

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CADUET 5 mg/10 mg comprimate filmate  
CADUET 10 mg/10 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de amlodipină besilat) și atorvastatină 10 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de amlodipină besilat) și atorvastatină 10 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

CADUET 5 mg/10 mg comprimate filmate  
Comprimate filmate, de culoare albă, ovale, gravate cu “Pfizer” pe o față și cu codul “CDT 051” pe cealaltă față.

CADUET 10 mg/10 mg comprimate filmate  
Comprimate filmate de culoare albastră, ovale, gravate cu “Pfizer” pe o față și cu codul “CDT 101” pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

CADUET este indicat pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții hipertensivi, care prezintă 3 factori de risc cardiovascular asociați (vezi pct. 5.1).

CADUET trebuie utilizat ca adjuvant al măsurilor non-farmacologice utilizate în controlarea factorilor de risc cardiovascular, cum sunt: dietă cu restricție pentru lipide saturate și colesterol, exerciții fizice și oprirea fumatului, atunci când aceste măsuri nu s-au dovedit eficiente.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

CADUET se administrează pe cale orală.

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de un comprimat filmat CADUET 5 mg/10 mg, o dată pe zi.

Dacă se constată că pacientul necesită un control mai bun al tensiunii arteriale, se poate administra un comprimat filmat CADUET 10 mg/10 mg, o dată pe zi.

Dozele pot fi administrate în orice moment al zilei, independent de orarul meselor.

CADUET poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antihipertensive, dar nu trebuie utilizat în asociere cu un alt blocant al canalelor de calciu sau o altă statină.

**Pacienți cu insuficiență renală:** La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

**Pacienți cu insuficiență hepatică:** CADUET este contraindicat pacienților cu boală hepatică activă (vezi pct. 4.3).

**Copii/adolescenți:** La copii și adolescenți siguranța și eficacitatea tratamentului cu CADUET nu au fost stabilite. De aceea, nu se recomandă administrarea CADUET la aceste grupe de vârstă.

**Pacienți vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

#### Utilizarea în asociere cu alte medicamente

Dacă se asociază cu ciclosporină, doza de atorvastatină nu trebuie să depășească 10 mg (vezi pct. 4.5). La pacienții cărora li se administrează agenții antivirali elbasvir/grazoprevir împotriva hepatitei cu virus C sau letermovir pentru profilaxia infecției cu citomegalovirus concomitent cu atorvastatina, doza de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg/zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Utilizarea atorvastatinei nu se recomandă la pacienții cărora li se administrează letermovir în asociere cu ciclosporină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### 4.3 Contraindicații

CADUET este contraindicat pacienților:

- cu hipersensibilitate la dihidropiridine\*, la substanțele active amlodipină și atorvastatină, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- cu boală hepatică activă sau creșterea persistentă și inexplicabilă a concentrațiilor serice de transaminaze de peste 3 ori față de limita superioară a valorilor normalului;
- în timpul sarcinii și alăptării și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează mijloace contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6);
- tratați concomitent cu itraconazol, ketoconazol, telitromicină (vezi pct. 4.5).
- cu hipotensiune arterială severă;
- cu șoc (incluzând șoc cardiogenic);
- cu obstrucția fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu stenoză aortică de grad înalt);
- cu insuficiență cardiacă cu instabilitate hemodinamică după infarct miocardic acut;
- tratați cu antiviralele glecaprevir/pibrentasvir împotriva hepatitei cu virus C.

\* amlodipina este o dihidropiridină blocant al canalului de calciu

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

**Insuficiență cardiacă:** Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu controlat placebo, pe termen lung, incidența edemului pulmonar la pacienții cu insuficiență cardiacă

severă (clasa III și IV NYHA) a fost mai mare la grupul tratat cu amlodipină față de grupul placebo (vezi pct. 5.1). Blocanțele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul ulterior de evenimente cardiovasculare și mortalitate.

**Funcția hepatică:** Investigarea funcției hepatice trebuie efectuată înainte inițierii tratamentului și apoi periodic, precum și la pacienții la care apar semne și simptome sugestive pentru afectarea ficatului. În cazul creșterii valorilor concentrației serice de transaminaze, monitorizarea trebuie continuată până ce valorile revin la normal.

Dacă valorile concentrației serice de AST și ALT se mențin mai mari de peste 3 ori față de limita superioară a valorilor normalului (LSN), tratamentul trebuie întrerupt.

La pacienții cu afectare a funcției hepatice, timpul de înjumătățire al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt crescute; nu s-au stabilit recomandări privind dozele.

Datorită atorvastatinei din compoziție, CADUET trebuie utilizat cu prudență de pacienții care consumă mari cantități de alcool etilic, pacienții cu insuficiență hepatică și/sau care au antecedente de boli hepatice.

**Afectarea musculaturii scheletice:** Ca și în cazul altor inhibitori de HMG-CoA reductază, atorvastatina poate afecta musculatura scheletică provocând mialgie, miozită și miopatie care rar poate evolua către rabdomioliză, caracterizată prin creșterea semnificativă a valorilor concentrației plasmatice de CPK (> 10 ori LSN), mioglobinemie și mioglobinurie. Acestea pot duce la insuficiență renală, rareori cu evoluție letală.

La pacienții asimptomatici tratați cu statine nu se recomandă controlul regulat al concentrației de CPK și al altor enzime musculare. Monitorizarea CPK este recomandată înainte începerii tratamentului cu orice statină la pacienții cu factori predispozanți pentru rabdomioliză și la cei cu simptome musculare pe durata tratamentului cu o statină (vezi mai jos).

Au existat raportări foarte rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI) în cursul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic printr-o slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și printr-o concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine.

#### Înainte de inițierea tratamentului

CADUET trebuie recomandat cu prudență pacienților cu factori predispozanți la rabdomioliză. Concentrația de creatinfosfokinază (CPK) trebuie măsurată înainte de inițierea tratamentului cu statine în următoarele situații:

- Insuficiență renală;
- Hipotiroidism;
- Antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare;
- Antecedente de toxicitate musculară la o statină sau un fibrat;
- Antecedente de boli hepatice și/sau în cazul consumului cantităților mari de alcool;
- La vârstnici (> 70 ani), trebuie luată în considerare necesitatea unei astfel de măsurători, în funcție de prezența factorilor predispozanți pentru rabdomioliză;
- Situații în care poate apărea o creștere a nivelurilor plasmatice, cum ar fi interacțiuni (vezi pct. 4.5) și populațiile speciale, inclusiv subpopulațiile genetice (vezi pct. 5.2).

În aceste situații, trebuie evaluate riscurile tratamentului față de posibilele beneficii, fiind recomandată monitorizarea clinică regulată.

Dacă concentrația bazală a CPK este semnificativ crescută (> 5 ori LSN), tratamentul nu trebuie inițiat.

#### Determinarea valorilor creatinfosfokinazei

Valorile concentrației plasmatică de creatinfosfokinază (CPK) nu trebuie măsurate după un efort fizic intens sau în prezența oricărei alte cauze care poate determina creșterea acestora, deoarece interpretarea valorilor devine dificilă. Dacă valoarea bazală a concentrației de CPK este semnificativ crescută (> 5 ori LSN), aceasta trebuie sistematic reevaluată după 5-7 zile, pentru confirmarea rezultatelor. Dacă valoarea bazală a concentrației CPK > 5 ori LSN este confirmată, tratamentul nu trebuie inițiat.

