

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Amlodipina + Atorvastatina Krka 5 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película  
Amlodipina + Atorvastatina Krka 10 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina) e 10 mg de atorvastatina (sob a forma de atorvastatina cálcica tri-hidratada).

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina) e 10 mg de atorvastatina (sob a forma de atorvastatina cálcica tri-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Amlodipina + Atorvastatina Krka 5 mg + 10 mg são comprimidos revestidos por película redondos, brancos, biconvexos, com arestas biseladas. Dimensão dos comprimidos: aproximadamente 6 mm.

Amlodipina + Atorvastatina Krka são comprimidos revestidos por película, redondos, azuis, biconvexos, com arestas biseladas. Dimensão dos comprimidos: aproximadamente 6 mm.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Amlodipina + Atorvastatina Krka está indicada na prevenção de eventos cardiovasculares em doentes hipertensos que apresentem em simultâneo três fatores de risco cardiovascular, com níveis de colesterol normais a ligeiramente elevados, sem doença coronária clinicamente evidente, quando a utilização combinada de amlodipina e uma dose baixa de atorvastatina é considerada apropriada, de acordo com as orientações terapêuticas atuais (ver secção 5.1).

Amlodipina + Atorvastatina Krka deve ser utilizada quando a resposta à dieta e a outras medidas não farmacológicas for inadequada.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial habitual é de 5 mg + 10 mg, uma vez por dia.

Caso o doente necessite de um maior controlo da pressão arterial, poderá administrar-se 10 mg + 10 mg, uma vez por dia.

A dose pode ser tomada em qualquer momento do dia, com ou sem alimentos.

Amlodipina + Atorvastatina Krka pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com medicamentos anti hipertensores, no entanto, não deve ser utilizado em combinação com outros bloqueadores dos canais de cálcio ou outra estatina.

#### Idosos

Não é necessário efetuar o ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

#### Doentes com insuficiência hepática

A administração de Amlodipina + Atorvastatina Krka está contraindicada em doentes com doença hepática ativa (ver secção 4.3).

#### Doentes com insuficiência renal

Não é necessário o ajuste da dose em doentes que apresentem diminuição da função renal (ver secção 4.4 e secção 5.2).

#### Utilização concomitante com outros fármacos

A dose de atorvastatina não deve exceder 10 mg se for coadministrada com ciclosporina (ver secção 4.5).

Nos doentes a tomar os agentes antivirais elbasvir/grazoprevir para a hepatite C ou letermovir para a profilaxia da infeção pelo citomegalovírus concomitantemente com atorvastatina, a dose de atorvastatina não deverá exceder 20 mg/dia (ver secções 4.4 e 4.5).

A utilização de atorvastatina não é recomendada em doentes a tomar letermovir administrado concomitantemente com ciclosporina (ver secções 4.4 e 4.5).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de Amlodipina + Atorvastatina Krka em crianças e adolescentes não foram estabelecidas a segurança e eficácia de em crianças e adolescentes. Não se recomenda, portanto, a utilização de Amlodipina + Atorvastatina Krka nestas populações.

#### Modo de administração

Amlodipina + Atorvastatina Krka é administrado por via oral.

### 4.3 Contraindicações

Amlodipina + Atorvastatina Krka está contraindicado em doentes:  
com hipersensibilidade às dihidropiridinas\*, às substâncias ativas amlodipina e atorvastatina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;  
com doença hepática ativa ou uma elevação persistente e inexplicável das transaminases séricas, superiores a 3 vezes o limite superior normal;  
na gravidez, durante a amamentação e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos adequados (ver secção 4.6);

em combinação com itraconazol, cetoconazol e telitromicina (ver secção 4.5);  
com hipotensão grave;  
em choque (incluindo choque cardiogénico);  
com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (por exemplo estenose aórtica grave);  
com insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após o enfarte agudo do miocárdio;  
tratados com os agentes antivirais glecaprevir/pibrentasvir para a hepatite C.

\*a amlodipina é uma dihidropiridina bloqueadora dos canais de cálcio

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Doentes com insuficiência cardíaca

Os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução. Num estudo de longo prazo e controlado por placebo em doentes com insuficiência cardíaca (classes III e IV da NYHA), os casos notificados de incidência de edema pulmonar foram maiores no grupo tratado com amlodipina comparativamente ao grupo tratado com placebo (ver secção 5.1). Os bloqueadores de canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, pois podem aumentar o risco futuro de acontecimentos cardiovasculares e mortalidade.

##### Compromisso hepático

Devem realizar-se testes da função hepática antes do início do tratamento e posteriormente de forma periódica, nos doentes que desenvolvam quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de lesão hepática. No caso de aumento dos níveis de transaminases, a monitorização deve ser efetuada até as anomalias estarem resolvidas.

Se ocorrer um aumento persistente de ALT ou AST que seja superior a 3 vezes o limite superior normal (LSN), o tratamento deve ser interrompido.

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com afeção da função hepática. Não foram determinadas recomendações de dosagem.

Devido à componente atorvastatina, Amlodipina + Atorvastatina Krka deve ser usado com precaução em doentes que consumam quantidades substanciais de álcool, doentes com diminuição da função hepática e/ou doentes que tenham antecedentes de doença hepática.

