikte, LDL-C azalması ilacın alınma zamanına bağlı olmaksızın aynıdır (Bkz. bölüm 4.2).

Dağılım:

Atorvastatinin ortalama dağılım hacmi yaklaşık 381 litredir.
Atorvastatin plazma proteinlerine ≥%95 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Atorvastatin karaciğerde büyük oranda orto- ve parahidroksilli türevlere ve çeşitli beta-oksidasyon ürünlerine metabolize olur. HMG-CoA redüktazın orto- ve parahidroksile metabolitlerle *in vitro* inhibisyonu, atorvastatininkine eşdeğerdir. HMG-CoA redüktaz için dolaşımdaki inhibitör aktivitenin yaklaşık %70'i aktif metabolitlere bağlıdır.

Eliminasyon:

Atorvastatin ve metabolitleri, hepatik ve/veya ekstrahepatik metabolizmayı takip ederek öncelikle safra ile elimine edilir. Bununla birlikte, ilacın enterohepatik re-sirkülasyona uğramadığı görünmektedir. Atorvastatinin ortalama plazma eliminasyon yarılanma ömrü insanlarda yaklaşık 14 saattir ancak HMG-CoA redüktaz için inhibitör aktivitenin yarılanma

ömrü aktif metabolitlerin katkısı nedeniyle 20-30 saattir. Oral uygulamanın ardından atorvastatin dozunun %2'sinden daha az kısmı idrarda saptanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:
Amlodipinin pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı yaşlılarda ve gençlerde benzerdir. Yaşlılarda amlodipin klirensi, EAA ve eliminasyon yarılanma ömründe artmayla sonuçlanacak şekilde, azalma eğilimi gösterir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda AUC ve eliminasyon yarılanma ömründeki artışlar, çalışılan hasta yaş grubu için beklenildiği gibi olmuştur.

Atorvastatinin plazma konsantrasyonları, genç yetişkinlere göre sağlıklı yaşlılarda (≥ 65 yaş) daha yüksektir (Cmaks için yaklaşık %40 ve EAA için %30). Klinik veriler, genç yetişkinlere göre yaşlı popülasyonda atorvastatinin herhangi bir dozunun daha yüksek düzeyde LDL düşürücü etkisi olduğunu öne sürmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Pediyatrik:
Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Cinsiyet:
Kadınlarda atorvastatin konsantrasyonları, erkeklere göre farklıdır (Cmaks için yaklaşık %20 daha yüksek ve EAA için yaklaşık %10 daha düşük). Bu farklar klinik açıdan önemli değildir ve kadınlar ile erkekler arasında anti-lipid etkilerinde klinik olarak önemli farklara neden olmaz.

Böbrek yetmezliği:
Amlodipinin farmakokinetik özellikleri, böbrek yetmezliğinden önemli oranda etkilenmez. Amlodipin diyalize edilemez. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalar amlodipini normal başlangıç dozunda kullanabilir.

Atorvastatin ile yapılan çalışmalarda böbrek hastalığı, atorvastatinin plazma konsantrasyonları veya LDL-C düşürücü aktivitesi üzerinde etki göstermemiştir; bu nedenle böbrek disfonksiyonu olan hastalarda atorvastatin dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipin klirensi azalmıştır ve bunun sonucunda EAA'da yaklaşık %40-60 artış olmaktadır. Atorvastatine terapötik yanıt, orta ila şiddetli karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda etkilenmez ancak ilaca maruz kalma düzeyi büyük oranda artar. Atorvastatinin plazma konsantrasyonları, kronik alkolik karaciğer hastalığı (Childs-Pugh B) olan hastalarda belirgin şekilde (C_{maks}'ta yaklaşık 16 kat ve EAA'da 11 kat) artmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Amlodipin ile atorvastatinin sabit kombinasyonuyla klinik öncesi çalışma yapılmamıştır. Amlodipine ilişkin klinik öncesi veriler güvenlilik, farmakoloji, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite veya karsinojenik potansiyel konusunda geleneksel çalışmalar temelinde, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Amlodipinle yapılan üreme toksisitesi

çalışmalarında, sıçanlarda doğurma süresinde artış olduğu ve perinatal mortalitenin yüksek olduğu gözlenmiştir.