#### În timpul tratamentului

- Pacienților trebuie să li se ceară să raporteze prompt orice durere musculară inexplicabilă, crampe musculare sau stare de slăbiciune musculară, mai ales dacă se acompaniază de stare generală de rău sau febră.
- Dacă aceste simptome apar în cursul tratamentului, trebuie măsurată concentrația de CPK. Dacă valoarea concentrației este semnificativ crescută (> 5 ori LSN), tratamentul trebuie întrerupt.
- Dacă simptomele musculare sunt severe și cauzează disconfort zilnic, chiar dacă valorile concentrației CPK sunt crescute dar sunt  $\leq 5 \times$  LSN, trebuie avută în vedere posibila întrerupere a tratamentului.
- Dacă simptomele se remit și valorile CPK revin la normal, reintroducerea CADUET poate fi avută în vedere, la doza cea mai scăzută și cu monitorizare atentă.
- Tratamentul cu CADUET trebuie întrerupt dacă apar creșteri semnificative din punct de vedere clinic ale nivelurilor de CPK (> 10 x ULN) sau dacă este diagnosticată sau suspectată rabdomioliza.

Amlodipina nu prezintă nici un efect asupra rezultatelor parametrilor de laborator.

#### Medicația concomitentă

Nu se recomandă asocierea CADUET cu dantrolen (perfuzie), gemfibrozil și fibrati.

Asemănător altor medicamente din clasa statinelor, riscul de rabdomioliză este crescut atunci când se administrează CADUET concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică de atorvastatină, cum sunt: inhibitori potenți ai CYP3A4 sau proteine de transport (de ex., ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir și inhibitori ai proteazei HIV, inclusiv ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). De asemenea, riscul de miopatie poate fi crescut de administrarea concomitentă de gemfibrozil și a altor derivați ai acidului fibric, antivirale pentru tratamentul hepatitei cu virus C (VHC) (de exemplu boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicină, niacină, ezetimibă, sau colchicină. Dacă este posibil, trebuie luate în considerare terapiile alternative (care nu interacționează) în locul acestor medicamente.

În cazurile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu CADUET este necesară, trebuie luate în considerare beneficiile și riscurile tratamentului concomitent, recomandându-se monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi pct. 4.5).

Caduet nu trebuie administrat concomitent cu preparate ce conțin acid fusidic sau timp de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care este considerată esențială administrarea sistemică de acid fusidic, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Au existat raportări de cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienți care primeau concomitent acid fusidic și statine (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat ajutor medical dacă prezintă orice simptom de atonie, durere sau sensibilitate musculară.

Tratamentul cu statine poate fi reluat la șapte zile după întreruperea tratamentului cu acid fusidic.

În cazuri excepționale, în care este necesară administrarea sistemică îndelungată de acid fusidic, ca de exemplu pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente de Caduet și acid fusidic trebuie să fie evaluată pentru fiecare caz în parte sub supraveghere medicală atentă.

#### **Prevenția Accidentului Vascular Cerebral prin Reducerea Agresivă a Valorilor Colesterolului (SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)**

Într-o analiză post-hoc a subtipurilor de accident vascular cerebral la pacienții fără boală coronariană, care au suferit recent un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitor, s-a observat o incidență mai mare a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice la pacienții la care s-a inițiat tratamentul cu atorvastatină 80 mg, comparativ cu placebo. Acest risc crescut s-a observat, în special la pacienții care la data înrolării în studiu suferiseră un accident vascular cerebral hemoragic sau infarct cerebral lacunar. Pentru pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic sau infarct cerebral lacunar în antecedente, raportul între riscurile și beneficiile administrării de atorvastatină 80 mg nu este stabilit, și riscul potențial al unui accident vascular cerebral hemoragic trebuie luat în considerare înainte de inițierea tratamentului (vezi pct. 5.1).

**Boala pulmonară interstițială:** Pentru unele statine s-au raportat cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.8). Simptomele de prezentare pot include dispnee, tuse neproductivă și alterarea stării generale (fatigabilitate, scădere ponderală și febră). Dacă se suspectează apariția bolii pulmonare interstițiale, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

#### **Diabetul zaharat**

Există dovezi care sugerează că statinele cresc glicemia și, la unii pacienți cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat, pot produce hiperglicemie, cu valori care să necesite măsuri considerate de rutină la pacienții cu diabet zaharat diagnosticat. Totuși, riscul de apariție a diabetului zaharat este depășit de beneficiul reducerii riscului cardiovascular și, prin urmare, nu există un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc crescut (valori ale glicemiei în condiții de repus alimentar între 5,6 și 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, valori crescute ale trigliceridemie, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și paraclinic, în acord cu ghidurile naționale.

#### Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### **Interacțiuni legate de asocierea medicamentoasă**

Datele provenite dintr-un studiu de interacțiune medicamentoasă cu 10 mg amlodipină și 80 mg atorvastatină la subiecți sănătoși, arată că farmacocinetica amlodipinei nu este afectată când cele două medicamente sunt administrate concomitent. Nu a fost înregistrat nici un efect asupra C<sub>max</sub> a atorvastatinei, dar ASC a atorvastatinei a crescut cu 18% (I<sub>90%</sub>[109-127%]) în prezența amlodipinei.

Nu au fost realizate studii de interacțiune privind CADUET și alte medicamente. Rezultatele din alte studii privind interacțiunile, realizate cu amlodipina și atorvastatina ca atare sunt prezentate mai jos:

#### **Interacțiuni legate de amlodipină**

##### *Asocieri nerecomandate*

#### **Dantrolen (perfuzie):**

La animale, au fost observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperkalemia, atunci când au fost administrate verapamil și dantrolen i.v. . Din cauza riscului de

hiperkalemie, este recomandat să fie evitată administrarea concomitentă de blocante ale canalelor de calciu precum amlodipina la pacienții susceptibili la hipertermie malignă și în gestionarea hipertermiei maligne.

Prin extrapolare, asocierea amlodipinei cu dantrolen trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

*Asocieri care necesită prudență*

**Baclofen:**

Creșterea efectului antihipertensiv. Dacă este necesar, se monitorizează tensiunea arterială și se ajustează dozele.

**Inhibitori ai CYP3A4:**

Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori potenți sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice azolice, macrolide precum eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate crește semnificativ expunerea la amlodipină rezultând un risc crescut de hipotensiune arterială. Interpretarea clinică a acestor variații PK poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozei.

**Inductori ai CYP3A4:**

Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în eventualitatea administrării concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Drept urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, *hypericum perforatum*).

Administrarea de amlodipină cu grapefruit sau suc de grapefruit nu este recomandată deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, rezultând o ceștere a efectelor de scădere a tensiunii arteriale.

Efecte ale amlodipinei asupra altor medicamente

Efectul amlodipinei de scădere a tensiunii arteriale se adaugă efectului de reducere a tensiunii arteriale al altor medicamente cu proprietăți antihipertensive.

**Tacrolimus:**

Există un risc de creștere a concentrațiilor serice de tacrolimus la administrarea concomitentă cu amlodipina, însă mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin înțeles. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor serice de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este cazul.

**Mecanismul inhibitorilor țintă ai rapamicinei (mTOR):**

Inhibitorii mTOR cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus sunt substraturi CYP3A. Amlodipina este un inhibitor CYP3A slab. La utilizarea concomitentă cu inhibitori mTOR, amlodipina poate crește expunerea inhibitorilor mTOR.

În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a afectat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

*Asocieri care trebuie avute în vedere*

**Alfa-1 blocante utilizate în urologie (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin):**

Accentuarea efectului hipotensiv. Risc de hipotensiune arterială ortostatică severă.

**Amifostin:**

Accentuarea efectului hipotensiv prin sumarea reacțiilor adverse.

**Antidepresive imipraminice, neuroleptice:**

Efect antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv).