##### Efeitos no músculo-esquelético

Tal como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, a atorvastatina pode afetar o músculo-esquelético, provocando mialgia, miosite e miopatia, que, raramente, podem evoluir para rabdomiólise, que se caracteriza por níveis acentuadamente elevados da CK (> 10 vezes o LSN), mioglobinemia e mioglobinúria, que poderão levar a insuficiência renal e, em ocasiões raras, ser fatais.

Não é recomendado um controlo regular dos níveis de CK ou de outras enzimas musculares em doentes assintomáticos tratados com estatinas. No entanto, é recomendada a monitorização da CK, antes de iniciar qualquer tratamento com

estatinas, em doentes com fatores predisponentes para rabdomiólise e naqueles que apresentam sintomas musculares, e durante o tratamento com uma estatina (ver abaixo).

Foram notificados casos muito raros de miopatia necrosante imunomediada (IMNM) durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal e elevação da creatinaquinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas, anticorpo anti-HMG-CoA redutase positivo e melhoria com agentes imunossupressores.

Em alguns casos, foi notificado que as estatinas induzem ou agravam miastenia grave ou miastenia ocular pré-existente (ver secção 4.8). Amlodipina + Atorvastatina Krka deve ser descontinuado em caso de agravamento dos sintomas. Foram notificadas recidivas quando foi (re)administrada a mesma estatina ou uma estatina diferente.

#### Antes de iniciar o tratamento

Amlodipina + Atorvastatina Krka deve ser prescrito com precaução em doentes que tenham fatores predisponentes para rabdomiólise. Recomenda-se a determinação dos níveis de creatina quinase (CK) antes de iniciar o tratamento com estatinas, em doentes em que se verifique alguma das seguintes situações:

Insuficiência renal.

Hipotiroidismo.

Antecedentes pessoais ou familiares de doenças musculares hereditárias.

Antecedentes de toxicidade muscular devida a uma estatina ou fibrato.

Antecedentes de doença hepática e/ou de consumo de quantidades substanciais de álcool.

Nos idosos (idade > 70 anos), deverá ser considerada a necessidade desta determinação, de acordo com a presença de outros fatores predisponentes para a rabdomiólise.

Situações onde possa ocorrer aumento dos níveis no plasma, como as interações (ver secção 4.5) e populações especiais incluindo subpopulações genéticas (ver secção 5.2).

Nestas situações, o risco do tratamento deverá ser ponderado relativamente ao potencial benefício, sendo recomendada a monitorização clínica.

Se antes do tratamento, os níveis de CK se encontrarem significativamente elevados (> 5 vezes o LSN), então o tratamento não deverá ser iniciado.

#### Determinação da creatina quinase

Os valores de creatina quinase (CK) não deverão ser determinados após exercício físico intenso ou na presença de uma outra causa plausível de elevação da CK, uma vez que estas situações dificultam a interpretação dos resultados. Se os níveis de CK se encontrarem significativamente elevados (> 5 vezes o LSN) antes de iniciar o tratamento, a determinação deverá ser repetida após 5 a 7 dias para confirmação dos resultados.

#### Durante o tratamento

Os doentes deverão ser alertados para reportarem de imediato dores musculares, câibras ou fraqueza muscular inexplicáveis, especialmente quando acompanhada de mal-estar ou febre.

Se estes sintomas ocorrerem durante o tratamento, deverão ser determinados os níveis de CK destes doentes. Caso estes níveis se encontrem significativamente elevados ( $> 5$  vezes o LSN), o tratamento deverá ser interrompido.

Se os sintomas musculares forem intensos e causarem desconforto diário, mesmo que os níveis de CK se encontrem elevados em  $\leq 5$  vezes o LSN, a descontinuação do tratamento deverá ser considerada.

Se os sintomas desaparecerem e os valores de CK voltarem ao normal então, poderá considerar-se a reintrodução de Amlodipina + Atorvastatina Krka, com uma monitorização rigorosa.

Amlodipina + Atorvastatina Krka deve ser interrompido caso ocorra uma elevação clinicamente significativa dos níveis de CK ( $> 10$  vezes o LSN), ou em caso de diagnóstico ou suspeita de rabdomiólise.

A amlodipina não tem efeito sobre os parâmetros laboratoriais.

#### Tratamento concomitante com outros medicamentos

Tal como com outros medicamentos da classe das estatinas, o risco de rabdomiólise está aumentado quando Amlodipina + Atorvastatina Krka é administrado concomitantemente com determinados medicamentos que possam aumentar a concentração plasmática de atorvastatina, tais como: inibidores potentes da CYP3A4 ou proteínas de transporte (por exemplo, a ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, striripentol, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inibidores das proteases do HIV incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). O risco de miopatia também poderá ser aumentado com o uso concomitante de gemfibrozil e outros derivados do ácido fibríco, antivirais para o tratamento da hepatite C (HCV) (p. ex., boceprevir, telaprevir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina, ezetimiba ou colquicina. Se possível, deverão ser consideradas outras terapêuticas (que não interajam) em alternativa a estes medicamentos.

Nos casos em que a administração concomitante destes medicamentos com Amlodipina + Atorvastatina Krka é necessária, devem ser cuidadosamente considerados os benefícios e os riscos da terapêutica concomitante e recomenda-se uma adequada monitorização clínica destes doentes (ver secção 4.5).