Atorvastatin, sıçanlarda genotoksik (in vitro ve in vivo) ya da karsinojenik bulunmamıştır. Farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada; erkeklerde hepatoselüler adenom ve dişilerde hepatoselüler karsinom insidansları, EAA $_{(0\text{-}24)}$ temelinde sistemik maruziyetin insanlardaki en yüksek dozdan 6-11 kat daha yüksek olduğu maksimum dozda artmıştır. Hayvan çalışmalarında, HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin embriyo ve fetüs gelişimini etkileyebildiği yönünde kanıtlar elde edilmiştir. Ana hayvanlara 20 mg/kg/günden yüksek dozlarda (klinik sistemik maruziyet) atorvastatin uygulanması sırasında sıçan yavrusunun gelişimi gecikmiş ve post-natal sağkalım azalmıştır. Sıçan sütünde atorvastatinin ve aktif metabolitlerinin konsantrasyonu, ana hayvanın plazmasındakine neredeyse eşit olmuştur. Atorvastatin, 175 ve 225 mg/kg/gün dozlara kadar, sırasıyla erkek veya dişi fertilitesini etkilememiştir ve teratojenik etki göstermemiştir.

MSS toksisitesi

Atorvastatin çalışmaları: 3 ay boyunca 120 mg atorvastatin/kg/gün dozuna eşdeğer bir dozda atorvastatin kalsiyum ile tedavi edilen dişi bir köpekte beyin kanaması görülmüştür. Atorvastatin kalsiyumun, en fazla 280 mg atorvastatin/kg/gün dozuna eşdeğer 11 haftalık artan dozlarından sonra, ölmek üzereyken sakrifiye edilmiş başka bir dişi köpekte, beyin kanaması ve optik sinir vakuolizasyonu görülmüştür. 120 mg/kg dozda atorvastatin, maksimum 80 mg/gün insan dozuna göre, insan plazmasında eğri altındaki alanın yaklaşık 16 katı (EAA, 0-24 saat) sistemik maruziyete yol açmıştır. 2 yıllık bir çalışmada, 2 erkek köpekte (biri 10 mg atorvastatin/kg/gün dozuna eşdeğer bir dozda, diğeri ise 120 mg atorvastatin/kg/gün dozuna eşdeğer bir dozda atorvastatin kalsiyum ile tedavi edilmiş) tek tonik konvülsiyon görülmüştür. Farelerde, en fazla 400 mg atorvastatin/kg/gün dozuna eşdeğer veya sıçanlarda, en fazla 100 mg atorvastatin/kg/gün dozuna eşdeğer atorvastatin kalsiyum dozlarında, en fazla 2 yıllık kronik tedavi sonrasında MSS lezyonu gözlenmemiştir. Bu dozlar, atorvastatinin önerilen 80 mg/gün maksimum insan dozuna göre, insan EAA'sının (0-24) 8 ila 16 katı (sıçan) ve 6 ila 11 (fare) katıdır.

HMG-CoA redüktaz sınıfının diğer üyeleriyle tedavi edilmiş köpeklerde, perivasküler kanamalar, ödem ve perivasküler boşlukların mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize edilen merkezi sinir sisteminde damarsal lezyonlar gözlenmiştir.

Normal köpeklere bu sınıfta bulunan kimyasal açıdan benzer bir ilaç, en yüksek dozu alan insanlarda saptanan ortalama plazma konsatrasyonlarının yaklaşık 30 katı daha yüksek plazma ilaç düzeyleri oluşturan bir dozda uygulandığında; doza bağımlı biçimde, optik sinir dejenerasyonu (retinogenikulat liflerin Wallerian dejenerasyonu) oluşturmuştur.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum Karbonat (E170)
Kroskarmeloz Sodyum (E468)
Mikrokristal Selüloz (E460)
Prejelatinize Nişasta
Polisorbat 80 (E433)
Hidroksipropil Selüloz (E463)
Silikon Dioksit, Koloidal (E551)

Magnezyum stearat (E572)
Opadry II Mavi 85F10919 (Colorcon)
Opadry Clear YS-2-19114-A (Colorcon)
Saf Su

6.2 Geçimsizlikler

Mevcut değil

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her film kaplı tablet 10 mg amlodipine eşdeğer amlodipin besilat / 10 mg atorvastatine eşdeğer atorvastatin kalsiyum içeren, 30 tabletlik Al-PA/ Al-PVC, folyo/folyo blisterde kutuda sunulmuştur..

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

118/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.9.2005
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