**Beta-blocante utilizate în insuficiența cardiacă (bisoprolol, carvedilol, metoprolol):**

Risc de hipotensiune și insuficiență cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă latentă sau necontrolată (efect inotrop negativ *in vitro* al dihidropiridinelor, variabil în funcție de medicament care se poate adăuga efectului inotrop negativ al beta-blocantelor). Prezența tratamentului cu beta-blocante poate de asemenea reduce reacția simpatică compensatorie, în cazul unei deprimări hemodinamice excesive.

**Corticosteroizi, tetracosactid:**

Diminuarea efectului antihipertensiv (efectul de retenție hidrosalină al corticosteroizilor).

**Alte medicamente antihipertensive:**

Administrarea amlodipinei concomitent cu alte medicamente antihipertensive (beta-blocante, blocant al angiotensinei II, diuretice, inhibitor al ECA) poate accentua efectul hipotensiv al amlodipinei. Tratamentul cu trinitrați, nitrați sau alte vasodilatatoare trebuie făcut cu prudență.

**Sildenafil:**

La subiecții cu hipertensiune esențială, o doză unică de 100 mg sildenafil nu a avut nici un efect asupra parametrilor farmacocinetici ai amlodipinei. Când amlodipina și sildenafilul au fost administrate concomitent, fiecare component și-a exercitat în mod independent acțiunea sa de reducere a tensiunii arteriale.

**Ciclosporină:**

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea medicamentoasă dintre ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau la alte populații, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate creșteri variabile (medie 0% - 40%) ale concentrațiilor minime de ciclosporină. Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrației ciclosporinei la pacienții cu transplant renal, în tratament cu amlodipină iar doza de ciclosporină trebuie redusă după necesități.

În studii de interacțiune s-a demonstrat că cimetidina, atorvastatina, sărurile de aluminiu/magneziu și digoxina nu au afectat farmacocinetica amlodipinei.

**Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra atorvastatinei**

Atorvastatina este metabolizată prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4) și este substrat al proteinelor hepatice de transport, polipeptidului de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și transportorului 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1.

Atorvastatina este de asemenea identificată ca substrat al proteinei 1 asociată rezistenței plurimedimentoase (MDR1) și al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă a medicamentelor care inhibă CYP3A4 sau proteinele de transport poate duce la concentrații plasmatice ridicate de atorvastatină și la un risc sporit de miopatie. De asemenea, riscul poate fi crescut de administrarea concomitentă a atorvastatinei cu alte medicamente cu potențial de a induce miopatie, precum derivatele acidului fibric și ezetimib (vezi pct. 4.3 și 4.4).

**Inhibitori ai CYP3A4**

S-a demonstrat că inhibitorii potenți ai CYP3A4 duc la creșterea marcată a concentrațiilor de atorvastatină (vezi Tabelul 1 și informațiile specifice de mai jos). Administrarea concomitentă cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, unele antivirale utilizate pentru tratamentul VHC (de exemplu elbasvir/grazoprevir) și inhibitori ai proteazei HIV, inclusiv ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir etc.) trebuie evitată dacă este posibil. În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină a acestor medicamente nu poate fi evitată, trebuie luate în

considerare doze de inițiere și maxime mai mici, fiind recomandată monitorizarea clinică adecvată a pacientului (vezi Tabelul 1).

**Inhibitori moderați ai CYP3A4:**(de exemplu, eritromicină, diltiazem, verapamil și fluconazol) pot crește concentrațiile plasmatiche de atorvastatină (vezi Tabelul 1). S-a observat un risc crescut de miopatie în cazul administrării eritromicinei în asocieră cu statinele. Nu au fost efectuate studii de interacțiune care să evalueze efectele amiodaronei sau verapamilului asupra atorvastatinei. Se cunoaște că atât amiodarona, cât și verapamilul inhibă activitatea CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu atorvastatina poate duce la o expunere crescută la atorvastatină. Prin urmare, trebuie luată în considerare reducerea dozei maxime de atorvastatină, fiind recomandată monitorizarea clinică adecvată a pacientului în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP3A4. Se recomandă o monitorizare adecvată după inițierea tratamentului sau în urma ajustărilor dozelor inhibitorilor.

#### **Inductori CYP3A4:**

Administrarea concomitentă a atorvastatinei cu inductorii citocromului P450 3A (de ex., efavirenz, rifampicină, sunătoare) poate duce la reduceri variabile ale concentrațiilor plasmatiche de atorvastatină. Datorită mecanismului de interacțiune dublă a rifampicinei (inducția citocromului P450 3A și inhibiția transportorului de captare hepatică OATP1B1), administrarea concomitentă a atorvastatinei cu rifampicină este recomandată, având în vedere că administrarea întârziată a atorvastatinei după administrarea rifampicinei s-a asociat cu o reducere semnificativă a concentrațiilor plasmatiche de atorvastatină. Efectul rifampicinei asupra concentrațiilor de atorvastatină în hepatocite este, totuși, necunoscută, iar în cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru evaluarea eficacității.

#### **Inhibitori de transport:**

Inhibitorii proteinelor de transport pot crește expunerea sistemică la atorvastatină. Ciclosporina și letermovir sunt ambii inhibitori de transport implicați în metabolizarea atorvastatinei, adică OATP1B1/1B3, P-gp și BCRP ducând la creșterea expunerii sistemice la atorvastatină (vezi Tabelul 1). Efectul de inhibare a transportorilor de captare hepatică asupra expunerii la atorvastatină în hepatocite este necunoscut. În cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă o reducere a dozei și monitorizarea clinică în vederea evaluării eficacității (vezi Tabelul 1).

Utilizarea atorvastatinei nu se recomandă la pacienții cărora li se administrează letermovir în asocieră cu ciclosporină (vezi pct. 4.4).

#### **Gemfibrozil și alți fibrați:**

Utilizarea fibraților în monoterapie se asociază ocazional cu evenimente musculare, inclusiv rabdomioliza. Riscul apariției acestor evenimente poate fi intensificat de administrarea concomitentă a atorvastatinei cu derivați ai acidului fibric. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie utilizată cea mai mică doză de atorvastatină necesară pentru a atinge obiectivul terapeutic, iar pacienții trebuie atent monitorizați (vezi pct. 4.4).

#### **Ezetimibă:**

Utilizarea ezetimibei în monoterapie se asociază cu evenimente musculare, inclusiv rabdomioliza. Prin urmare, riscul apariției acestor evenimente poate fi intensificat de administrarea concomitentă a atorvastatinei cu ezetimiba. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.

#### **Colestipol:**

Concentrațiile plasmatiche ale atorvastatinei și metaboliților săi activi au fost mai scăzute (cu aproximativ 25%) atunci când colestipol a fost administrat concomitent cu atorvastatina. Cu toate acestea, efectele lipidice au fost mai mari atunci când atorvastatina și colestipolul au fost administrate concomitent decât atunci când aceste medicamente au fost administrate în monoterapie.

#### **Acid fusidic:**



Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză, poate fi crescut de către administrarea concomitentă sistemică de acid fusidic și statine. Mecanismul acestei interacțiuni (dacă este de natură farmacodinamică sau farmacocinetică sau amândouă) nu este cunoscut. Au existat raportări de cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienți care primeau această asociere.

La pacienții în cazul cărora administrarea acidului fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic (vezi pct. 4.4).

#### **Colchicină:**

Cu toate că nu au fost efectuate studii privind interacțiunea medicamentoasă dintre atorvastatină și colchicină, au fost raportate cazuri de miopatie în cazul administrării concomitente de atorvastatină cu colchicină și se recomandă prudență atunci când se prescrie atorvastatina cu colchicină.