Amlodipina + Atorvastatina Krka não deve ser administrada concomitantemente com formulações sistémicas de ácido fusídico ou nos primeiros 7 dias após a interrupção do tratamento com ácido fusídico. Nos doentes em que a administração sistémica de ácido fusídico é considerada essencial, o tratamento com estatinas deverá ser suspenso durante toda a duração do tratamento com o ácido fusídico. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes que receberam ácido fusídico e estatinas em associação (ver secção 4.5). Os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente o médico se experimentarem sintomas de fraqueza, dor ou sensibilidade muscular.

A terapêutica com estatina pode ser reintroduzida 7 dias após a toma da última dose de ácido fusídico.

Em circunstâncias excepcionais, quando é necessário um tratamento prolongado de ácido fusídico sistêmico, por exemplo, para o tratamento de infecções graves, a necessidade de administração concomitante de Sinvastatina Krka e ácido fusídico só deve ser considerada numa base caso a caso e sob vigilância médica rigorosa.

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

Numa análise post-hoc, relativa aos subtipos de acidente vascular cerebral, em doentes sem doença coronária (DC) e com antecedentes recentes de acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório (AIT), houve uma maior incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico nos doentes a tomar atorvastatina 80 mg quando comparados com placebo. O risco aumentado foi particularmente evidente em doentes que à entrada do estudo apresentavam antecedentes de acidente vascular cerebral hemorrágico ou de enfarte lacunar. Nos doentes com antecedentes de acidente vascular cerebral hemorrágico ou de enfarte lacunar, o balanço entre os riscos e os benefícios da atorvastatina 80 mg é incerto, sendo que o risco potencial de acidente vascular cerebral hemorrágico deve ser cuidadosamente considerado antes de iniciar o tratamento (ver secção 5.1).

Doença pulmonar intersticial: Foram notificados casos excepcionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente em tratamento de longa duração (ver secção 4.8). Os sintomas incluem dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial, a terapêutica com estatinas deverá ser descontinuada.

#### Diabetes mellitus

Algumas evidências sugerem que as estatinas como classe farmacológica podem elevar a glicemia e em alguns doentes, com elevado risco de ocorrência futura de diabetes, podem induzir um nível de hiperglicemia em que o tratamento formal de diabetes é adequado. Este risco é, no entanto, suplantado pela redução do risco vascular das estatinas e, portanto, não deve ser uma condição para interromper a terapêutica. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, hipertensão) devem ser monitorizados tanto clínica como bioquimicamente, de acordo com as orientações nacionais.

#### Amlodipina + Atorvastatina Krka contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

#### Interações relacionadas com a associação que constitui o medicamento

Dados provenientes de um estudo de interação medicamentosa, que envolveu 10 mg de amlodipina e 80 mg de atorvastatina em indivíduos saudáveis, indicam que a farmacocinética da amlodipina não é alterada quando os fármacos são administrados concomitantemente. Não se demonstrou qualquer efeito da amlodipina sobre a C<sub>max</sub> da atorvastatina, embora a sua AUC tenha aumentado em 18% (IC90% [109-127%]) na presença de amlodipina.

Não se realizaram estudos de interação de amlodipina/atorvastatina com outros fármacos, apesar de se terem estudado os fármacos, amlodipina e atorvastatina, isoladamente, conforme descrito abaixo:

## Interações relacionadas com a amlodipina

### Combinação não recomendada

Dantroleno (perfusão): em animais, foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamilo e o dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendada que a administração concomitante de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e no tratamento da hipertermia maligna.

Por extrapolação, deverá evitar-se a associação de amlodipina e dantroleno (ver secção 4.4).

### Combinações que requerem precaução

Baclofeno: aumento do efeito anti-hipertensor. Se necessário, monitorizar a pressão arterial e fazer um ajuste da dose do medicamento anti-hipertensor.

Inibidores do CYP3A4: a utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamilo e diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina, resultando num risco aumentado de hipotensão. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitorização clínica e ajuste de dose poderão assim, ser necessários.

Indutores do CYP3A4: Com a coadministração de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a tensão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerada a adequação da dose durante e após a medicação concomitante, em particular, com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, hipericão [*hypericum perforatum*]).

Não é recomendada a administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja. Em alguns doentes a biodisponibilidade pode aumentar resultando num aumento do efeito de diminuição da pressão arterial.

### Efeitos da amlodipina sobre outros fármacos

O efeito de diminuição da pressão arterial da amlodipina adiciona-se ao efeito de diminuição da pressão arterial de outros medicamentos com propriedades anti-hipertensoras.

Tacrolímus: Quando administrado concomitantemente com amlodipina, existe um risco de concentração sanguínea aumentada de tacrolímus. No entanto, o mecanismo farmacocinético desta interação não é completamente conhecido. De forma a evitar a toxicidade do tacrolímus, a administração de amlodipina em doentes tratados com tacrolímus necessita de uma monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolímus e um ajuste na dosagem do tacrolímus, quando apropriado.

Objetivo do Mecanismo de Inibidores da Rapamicina (mTOR): Inibidores de mTOR como sirolímus, temsirolímus e everolímus são substratos do CYP3A. A amlodipina é

um inibidor fraco do CYP3A. Com o uso concomitante de inibidores da mTOR, a amlodipina pode aumentar a exposição dos inibidores da mTOR.

Em estudos de interação clínica, a amlodipina não alterou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina ou varfarina.

Combinações que devem ser ponderadas

Bloqueadores alfa-1 em urologia (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tansulozina e terazosina): aumento do efeito hipotensor. Risco de hipotensão ortostática grave.

Amifostina: aumento do efeito hipotensor pela adição de efeitos adversos.

Antidepressivos tipo imipramina, neurolépticos: aumento do efeito anti-hipertensor e do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).

Beta-bloqueantes na insuficiência cardíaca (bisoprolol, carvedilol e metoprolol): risco de hipotensão e de insuficiência cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca latente ou não controlada (efeito inotrópico negativo in vitro das dihidropiridinas, variável consoante os medicamentos, o qual se poderá adicionar aos efeitos inotrópicos negativos dos beta-bloqueantes). Um tratamento com beta-bloqueantes pode minimizar a reação simpático reflexa desencadeada em casos de excessiva repercussão hemodinâmica.

Corticosteroide, tetracosactido: diminuição do efeito anti-hipertensor (efeito de retenção de água e sódio dos corticosteroides).

Outros agentes anti-hipertensores: a administração concomitante de amlodipina com outros medicamentos anti-hipertensores (beta-bloqueantes, antagonistas da angiotensina II, diuréticos e inibidores da ECA) pode aumentar o efeito hipotensor da amlodipina. O tratamento com trinitrato, nitratos ou outros vasodilatadores tem de ser ponderado com precaução.

Sildenafil: uma dose única de 100 mg de sildenafil administrada a indivíduos com hipertensão essencial não tem qualquer efeito sobre os parâmetros farmacocinéticos da amlodipina. Quando a amlodipina e o sildenafil foram utilizados em associação, cada um dos agentes exerceu de forma independente o seu efeito hipotensor.

Ciclosporina: Não foram efetuados estudos de interação de medicamentos com ciclosporina e amlodipina em voluntários saudáveis ou outras populações, com a exceção dos doentes submetidos a transplante renal, nos quais foram observados aumentos variáveis da concentração mínima de ciclosporina (média 0% - 40%). Deve ser considerada a monitorização dos níveis de ciclosporina em doentes submetidos a transplante renal e a tomar amlodipina e, se necessário, deve ser efetuada a redução das doses de ciclosporina.

Foi também demonstrado em estudos de interação que a cimetidina, a atorvastatina, os sais de alumínio/magnésio e digoxina não afetam a farmacocinética da amlodipina.

Efeitos da administração concomitante de outros medicamentos na atorvastatina



A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e é um substrato dos transportadores hepáticos, do polipeptídeo de transporte do anião orgânico 1B1 (OATP1B1) e do transportador 1B3 (OATP1B3). Os metabolitos da atorvastatina são substratos do OATP1B1. A atorvastatina também é identificada como um substrato dos transportadores de efluxo P-glicoproteína (P-gp) e da proteína resistente ao cancro da mama (BCRP), o que pode limitar a absorção intestinal e a eliminação biliar da atorvastatina (ver secção 5.2). A administração concomitante de medicamentos que sejam inibidores do CYP3A4 ou de proteínas de transporte pode originar um aumento da concentração plasmática de atorvastatina e aumentar o risco de miopatia. O risco também poderá estar aumentado quando há administração concomitante de atorvastatina com outros medicamentos que têm potencial para induzir a miopatia, como os derivados do ácido fíbrico e ezetimiba (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Inibidores do CYP3A4

Foi demonstrado que os inibidores potentes do CYP3A4 conduzem a um aumento acentuado da concentração de atorvastatina (ver Tabela 1 e informação específica abaixo). A administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, alguns antivirais utilizados no tratamento da hepatite C (por exemplo, elbasvir/grazoprevir) e inibidores das proteases do VIH, incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) se possível, devem ser evitadas. Nos casos em que a coadministração de atorvastatina com estes medicamentos não pode ser evitada, devem ser consideradas doses iniciais e máximas mais baixas e recomenda-se uma adequada monitorização clínica destes doentes (ver Tabela 1).

Os inibidores moderados do CYP3A4 (por exemplo, eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazol) podem aumentar a concentração plasmática de atorvastatina (ver Tabela 1). Foi observado um aumento do risco de miopatia com a utilização de eritromicina em combinação com estatinas. Não foram efetuados estudos de interação para avaliar os efeitos da amiodarona ou do verapamil na atorvastatina. Tanto a amiodarona como o verapamil são conhecidos por inibirem a atividade do CYP3A4 e a administração concomitante com atorvastatina pode resultar num aumento da exposição à atorvastatina. Assim sendo, deve ser considerada uma dose máxima mais baixa de atorvastatina e recomenda-se a monitorização clínica do doente quando utilizada concomitantemente com inibidores moderados do CYP3A4. Recomenda-se uma adequada monitorização clínica após iniciar ou após o ajuste de dose do inibidor.

#### Indutores do CYP3A4

A administração concomitante de atorvastatina com indutores do citocromo P450 3A (por exemplo, efavirenz, rifampicina, hipericão) pode originar reduções variáveis nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. Devido ao duplo mecanismo de interação da rifampicina (indução do citocromo P450 3A e inibição do transportador de captação hepático OATP1B1), é recomendada a administração concomitante de atorvastatina com rifampicina, na medida em que a administração de atorvastatina com atraso após a administração da rifampicina tem sido associada a uma redução significativa nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. O efeito da rifampicina nas concentrações de atorvastatina nos hepatócitos é, no entanto, desconhecida e

caso a administração concomitante não possa ser evitada, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados, para controlo da eficácia.