#### Efectul atorvastatinei asupra medicamentelor administrate concomitent

#### **Digoxină:**

Atunci când mai multe doze de digoxină și atorvastatină 10 mg au fost administrate concomitent, concentrațiile de digoxină la starea de echilibru a crescut ușor. Pacienții care utilizează digoxină trebuie monitorizați corespunzător.

#### **Contraceptive orale:**

Administrarea concomitentă de atorvastatină cu un contraceptiv oral a produs creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de noretindronă și etinilestradiol.

#### **Warfarină:**

Într-un studiu clinic la pacienții care primesc tratament cronic cu warfarină, administrarea concomitentă de atorvastatină 80 mg pe zi cu warfarină a determinat o scădere mică de aproximativ 1,7 secunde a timpului de protrombină în primele 4 zile de administrare, care a revenit la normal în termen de 15 zile de tratament cu atorvastatină. Deși au fost raportate doar cazuri foarte rare de interacțiuni semnificative clinic cu anticoagulante, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de începerea tratamentului cu atorvastatină la pacienții care iau anticoagulante cumarinice și suficient de frecvent în timpul tratamentului de început, pentru a se asigura că nu apare nici o modificare semnificativă a timpului de protrombină. Odată ce un timp de protrombină stabil a fost documentat, timpul de protrombină poate fi monitorizat la intervalele recomandate, de obicei, pacienților cu anticoagulante cumarinice. Dacă doza de atorvastatină este modificată sau întreruptă, trebuie repetată aceeași procedură. Terapia cu atorvastatină nu a fost asociată cu sângerări sau cu modificări ale timpului de protrombină la pacienții care nu iau anticoagulante.

**Tabelul 1: Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii atorvastatinei**

Medicament administrat concomitent și regimul de dozare	Atorvastatină		
	Doză	Raport de ASC <sup>&amp;</sup>	Recomandare clinică <sup>#</sup>
Glecaprevir 400 mg o dată pe zi/ Pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, 7 zile	10 mg o dată pe zi timp de 7 zile	8,3	Este contraindicată administrarea concomitentă cu produse care conțin glecaprevir sau pibrentasvir (vezi pct. 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg b.i.d., 8 zile (între zilele 14 și 21)	40 mg în prima zi, 10 mg în ziua 20	9,4	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, nu depășiți 10 mg
Telaprevir 750 mg q8h, 10 zile	20 mg, SD	7,9	

Ciclosporină 5,2 mg/kg/zi, doză stabilă	10 mg OD timp de 28 de zile	8,7	de atorvastatină pe zi. Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 zile	20 mg OD timp de 4 de zile	5,9	Nicio recomandare specifică CADUET conține 10 mg de atorvastatină.
Claritromicină 500 mg BID, 9 zile	80 mg OD timp de 8 de zile	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/Ritonavir (300 mg BID, zilele 5-7, doză crescută la 400 mg BID în ziua 8), zilele 5-18, 30 de minute după administrarea dozei de atorvastatină	40 mg OD timp de 4 de zile	3,9	Nicio recomandare specifică CADUET conține 10 mg de atorvastatină.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 zile	10 mg OD timp de 4 de zile	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 zile	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 zile	10 mg OD timp de 4 de zile	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 zile	10 mg OD timp de 4 de zile	2,3	
Elbasvir 50 mg o dată pe zi/ Grazoprevir 200 mg o dată pe zi, 13 zile	10 mg doză unică	1,95	
Letemovir 480 mg o dată pe zi, 10 zile	20 mg doză unică	3,29	Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu produse care conțin letermovir
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 zile	10 mg OD timp de 28 de zile	1,74	Nicio recomandare specifică
Suc de grapefruit, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Nu se recomandă consumul de cantități mari de suc de grapefruit în timpul tratamentului cu atorvastatină.
Dilitazem 240 mg OD, 28 de zile	40 mg, SD	1,51	După inițierea tratamentului sau după ajustarea dozei de dilitazem, se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.
Eritromicină 500 mg QID, 7 zile	10 mg, SD	1,33	Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Cimetidină 300 mg QID, 2 săptămâni	10 mg OD timp de 2 săptămâni	1,00	Nicio recomandare specifică.
Colestipol 10 g BID, 24 de săptămâni	40 mg OD timp de 8 săptămâni	0,74**	Nicio recomandare specifică.

Suspensie antiacidă de hidroxid de magneziu și aluminiu, 30 ml QID, 2 săptămâni	10 mg OD timp de 4 săptămâni	0,66	Nicio recomandare specifică.
Efavirenz 600 mg OD, 14 zile	10 mg timp de 3 de zile	0,59	Nicio recomandare specifică.
Rifampicină 600 mg OD, 7 zile (administrată concomitent)	40 mg SD	1,12	Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă administrarea concomitentă simultană a atorvastatinei cu rifampicina, sub supraveghere clinică.
Rifampicină 600 mg OD, 5 zile (doze separate)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 zile	40 mg SD	1,35	Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 zile	40 mg SD	1,03%	Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Boceprevir 800 mg TID, 7 zile	40 mg SD	2,3	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți. Doza zilnică de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg în timpul administrării concomitente cu boceprevir.

\* Reprezintă raportul de tratamente (medicament administrat concomitent plus atorvastatină față de atorvastatină în monoterapie).

# Vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru semnificația clinică.

\* Conține unul sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 și care pot crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP3A4. De asemenea, consumul unui pahar cu 240 ml de suc de grepfrut a determinat o descreștere a ASC a metabolitului orto-hidroxic activ cu 20,4%. Cantități crescute de suc de grepfrut (peste 1,2 l zilnic, timp de 5 zile) au determinat creșterea de 2,5 ori a ASC a atorvastatinei și ASC a inhibitorilor activi (atorvastatină și metaboliți).

\*\* Raport bazat pe o singură probă, prelevată la 8-16 ore după administrarea dozei.

OD = o dată pe zi; SD = doză unică; BID = de două ori pe zi; TID = de trei ori pe zi; QID = de patru ori pe zi

**Tablel 2: Efectul atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent**

Atorvastatina și regimul de dozare	Medicament administrat concomitent		
	Medicament/doză (mg)	Raport de ASC*	Recomandare clinică
80 mg OD timp de 10 de zile	Digoxină 0,25 mg OD, 20 de zile	1,15	Pacienții tratați cu digoxină trebuie monitorizați în mod corespunzător.
40 mg OD timp de 22 de zile	Contraceptive orale OD, 2 luni -noretindronă 1 mg -etinilestradiol 35 μg	1,28 1,19	Nicio recomandare specifică.
80 mg OD timp de 15 de zile	* Fenazonă, 600 mg SD	1,03	Nicio recomandare specifică.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 zile	1,08	Nicio recomandare specifică.
10 mg, OD timp de 4 zile	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 zile	0,73	Nicio recomandare specifică.

10 mg OD timp de 4 zile	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 zile	0,99	Nicio recomandare specifică.
-------------------------	---	------	------------------------------

& Reprezintă raportul de tratamente (medicament administrat concomitent plus atorvastatină față de atorvastatină în monoterapie).

\*Administrarea concomitentă de doze repetate de atorvastatină și fenazonă nu a determinat efecte detectabile sau a determinat puține efecte detectabile asupra clearance-ului fenazonei.

OD = o dată pe zi; SD = doză unică; BID = de două ori pe zi.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Caduet este contraindicat în timpul sarcinii și al alăptării.

##### **Femeile aflate în perioada fertilă:**

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate pe perioada tratamentului (vezi pct. 4.3).

##### **Sarcină:**

Siguranța la gravide nu a fost stabilită. Nu au fost efectuate studii clinice controlate la gravide. Au fost primite raportări rare de anomalii congenitale ca urmare a expunerii intrauterine la inhibitorii HMG-CoA reductazei. Studiile pe animale au indicat toxicitate asupra reproducerii (vezi pct. 5.3).

Colesterolul și derivații săi sunt esențiali dezvoltării fetale, de aceea riscul inhibării HMG-CoA reductazei trebuie să prevaleze asupra beneficiilor unui tratament cu statine în timpul sarcinii.

CADUET nu trebuie utilizat de femei gravide, de femei care doresc să rămână gravide sau care suspectează că sunt gravide. Tratamentul cu CADUET trebuie întrerupt pe durata sarcinii sau până în momentul în care se confirmă că pacienta nu este gravidă (vezi pct. 4.3).

Dacă în timpul tratamentului se descoperă prezența sarcinii, tratamentul cu CADUET trebuie întrerupt imediat.

##### **Alăptare:**

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugar a fost estimată într-un interval intercuartilic de 3 – 7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului. Decizia privind continuarea/întreruperea alăptării sau tratamentului cu amlodipină trebuie luată ținând cont de beneficiile alăptării sugarului și de beneficiile tratamentului cu amlodipină pentru mamă. Nu se cunoaște dacă atorvastatina (și metaboliții săi) sunt excretate în laptele matern. La șobolani, concentrațiile plasmatiche de atorvastatină și metaboliții săi activi sunt similare cu cele din lapte (vezi pct. 5.3). Din cauza potențialului de reacții adverse severe, femeile aflate sub tratament cu CADUET nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.3). Atorvastatina este contraindicată pe perioada de alăptare (vezi pct. 4.3).

##### **Fertilitate:**

În studiile pe animale, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3).

La unii pacienți tratați cu blocați ai canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile ale capului spermatozoizilor. Datele clinice referitoare la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu pe șobolani s-au observat efecte adverse asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au întreprins studii privind efectul CADUET asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Atorvastatina din componența Caduet are efecte neglijabile asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Totuși, pe baza proprietăților farmacodinamice ale amlodipinei din compoziția CADUET, la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor trebuie avută în vedere posibilitatea de apariție a amețelilor (vezi pct. 4.8).

#### 4.8 Reacții adverse

CADUET a fost evaluat în privința siguranței în cadrul unor studii de tip dublu-orb, controlate cu placebo, la 1092 pacienți tratați pentru hipertensiune arterială și dislipidemie concomitentă. În studiile clinice utilizând CADUET, nu a fost raportat nici un eveniment advers specific acestei asocieri. Evenimentele adverse au fost limitate la cele raportate anterior pentru amlodipină și/sau atorvastatină (a se vedea tabelul de mai jos).

În studiile clinice controlate, întreruperea tratamentului ca urmare a evenimentelor adverse clinice sau a modificărilor datelor de laborator a fost necesară la doar 5,1% dintre pacienții tratați concomitent cu amlodipină și atorvastatină, față de 4% în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo.

Următoarele evenimente adverse, prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în ordinea frecvenței, corespund amlodipinei și atorvastatinei ca atare.

Foarte frecvente: > 1/10; frecvente  $\geq$  1/100 și < 1/10; mai puțin frecvente  $\geq$  1/1000 și < 1/100; rare  $\geq$  1/10000 și < 1000; foarte rare: < 1/10000, cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Amlodipină	Atorvastatină
<i>Infecții și infestări</i>	Nazofaringită	-	Frecvente
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Leucopenie	Foarte rare	-
	Trombocitopenie	Foarte rare	Rare
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Reacții alergice	Foarte rare	Frecvente
	Anafilaxie	-	Foarte rare
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hipoglicemie	-	Mai puțin frecvente
	Hiperglicemie*	Foarte rare	Frecvente
	Creșterea greutateii	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Scăderea greutateii	Mai puțin frecvente	-
	Anorexie	-	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări psihice</i>	Insomnie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Modificări ale dispoziției (incluzând anxietate)	Mai puțin frecvente	-
	Coșmaruri	-	Mai puțin frecvente
	Depresie	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută

	Confuzie	Rare	-
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Somnolență	Frecvente	-
	Amețeli	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Cefalee (în special la începutul tratamentului)	Frecvente	Frecvente
	Tremor	Mai puțin frecvente	-
	Hipoestezie, parestezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipertonie	Foarte rare	-
	Neuropatie periferică	Foarte rare	Rare
	Amnezie	-	Mai puțin frecvente
	Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Sindrom extrapiramidal	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări oculare</i>	Vedere încețoșată	-	Mai puțin frecvente
	Tulburări de vedere (incluzând diplopie)	Frecvente	Rare
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	Tinitus	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Pierderea auzului	-	Foarte rare
<i>Tulburări cardiace</i>	Palpitații	Frecvente	-
	Sincopă	Mai puțin frecvente	-
	Dureri anginoase	Rare	-
	Infarct miocardic	Foarte rare	-
	Aritmie (incluzând bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	Mai puțin frecvente	-
<i>Tulburări vasculare</i>	Hiperemie facială	Frecvente	-
	Hipotensiune arterială	Mai puțin frecvente	-
	Vasculită	Foarte rare	-
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Durere faringolaringiană	-	Frecvente
	Epistaxis	-	Frecvente
	Dispnee	Frecvente	-
	Rinită	Mai puțin frecvente	-
	Tuse	Mai puțin frecvente	-
	Boală pulmonară interstițială, în special în cazul terapiei de lungă durată	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Hiperplazie gingivală	Foarte rare	-
	Greață	Frecvente	Frecvente
	Dureri abdominale, superioare și inferioare	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Dispepsie	Frecvente	Frecvente
	Alterarea motilității intestinale (incluzând diaree și constipație)	Frecvente	-
	Uscăciunea gurii	Mai puțin frecvente	-

	Tulburări gustative	Mai puțin frecvente	-
	Diaree, constipație, flatulență	-	Frecvente
	Gastrită	Foarte rare	-
	Pancreatită	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Erucții		Mai puțin frecvente
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Hepatită, icter colestatic	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Colestază	-	Rare
	Insuficiență hepatică	-	Foarte rare
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Edem Quincke	Foarte rare	-
	Eritem polimorf	Foarte rare	-
	Alopecie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Purpură	Mai puțin frecvente	-
	Modificări de culoare a pielii	Mai puțin frecvente	-
	Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	-
	Exantem	Mai puțin frecvente	-
	Erupții cutanate buloase	Foarte rare	Rare
	Urticarie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Angioedem	Foarte rare	Rare
	Dermatită exfoliativă	Foarte rare	-
	Fotosensibilitate	Foarte rare	-
	Sindrom Stevens-Johnson	Foarte rare	Rare
	Sindrom Lyell	-	Rare
	Necroliză epidermică toxică	Cu frecvență necunoscută	Rare
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Tumefieri articulare (inclusiv la nivelul gleznei)	Frecvente	Frecvente
	Artralgie, mialgie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Crampe musculare, spasme musculare	Frecvente	Frecvente
	Dorsalgii	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Durere la nivelul gâtului	-	Mai puțin frecvente
	Durere la nivelul extremităților	-	Frecvente
	Oboseală musculară	-	Mai puțin frecvente
	Miozită (vezi pct. 4.4)	-	Rare
	Rabdomioliză, miopatie (vezi pct. 4.4)	-	Rare
	Ruptură musculară	-	Rare
	Tendinopatie, în cazuri rare ruptură de tendon (vezi pct. 4.4)	-	Rare
	Sindrom de tip lupus	-	Foarte rare

	Miopatie necrotizantă mediată imun (vezi pct. 4.4)	-	Frecvență necunoscută
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Tulburări de micțiune, nicturie, creșterea frecvenței urinării	Mai puțin frecvente	-
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i>	Impotență	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Ginecomastie	Mai puțin frecvente	Foarte rare
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Edem	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem periferic	-	Mai puțin frecvente
	Oboseală	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere toracică	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Astenie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Dureri	Mai puțin frecvente	-
	Stare generală de rău	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Pirexie	-	Mai puțin frecvente
<i>Investigații diagnostice</i>	Creșterea concentrației enzimelor hepatice ALT, AST (majoritatea concordând cu colestaza)	Foarte rare	Frecvente
	Creșterea concentrației CPK (vezi pct. 4.4)	-	Frecvente
	Leucociturie	-	Mai puțin frecvente

\* diabetul zaharat a fost raportat în tratamentul cu anumite statine: frecvența acestuia va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemia a jeun  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, nivel crescut de trigliceride, antecedente de hipertensiune).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Nu există date privind supradozajul cu CADUET la om.