#### Inibidores de transportadores

Os inibidores de proteínas de transporte podem aumentar exposição sistémica da atorvastatina. A ciclosporina e o letermovir são ambos inibidores dos transportadores envolvidos na disposição da atorvastatina, ou seja, OATP1B1/1B3, P-gp e BCRP, levando a uma maior a exposição sistémica da atorvastatina (ver Tabela 1). O efeito da inibição dos transportadores de captação hepáticos na exposição da atorvastatina nos hepatócitos é desconhecido. Se a administração concomitante não puder ser evitada, para obter eficácia recomenda-se a redução da dose e monitorização clínica (ver Tabela 1).

A utilização de atorvastatina não é recomendada em doentes a tomar letermovir administrado concomitantemente com ciclosporina (ver secção 4.4).

#### Gemfibrozil / derivados do ácido fibríco

A utilização isolada de fibratos está ocasionalmente associada a acontecimentos relacionados com os músculos, incluindo a rabdomiólise. O risco destes acontecimentos pode aumentar com o uso concomitante de derivados do ácido fibríco e atorvastatina. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve utilizar-se a dose mais baixa possível de atorvastatina para alcançar o objetivo terapêutico e os doentes devem ser adequadamente monitorizados (ver secção 4.4).

#### Ezetimiba

A utilização isolada de ezetimiba está associada a acontecimentos relacionados com os músculos, incluindo a rabdomiólise. O risco destes acontecimentos pode portanto estar aumentado na utilização concomitante de ezetimiba e atorvastatina. Recomenda-se uma adequada monitorização clínica destes doentes.

#### Colestipol

As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos foram mais baixas (taxa de concentração da atorvastatina: 0,74) quando se administrou concomitantemente colestipol com atorvastatina. Contudo, quando atorvastatina e colestipol foram administrados concomitantemente, os efeitos lipídicos foram superiores aos de qualquer um dos medicamentos em administração isolada.

#### Ácido Fusídico

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico sistémico com estatinas. O mecanismo desta interação (se é farmacodinâmico, farmacocinético ou ambos) ainda é desconhecido. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes medicados com esta associação.

Se for necessário o tratamento com ácido fusídico, o tratamento com atorvastatina deverá ser interrompido durante o período de duração do tratamento com ácido fusídico. Ver também secção 4.4.

## Colquicina

Apesar de não terem sido efetuados estudos de interação com atorvastatina e colquicina foram notificados casos de miopatia com atorvastatina quando administrada concomitantemente com colquicina pelo que deve utilizada precaução quando for prescrita atorvastatina com colquicina.

## Efeitos da atorvastatina nos medicamentos administrados concomitantemente

### Digoxina

Quando foram administradas concomitantemente doses múltiplas de digoxina e 10 mg de atorvastatina, as concentrações plasmáticas de digoxina no estado estacionário aumentaram ligeiramente. Doentes a tomar digoxina devem ser adequadamente monitorizados.

### Contracetivos orais

A administração concomitante de atorvastatina e contracetivos orais aumentou as concentrações plasmáticas de noretindrona e etinilestradiol.

### Varfarina

Num estudo clínico em doentes a receber terapêutica crónica com varfarina, a administração concomitante de atorvastatina 80 mg por dia com varfarina causou uma ligeira diminuição de cerca de 1,7 segundos no tempo de protrombina durante os primeiros 4 dias de tratamento, o qual normalizou após 15 dias de tratamento com atorvastatina. Apesar de serem muito raros os casos notificados de interação clinicamente significativa com anticoagulantes, nos doentes a tomar anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina deve ser determinado antes de iniciar a atorvastatina e de modo frequente durante a terapêutica inicial, de modo a garantir que não ocorrem alterações significativas no tempo de protrombina. Depois de alcançado um tempo de protombina estável, os tempos de protrombina podem ser monitorizados em intervalos geralmente recomendados para doentes com anticoagulantes cumarínicos. Se a dose de atorvastatina for alterada ou descontinuada, o mesmo procedimento deverá ser repetido. A terapêutica com atorvastatina não foi associada a hemorragias ou a alterações no tempo de protrombina em doentes que não tomam anticoagulantes.

Tabela 1 – Efeito dos medicamentos administrados concomitantemente na farmacocinética da atorvastatina

Medicamentos administrados concomitantemente e regime posológico	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Razão da AUC&	Recomendações clínicas#

Glecaprevir 400 mg OD/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dias	10 mg OD durante 7 dias	8,3	A administração concomitante de medicamentos que contêm glecaprevir ou pibrentasvir é contraindicada (ver secção 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg BID, 8 dias (do 14º ao 21º dia)	40 mg no 1º dia, 10 mg no 20º dia	9,4	Nos casos em que a administração concomitante com a atorvastatina é necessária, não exceder os 10 mg por dia de atorvastatina. Recomenda-se a monitorização clínica destes doentes.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 dias	20 mg SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/dia, dose fixa	10 mg OD durante 28 dias	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	20 mg OD durante 4 dias	5,9	Nos casos onde é necessária a administração concomitante com atorvastatina, recomenda-se uma dose de manutenção de atorvastatina mais baixa. Nas doses de atorvastatina superiores a 20 mg, recomenda-se a monitorização clínica destes doentes.
Claritromicina 500 mg BID, 9 dias	80 mg OD durante 8 dias	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/Ritonavir (300 mg BID do dia 5-7, aumentando para 400 mg BID no dia 8), dias 4-18, 30 min depois da dose de atorvastatina	40 mg OD durante 4 dias	3,9	Nos casos onde é necessária a administração concomitante com atorvastatina, recomenda-se

Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dias	10 mg OD durante 4 dias	3,4	uma dose de manutenção de atorvastatina mais baixa. Nas doses de atorvastatina superiores a 40 mg, recomenda- se a monitorização clínica destes doentes.
Itraconazol 200 mg OD, 4 dias	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 4 dias	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 4 dias	2,3	
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 dias	10 mg SD	1,95	A dose de atorvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com medicamentos que contêm elbasvir ou grazoprevir.
Letermovir 480 mg OD, 10 dias	20 mg SD	3,29	A dose de atorvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com medicamentos que contêm letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 28 dias	1,74	Sem recomendações específicas
Sumo de Toranja, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	Não se recomenda a toma concomitante de grande quantidade de sumo de toranja e atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dias	40 mg, SD	1,51	No início do tratamento ou após ajuste

			posológico de diltiazem, recomenda-se uma adequada monitorização clínica dos doentes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 dias	10 mg, SD	1,33	Recomenda-se uma dose máxima mais baixa e a monitorização clínica destes doentes.
Amlodipina 10 mg, dose única	80 mg, SD	1,18	Sem recomendações específicas.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	1,00	Sem recomendações específicas.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0,74**	Sem recomendações específicas.
Antiácidos em suspensão oral, contendo hidróxidos de magnésio e alumínio, 30 ml QID, 17 dias	10 mg OD durante 15 dias	0,66	Sem recomendações específicas.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dias	10 mg durante 3 dias	0,59	Sem recomendações específicas.
Rifampicina 600 mg OD, 7 dias (administrado concomitantemente)	40 mg SD	1,12	Se a administração concomitante não pode ser evitada, recomenda-se a administração simultânea de atorvastatina com rifampicina, com monitorização clínica.

Rifampicina 600 mg OD, 5 dias (doses separadas)	40 mg SD	0,20	Recomenda-se uma dose máxima mais baixa e a monitorização clínica destes doentes.
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dias	40 mg SD	1,35	
Fenofibrato 160 mg OD, 7 dias	40 mg SD	1,03	Recomenda-se uma dose máxima mais baixa e a monitorização clínica destes doentes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dias	40 mg SD	2,3	Recomenda-se uma dose inicial mais baixa e a monitorização clínica destes doentes. A dose de atorvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com boceprevir.

& Representa a razão de tratamentos (medicamento administrado concomitantemente com atorvastatina versus atorvastatina isoladamente).

# Ver secção 4.4 e 4.5 para significado clínico.

\* Contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e podem aumentar a concentração plasmática de medicamentos metabolizados pelo CYP3A4. A ingestão de um copo de 240 ml de sumo de toranja também resulta numa diminuição de 20,4% da AUC para o metabolito ativo orto-hidroxi. Grandes quantidades de sumo de toranja (mais de 1,2 l por dia durante 5 dias) aumentaram a AUC da atorvastatina em 2,5 vezes e a AUC dos ativos (atorvastatina e metabolitos) dos inibidores da HMG-CoA redutase em 1,3 vezes.

\*\* Razão baseada numa amostra única obtida entre 8 a 16 horas após a administração da dose.

OD = uma vez ao dia; SD = dose única; BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia; QID = quatro vezes ao dia

Tabela 2: Efeito da atorvastatina na farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

Atorvastatina e regime posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/ Dose (mg)	Razão da AUC&	Recomendações clínicas

80 mg OD durante 10 dias	Digoxina 0,25 mg OD, 20 dias	1,15	Doentes a tomar digoxina devem ser adequadamente monitorizados
40 mg OD durante 22 dias	Contracetivo oral, OD, 2 meses - noretindrona 1 mg - etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	Sem recomendações específicas.
80 mg OD durante 15 dias	* Fenazona, 600 mg SD	1,03	Sem recomendações específicas.
10 mg SD	Tripanavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dias	1,08	Sem recomendações específicas.
10 mg OD durante 4 dias	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dias	0,73	Sem recomendações específicas
10 mg OD durante 4 dias	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dias	0,99	Sem recomendações específicas.

& Representa a razão de tratamentos (medicamento administrado concomitantemente com atorvastatina versus atorvastatina isoladamente).

\* A administração concomitante de múltiplas doses de atorvastatina e fenazona demonstrou um efeito pequeno ou não detetável na depuração da fenazona.

OD = uma vez ao dia; SD = dose única, BID = duas vezes ao dia

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Amlodipina + Atorvastatina Krka está contraindicada durante a gravidez e no período de aleitamento.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos adequados durante o tratamento (ver secção 4.3).

#### Gravidez

A segurança em mulheres grávidas não foi determinada. Não foram realizados ensaios clínicos controlados, com atorvastatina, em mulheres grávidas. Foram raras as notificações recebidas de anomalias congénitas após exposição intrauterina aos inibidores da HMG-CoA redutase. Estudos realizados em animais demonstraram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3).