#### Amlodipină

În cazul amlodipinei, experiența privind supradozajul intenționat este limitată. Supradozajul excesiv poate duce la vasodilatație periferică accentuată, cu hipotensiune arterială sistemică consecutivă marcată și probabil prelungită. Orice hipotensiune arterială datorată supradozajului cu amlodipină necesită monitorizare într-o unitate de terapie intensivă cu profil cardiologic. Un vasoconstrictor poate fi util în refacerea tonusului vascular și a tensiunii arteriale.

Amlodipina nu este dializabilă.



### Atorvastatină

În cazul supradozajului cu atorvastatină, nu există un tratament specific. În cazul supradozajului, tratamentul trebuie să fie simptomatic, cu instituirea măsurilor de susținere, în funcție de caz. Teste funcționale hepatice și concentrația serică de CPK trebuie monitorizate. Deoarece medicamentul se leagă în exces de proteinele plasmatică, este de așteptat ca hemodializa să nu crească semnificativ clearance-ul atorvastatinei.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori ai HMG CoA reductazei. Alte combinații (atorvastatină și amlodipină), codul ATC: C10BX03.

CADUET are un mecanism de acțiune dual: antagonist de calciu de tip dihidropiridinic (antagonist al ionilor de calciu sau blocant lent al canalelor ionilor de calciu) prin amlodipină și inhibitor al reductazei HMG-CoA prin atorvastatină. Amlodipina din compoziția CADUET inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu în musculatura netedă vasculară și miocard. Atorvastatina din compoziția CADUET este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA-reductazei, enzima responsabilă de transformarea 3-hidroxi-3-metilglutaril-conezima A la mevalonat, un precursor al sterolilor, inclusiv al colesterolului.

Nu a fost observată nici o diferență a efectului amlodipinei din compoziția CADUET asupra tensiunii arteriale sistolice față de amlodipina ca atare.

În același mod, nu a fost observată nici o diferență a efectului atorvastatinei din compoziția CADUET asupra LDL-colesterolului, față de atorvastatina ca atare.

Studiul clinic anglo-scandinav privitor la rezultatele asupra evenimentelor cardiace (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid (ASCOT) este un studiu randomizat, cu model 2x2 factorial care a comparat două regimuri de tratament antihipertensiv la un număr total de 19257 de pacienți (brațul care a primit tratament antihipertensiv – ASCOT-BPLA) și de asemenea a evaluat efectul adăugării a 10 mg atorvastatină în comparație cu placebo asupra evenimentelor coronariene letale și non-letale la 10305 de pacienți (brațul care a primit tratament hipolipemiant – ASCOT-LLA).

Efectul atorvastatinei asupra evenimentelor coronariene letale și non-letale a fost evaluat într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat cu placebo (ASCOT-LLA) la 10305 pacienți hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 40 și 79 ani fără antecedente de infarct miocardic sau de tratament pentru angină pectorală, cu valori ale concentrației colesterolului total  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl).

Toți pacienții au avut cel puțin 3 dintre următorii de risc cardiovascular predefiniți: sex masculin, vârstă ( $\geq 55$ ), fumat, diabet zaharat, antecedente de boală coronariană prematură la rudele de gradul I, colesterol total/HDL  $\geq 6$ , boală vasculară periferică, hipertrofie ventriculară stângă, eveniment vascular cerebral anterior, modificări specifice ECG, proteinurie/albuminurie.

Pacienților li s-au administrat regimuri de tratament antihipertensiv bazate pe amlodipină (5-10 mg) sau atenolol (50-100 mg). Adițional, pentru a atinge tensiunea arterială țintă (TA) ( $< 140/90$  mmHg pentru pacienții non-diabetici,  $< 130/80$  mmHg pentru pacienții diabetici) s-a putut adăuga perindopril (4-8 mg) la grupul de tratament cu amlodipină și bendroflumetiazidă potasică (1,25-2,5 mg) la grupul de tratament cu atenolol. În ambele brațe, tratamentul de linia a treia a fost doxazosin comprimate cu eliberare modificată (GITS). În grupul de tratament cu atorvastatină au fost incluși 5168 de pacienți (2584 de pacienți au primit amlodipină și 2584 de pacienți au primit atenolol) și 5137 de pacienți în grupul placebo (2554 de pacienți au primit amlodipină și 2583 au primit atenolol).

Asocierea de amlodipină cu atorvastatină a determinat reducerea semnificativă a riscului de boală coronariană letală și infarct miocardic non-letal, care au constituit obiectivul primar compus, cu:

- 53% (interval de încredere 95%: 31% până la 68%,  $p < 0,0001$ ) comparativ cu cu amlodipină + placebo,
- 39% (interval de încredere 95%: 8% până la 59%,  $p < 0,016$ ) comparativ cu cu atenolol + atorvastatină.

Tensiunea arterială a scăzut în mod semnificativ la ambele regimuri de tratament și semnificativ mai mult în cazul tratamentului cu amlodipină și atorvastatină, comparativ cu atenolol și atorvastatină (-26,5/-15,6 mmHg față de -24,7/-13,6 mmHg). Valorile p pentru diferențele dintre cele două grupuri au fost 0,0036 (pentru tensiunea arterială sistolică) și  $< 0,0001$  (pentru tensiunea arterială diastolică).

#### Studiul privitor la prevenirea infarctului miocardic prin tratamen antihipertensiv și hipolipemiant (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: ALLHAT):

A fost întreprins un studiu randomizat, dublu-orb, numit the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) pentru compararea efectului amlodipinei sau lisinoprilului cu cel al clortalidonei, ca tratament de primă intenție la pacienții cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33.357 pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani și peste, a fost randomizat și a urmat un tratament cu o durată medie de 4,9 ani. Pacienții au avut cel puțin unul din factorii adiționali de risc coronarian, și anume: infarct miocardic sau accident vascular cerebral în antecedente ( $> 6$  luni înaintea înrolării) sau o altă boală cardiovasculară provocată de ateroscleroză (în general, 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), HDL-colesterol  $< 35$  mg/dl (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiografie sau ecocardiografie (20,9%), statutul de fumător în momentul înrolării (21,9%).

Obiectivul primar a fost compus, incluzând boala coronariană sau infarctul miocardic non-letal. 11,3% din pacienții tratați cu amlodipină au atins obiectivul primar, față de 11,5% din cei tratați cu clortalidonă (RR 0,98 Î 95% [0,90-1,07]  $p = 0,65$ ).

Dintre obiectivele secundare:

- Rata mortalității globale a fost de 17,3% în grupul cu clortalidonă și de 16,8% în grupul cu amlodipină (RR al amlodipinei față de clortalidonă 0,96, Î 95% [0,89-1,02]  $p = 0,20$ )
- Incidența insuficienței cardiace (component al unui obiectiv cardiovascular compus) a fost semnificativ mai mare în grupul cu amlodipină față de grupul cu clortalidonă (10,2% față de 7,7%), RR 1,38, Î 95% [1,25-1,52]  $p < 0,001$ )

Studiul nu a demonstrat superioritatea nici unuia dintre medicamente în raport cu obiectivul primar, o analiză a rezultatelor *a posteriori* arătând că amlodipina reduce incidența obiectivului primar compus din boală coronariană letală și infarct miocardic non-letal, precum și a obiectivului secundar, mortalitate globală, într-o măsură similară cu a clortalidonei.

În studiul referitor la prevenția accidentelor vasculare cerebrale prin reducerea agresivă a valorilor colesterolului (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels – SPARCL) efectul administrării dozei de atorvastatină 80 mg o dată pe zi sau placebo a fost evaluat la 4731 pacienți care au avut un accident vascular cerebral sau un atac ischemic tranzitor (AIT) în ultimele 6 luni și care nu aveau antecedente de boală coronariană (BC). Pacienții au fost în proporție de 60% bărbați, cu vârsta între 21 – 92 de ani (63 de ani media de vârstă) și aveau o valoare inițială medie a LDL colesterolului de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Valoarea medie a LDL-colesterolului a fost de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) în timpul tratamentului cu atorvastatină și de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) în timpul administrării placebo. Durată mediană de urmărire a fost de 4,9 ani.

Atorvastatina 80 mg a redus riscul criteriului de evaluare principal de accident vascular cerebral fatal sau non-fatal cu 15% (RR 0,85; 95% ÎI, 0,72 – 1,00; p=0,05 sau 0,84; 95% ÎI, 0,71 – 0,99; p = 0,03 după ajustarea factorilor inițiali) comparativ cu placebo. Mortalitatea de toate cauzele a fost de 9,1% (216/2365) pentru atorvastatină comparativ cu 8,9% (211/2366) pentru placebo.

Într-o analiză post-hoc, doza de atorvastatină 80 mg a redus incidența accidentului vascular cerebral ischemic (218/2365, 9,2% comparativ cu 274/2366, 11,6%, p=0,01) și a crescut incidența accidentului vascular cerebral hemoragic (55/2365, 2,3% comparativ cu 33/2366, 1,4%, p=0,02) comparativ cu placebo.

- La pacienții care au intrat în studiu având un accident vascular cerebral hemoragic în antecedente, riscul accidentului vascular cerebral hemoragic a fost crescut (7/45 pentru atorvastatină comparativ cu 2/48 pentru placebo; RR 4,06; 95% ÎI, 0,84 – 19,57) și riscul pentru accidentul vascular cerebral ischemic a fost similar pentru ambele grupuri (3/45 pentru atorvastatină comparativ cu 2/48 pentru placebo; RR 1,64; 95% ÎI, 0,27 – 9,82).
- Riscul unui accident vascular cerebral hemoragic a fost crescut la pacienții care prezentaseră anterior intrării în studiu un infarct cerebral lacunar (20/708 pentru atorvastatină comparativ cu 4/701 pentru placebo; RR 4,99; 95% ÎI, 1,71 – 14,61), dar a scăzut riscul de accident vascular cerebral ischemic la acești pacienți (79/708 pentru atorvastatină comparativ cu 102/701 pentru placebo; RR 0,76; 95% ÎI, 0,57 – 1,02). Este posibil ca riscul de accident vascular cerebral să crească la pacienții cu infarct cerebral lacunar în antecedente, tratați cu atorvastatină 80 mg pe zi.

Mortalitatea de toate cauzele a fost de 15,6% (7/45) pentru atorvastatină comparativ cu 10,4% (5/48) pentru placebo la subgrupul de pacienți cu accident vascular cerebral hemoragic în antecedente. Mortalitatea de toate cauzele a fost de 10,9% (77/708) pentru atorvastatină comparativ cu 9,1% (64/701) pentru placebo la subgrupul de pacienți cu infarct cerebral lacunar în antecedente.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Datele privind CADUET

După administrarea orală, au fost observate două  $C_{max}$  distincte. Prima, în intervalul de 1-2 ore de la administrare, este atribuită atorvastatinei, cea de-a doua în intervalul 6-12 ore de la administrare, datorată amlodipinei. Viteza și proporția absorbției (biodisponibilitatea) amlodipinei și atorvastatinei din compoziția CADUET nu diferă semnificativ de biodisponibilitatea amlodipinei și atorvastatinei administrate concomitent sub formă de comprimate cu amlodipină și comprimate cu atorvastatină.

Biodisponibilitatea amlodipinei din CADUET nu a fost afectată de momentul administrării față de mese. Deși alimentele scad viteza și proporția absorbției atorvastatinei din CADUET cu aproximativ 32% și, respectiv, 11%, atestate prin  $C_{max}$  și ASC, scăderi similare ale concentrației plasmatice în funcție de mese au fost observate și în cazul atorvastatinei, fără reducerea efectului asupra LDL-colesterolului (a se vedea mai jos).

### Date privind amlodipina

**Absorbție:** După administrarea orală de doze terapeutice de amlodipină ca atare, absorbția produce concentrații plasmatice maxime la 6-12 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată a fi de 64-80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de prezența alimentelor.

**Distribuție:** Studiile *in vitro* cu amlodipină au arătat că la pacienții hipertensivi aproximativ 97,5% din medicamentul aflat în circulație se leagă de proteinele plasmatice.

**Biotransformare:** Amlodipina este transformată în proporție mare (aproximativ 90%) în metaboliți inactivi, prin metabolizare hepatică.

**Eliminare:** Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30-50 ore. Concentrația plasmatică în starea de echilibru este atinsă după 7-8 zile de administrare consecutivă. 10% din amlodipina parentală și 60% din metaboliții amlodipinei sunt excretați prin urină.

### **Date privind atorvastatina**

**Absorbție:** Atorvastatina este absorbită rapid, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă la 1-2 ore. Procentul absorbit crește proporțional cu doza de atorvastatină. Biodisponibilitatea absolută a atorvastatinei (ca medicament parental) este de aproximativ 12%, iar disponibilitatea sistemică a activității de inhibiție a HMG-CoA reductazei este de aproximativ 30%. Disponibilitatea sistemică redusă este atribuită clearance-ului presistemic la nivelul mucoasei gastrointestinale și/sau a primului pasaj hepatic. Deși alimentele scad viteza și proporția absorbției medicamentului cu aproximativ 25% și, respectiv, 9%, așa cum este atestat de  $C_{max}$  și ASC, reducerea LDL-colesterolului este similară în cazul administrării atorvastatinei odată cu alimentele cu administrarea în afara meselor. Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei sunt mai mici (cu aproximativ 30% pentru  $C_{max}$  și ASC) după administrarea seara, față de administrarea dimineața. Totuși, reducerea LDL-colesterolului este aceeași, indiferent de momentul zilei la care se face administrarea.

**Distribuție:** Volumul mediu de distribuție al atorvastatinei este de aproximativ 381 litri. Atorvastatina este legată în proporție de  $\geq 95\%$  de proteinele plasmatice.

**Biotransformare:** Atorvastatina este metabolizată în proporție mare în derivați orto- și parahidroxilați și diferiți produși de beta-oxidare. Inhibiția *in vitro* a HMG-CoA reductazei de către metaboliții orto- și parahidroxilați este echivalentă cu cea a atorvastatinei. Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie circulantă a HMG-CoA reductazei este atribuită metaboliților activi.