O tratamento materno com atorvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, um precursor da biossíntese do colesterol. A aterosclerose é um processo crónico e a suspensão temporária de fármacos hipolipemiantes durante a gravidez, deverá ter um baixo impacto no risco a longo prazo associado à hipercolesterolemia primária.

Por estas razões, Amlodipina + Atorvastatina Krka não deve ser utilizada em mulheres grávidas, que estejam a tentar engravidar ou que suspeitem que possam estar grávidas. O tratamento com Amlodipina + Atorvastatina Krka deve ser suspenso durante a gravidez ou até ser determinado que a mulher não está grávida (ver secção 4.3).

Caso ocorra uma gravidez durante o tratamento, Amlodipina + Atorvastatina Krka deverá ser imediatamente interrompida.

#### Amamentação

A amlodipina é excretada no leite materno. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi calculada com uma amplitude interquartil de 3%-7%, com um máximo de 15%. O efeito da amlodipina nos lactentes é desconhecido. Não é conhecido se a atorvastatina (e os seus metabolitos) são excretados no leite humano. No rato, as concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos são similares às detetadas no leite (ver secção 5.3). Devido ao potencial de reações adversas graves, as mulheres a tomarem Amlodipina + Atorvastatina Krka não devem amamentar os seus bebés (ver secção 4.3). A atorvastatina está contraindicada durante a amamentação (ver secção 4.3).

#### Fertilidade

Em estudos em animais a atorvastatina não teve efeito na fertilidade de machos ou fêmeas (ver secção 5.3).

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efetuado em ratos, foram detetadas reações adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foi efetuado qualquer estudo para determinar o efeito de amlodipina + atorvastatina na capacidade de condução e de utilização de máquinas.

Os efeitos da componente atorvastatina de Amlodipina + Atorvastatina Krka sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezíveis.

No entanto, de acordo com as propriedades farmacodinâmicas da componente amlodipina de Amlodipina + Atorvastatina Krka, poderão ocorrer tonturas, cefaleia, fadiga ou náuseas que devem ser tidas em consideração durante a condução ou utilização de máquinas (ver secção 4.8).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança da combinação fixa de amlodipina e atorvastatina foi avaliada em estudos duplamente cegos, controlados por placebo, realizados em 1092 doentes que receberam tratamento para a hipertensão e a dislipidemia concomitantemente. Em ensaios clínicos com combinação fixa de amlodipina e atorvastatina, não se observaram efeitos adversos característicos desta associação. Os efeitos adversos limitaram-se a efeitos já registados anteriormente com a amlodipina e/ou a atorvastatina (consultar os respetivos efeitos adversos indicados na tabela abaixo). Em ensaios clínicos controlados, a interrupção da terapêutica por efeitos clínicos adversos ou anomalias laboratoriais foi necessária em, apenas, 5,1% dos doentes tratados com amlodipina e atorvastatina, comparada com 4,0% dos doentes que receberam placebo.

Os efeitos adversos apresentados em seguida, indicados de acordo com a classe de sistemas de órgãos e frequência segundo a classificação MedDRA, referem-se à amlodipina e à atorvastatina administradas individualmente:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

Frequentes ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )

Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ )

Raros ( $\geq 1/10000$  e  $< 1/1000$ )

Muito raros ( $< 1/10000$ )

Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Classes de sistemas de Frequência órgãos segundo a classificação MedDRA	Efeitos indesejáveis	Frequência	
		Amlodipina	Atorvastatina
Infeções e infestações	Nasofaringite	-	Frequente
Doenças do sangue e sistema linfático	Leucopenia,	Muito raro	-
	Trombocitopenia	Muito raro	Raro
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Muito raro	Frequente
	Anafilaxia	-	Muito raro
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia	-	Pouco frequente
	Hiperglicemia*	Muito raro	Frequente
	Aumento do peso	Pouco frequente	Pouco frequente
	Perda do peso	Pouco frequente	-
	Anorexia	-	Pouco frequente
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Pouco frequente	Pouco frequente
	Alterações de humor (incluindo ansiedade)	Pouco frequente	-
	Pesadelos	-	Pouco frequente
	Depressão	Pouco frequente	Desconhecida
	Confusão	Raro	-
Doenças do sistema	Sonolência	Frequente	-

nervoso	Tonturas	Frequente	Pouco frequente
	Cefaleias (especialmente no início do tratamento)	Frequente	Frequente
	Tremores	Pouco frequente	-
	Hipoestesia, parestesia	Pouco frequente	Pouco frequente
	Síncope	Pouco frequente	-
	Hipertonia	Muito raro	-
	Neuropatia periférica	Muito raro	Raro
	Amnésia	-	Pouco frequente
	Disgeusia	Pouco frequente	Pouco frequente
	Síndrome extrapiramidal	Desconhecida	-
	Miastenia grave	-	Desconhecida
Afeções oculares	Visão turva	-	Pouco frequente
	Perturbações visuais (incluindo diplopia)	Frequente	Raro
	Miastenia ocular	-	Desconhecida
Afeções do ouvido e do labirinto	Tinnitus	Pouco frequente	Pouco frequente
	Perda de audição	-	Muito raro
Cardiopatias	Palpitações	Frequente	-
	Angina	Raro	-
	Enfarte do miocárdio	Muito raro	-
	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)	Pouco frequente	-
Vasculopatias	Rubor	Frequente	-
	Hipotensão	Pouco frequente	-
	Vasculite	Muito raro	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor faringolaríngea	-	Frequente
	Epistaxis	-	Frequente
	Dispneia	Frequente	-
	Rinite	Pouco frequente	-
	Tosse	Pouco frequente	-
	Doença pulmonar intersticial, especialmente com a terapia de longa duração	-	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	Hiperplasia gengival	Muito raro	-
	Náusea	Frequente	Frequente