**Eliminare:** Atorvastatina și metaboliții săi sunt eliminați în principal prin bilă în urma metabolismului hepatic și/sau extrahepatic. Totuși, medicamentul nu pare a prezenta un circuit enterohepatic semnificativ. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a atorvastatinei la om este de aproximativ 14 ore, dar timpul de înjumătățire al activității inhibitorii pentru HMG-CoA reductaza este de 20-30 de ore, datorită contribuției metaboliților activi. După administrarea orală, mai puțin de 2% din doza de atorvastatină se regăsește în urină.

Atorvastatina este substrat al transportorilor hepatici, polipeptidului de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și transportorului 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este de asemenea identificată ca substrat al transportorilor de eflux glicoproteina P (P-gp) și proteina de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei.

### **Date privind amlodipina și atorvastatina la grupuri speciale de pacienți**

**Vârstnici:** Timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime a amlodipinei este similar la vârstnici și tineri. La vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă rezultând creșterea ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică. La pacienții cu insuficiență cardiacă, creșterea ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică corespund cu cele estimate pentru acest grup de vârstă.

Concentrațiile plasmatice de atorvastatină sunt mai mari (aproximativ cu 40% pentru  $C_{max}$  și 30% pentru ASC) la subiecții vârstnici sănătoși ( $\geq 65$  de ani), decât la adulții tineri. Datele clinice sugerează un grad mai mare de scădere a LDL pentru orice doză de atorvastatină la pacienții vârstnici, față de adulții tineri (vezi pct. 4.2).

**Sex:** Concentrațiile de atorvastatină la femei diferă (cu aproximativ 20% mai mari pentru  $C_{max}$  și 10% pentru ASC) față de cele la bărbați. Aceste diferențe nu au avut semnificație clinică în legătură cu efectul de scădere a concentrației lipidelor la cele două sexe.

**Pacienți cu insuficiență renală:** Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată semnificativ de insuficiența renală. Amlodipina nu este dializabilă. De aceea, pacienții cu insuficiență renală pot primi doza inițială uzuală de amlodipină.

În studiile cu atorvastatină, boala renală nu influențează concentrațiile plasmatice sau scăderea LDL-colesterolului de către atorvastatină și, de aceea, nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină la pacienții cu disfuncție renală.

**Pacienți cu insuficiență hepatică:** Pacienții cu insuficiență hepatică au un clearance scăzut al amlodipinei, cu creșterea consecutivă a ASC cu aproximativ 40-60%. La pacienții cu disfuncție hepatică moderată sau severă, răspunsul terapeutic la atorvastatină nu este afectat, dar expunerea la medicament este mult crescută. Concentrațiile plasmatice de atorvastatină sunt mult crescute (de aproximativ 16 ori pentru  $C_{max}$  și 11 ori pentru ASC) la pacienții cu boli hepatice induse de alcoolismul cronic (Childs-Pugh B).

**Polimorfism SLOC1B1:** Captarea hepatică a tuturor inhibitorilor HMG-CoA reductazei, inclusiv atorvastatina, angajează transportorul OATP1B1. La pacienții cu polimorfism SLOC1B1, există riscul de expunere crescută la atorvastatină, care poate duce la un risc crescut de rhabdmioliză (vezi pct. 4.4). Polimorfismul din gena care codifică OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC) se asociază cu o expunere la atorvastatină de 2,4 ori mai mare (ASC) decât la persoanele fără această variantă de genotip (c.521TT). O captare hepatică deficitară din motive genetice a atorvastatinei este, de asemenea, posibilă la acești pacienți. Consecințele potențiale asupra eficacității nu sunt cunoscute.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu a fost realizat nici un studiu non-clinic privind combinația fixă de amlodipină cu atorvastatină. Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de siguranță, farmacologice, de toxicitate la doze repetate, genotoxicitate sau potențial carcinogenic. În studii de toxicitate cu amlodipină, asupra reproducerii, la șobolani s-a observat creșterea duratei parturii și o rată mai mare a mortalității perinatale.

Atorvastatina nu a fost genotoxică (*in vitro* și *in vivo*) și nu a manifestat efecte carcinogenice la șobolani. Într-un studiu cu durata de 2 ani la șoareci, incidența adenomului hepatocelular la masculi și a carcinomului hepatocelular la femele a crescut la doza maximă administrată, pentru care expunerea sistemică a fost de 6 până la de 11 ori mai mare decât cea mai mare doză la om, pe baza ASC<sub>(0-24)</sub>. Conform dovezilor din studiile experimentale efectuate la animale, inhibitorii de HMG-CoA pot afecta dezvoltarea embrionilor și fetușilor. Dezvoltarea puilor de șobolan a fost întârziată și supraviețuirea post natală a fost redusă, pe parcursul expunerii femelelor la doze de atorvastatină mai mari de 20 mg/kg/zi (expunerea clinică sistemică). La femelele de șobolan, concentrațiile plasmatice de atorvastatină și metaboliți activi au fost similare cu cele din lapte. Atorvastatina nu a avut nici un efect asupra fertilității la masculi sau femele la doze de până la 175 și respectiv 225 mg/kg/zi și nu a fost teratogenică.

#### Toxicologia reproducerii

Studiile de reproducere la șobolani și șoareci au demonstrat întârzierea datei de naștere, durată prelungită a sarcinii și scăderea supraviețuirii puilor la doze de aproximativ 50 ori mai mari decât doza maximă recomandată pentru om pe baza mg/kg.

#### Afectarea fertilității

Nu a existat nici un efect asupra fertilității șobolanilor tratați cu amlodipină (masculi pentru 64 zile și femei 14 zile înainte de împerechere) la doze de până la 10 mg/kg și zi (de 8 ori \* doza maximă recomandată la om, de 10 mg pe bază mg/m<sup>2</sup>). Într-un alt studiu la șobolan în care șobolanii masculi au fost tratați cu amlodipină besilat timp de 30 zile la o doză comparabilă cu doza la om pe baza

mg/kg, au fost identificate scăderi ale concentrațiilor plasmatice de hormoni foliculostimulanți și testosteron, precum și scăderea densității spermei și a numărului de spermatozoide mature și celule Sertoli.

#### Carcinogeneza, mutogeneza

Șobolani și șoareci tratați cu amlodipină în dietă timp de doi ani, la concentrații calculate pentru a oferi niveluri de zi cu zi de dozare de 0,5, 1,25, și 2,5 mg/kg și zi, nu au indicat nici o dovadă de carcinogenitate. Cea mai mare doză (pentru șoareci, similar cu, și pentru șobolani de două ori doza clinică maximă recomandată de 10 mg pe  $\text{m}^2$  \*) a fost aproape de a doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au relevat efecte asociate consumului de produs la nivelul genelor sau ale cromozomilor.

\* Pe baza greutateii unui pacient de 50 kg

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

carbonat de calciu,  
croscarmeloză sodică,  
celuloză microcristalină,  
amidon pregelatinizat,  
polisorbat 80,  
hidroxipropilceluloză,  
dioxid de siliciu coloidal anhidru,  
stearat de magneziu.

#### Film:

Opadry II White 85F28751 (alcool polivinilic parțial hidrolizat, dioxid de titan (E171), macrogol 3000, talc)

#### Nucleu:

carbonat de calciu,  
croscarmeloză sodică,  
celuloză microcristalină,  
amidon pregelatinizat,  
polisorbat 80,  
hidroxipropilceluloză,  
dioxid de siliciu coloidal anhidru,  
stearat de magneziu.

#### Film:

Opadry II Blue 85F10919 (alcool polivinilic parțial hidrolizat, dioxid de titan (E171), macrogol 3000, talc, lac indigo carmin (E132))

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PA-Al-PVC/PVC-Al a câte 10 comprimate filmate

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Olanda

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12003/2019/01

12004/2019/01

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.