	Dores abdominais superiores e inferiores	Frequente	Pouco frequente
	Vômitos	Pouco frequente	Pouco frequente
	Dispepsia	Frequente	Frequente
	Hábitos intestinais alterados (incluindo diarreia e obstipação)	Frequente	-
	Xerostomia	Pouco frequente	-
	Disgeusia	Pouco frequente	-
	Diarreia, obstipação, flatulência	-	Frequente
	Gastrite	Muito raro	-
	Pancreatite	Muito raro	Pouco frequente
	Eructação	-	Pouco frequente
Afeções hepatobiliares	Hepatite	Muito raro	Pouco frequente
	Colestase	-	Raro
	Insuficiência hepática	-	Muito raro
	Icterícia	Muito raro	-
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Dermatite bolhosa incluindo eritema multiforme	Muito raro	Raro
	Edema de Quicke	Muito raro	-
	Eritema multiforme	Muito raro	-
	Alopecia	Pouco frequente	Pouco frequente
	Púrpura	Pouco frequente	-
	Alteração da cor da pele	Pouco frequente	-
	Prurido	Pouco frequente	Pouco frequente
	Erupção cutânea	Pouco frequente	Pouco frequente
	Hiperhidrose	Pouco frequente	-
	Exantema	Pouco frequente	-
	Urticária	Pouco frequente	Pouco frequente
	Edema angioneurótico	Muito raro	Raro
	Dermatite esfoliativa	Muito raro	-
	Fotossensibilidade	Muito raro	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muito raro	Raro
	Necrólise epidérmica tóxica	Desconhecido	Raro

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Inchaço das articulações (incluindo inchaço dos tornozelos)	Frequente	Frequente
	Artralgia, mialgia (ver secção 4.4)	Pouco frequente	Frequente
	Cãibras musculares, espasmos musculares	Frequente	Frequente
	Lombalgia	Pouco frequente	Frequente
	Dores no pescoço	-	Pouco frequente
	Dor nas extremidades	-	Frequente
	Fadiga muscular	-	Pouco frequente
	Miosite (ver secção 4.4)	-	Raro
	Rabdomiólise, rutura muscular, miopatia (ver secção 4.4)	-	Raro
	Tendinopatia, em casos raros com rutura do tendão	-	Raro
	Miopatia necrosante imunomediada (ver secção 4)	-	Desconhecida
	Síndrome do tipo lúpus	-	Muito raro
Doenças renais e urinárias	Perturbações da micção, noctúria, aumento da frequência urinária	Pouco frequente	-
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Impotência	Pouco frequente	Pouco frequente
	Ginecomastia	Pouco frequente	Muito raro
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema	Muito frequente	Pouco frequente
	Edema periférico	-	Pouco frequente
	Fadiga	Frequente	Pouco frequente
	Dor torácica	Pouco frequente	Pouco frequente
	Astenia	Frequente	Pouco frequente
	Dores	Pouco frequente	-
	Mal-estar	Pouco frequente	Pouco frequente
	Pirexia	-	Pouco frequente
Exames complementares de diagnóstico	Aumento das enzimas hepáticas ALT, AST (na sua maior parte associado a colestase)	Muito raro	Frequente

	Aumento de CK no sangue (ver secção 4.4)	-	Frequente
	Presença de leucócitos na urina	-	Pouco frequente

\* têm sido notificados casos diabetes mellitus com algumas estatinas: a frequência dependerá da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, história de hipertensão).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
 Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
 1749-004 Lisboa  
 Tel.: +351 21 798 73 73  
 Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
 E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não existem informações sobre a sobredosagem com amlodipina/atorvastatina em humanos.

##### Amlodipina

Em relação à amlodipina, a experiência com sobredosagem intencional em humanos é limitada. Uma sobredosagem elevada poderia resultar numa vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada uma acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistémica, incluindo choque fatal. Qualquer ocorrência de hipotensão devido a sobredosagem com amlodipina exige a monitorização numa unidade de cuidados cardíacos intensivos. A administração de um vasoconstritor poderá ser útil para restabelecer o tônus vascular e a pressão arterial. Dada a elevada ligação às proteínas da amlodipina, não é provável que a diálise possa ser útil.

Foi reportado com frequência rara edema pulmonar não cardiogénico como consequência de sobredosagem com amlodipina, que se pode manifestar com início retardado (24-48 horas após a ingestão) e requer suporte ventilatório. Medidas de reanimação precoces (incluindo sobrecarga de volume) podem ser fatores fundamentais para a manutenção da perfusão e do débito cardíaco.

##### Atorvastatina

Não há tratamento específico para a sobredosagem com atorvastatina. Caso tal ocorra, o doente deve ser tratado sintomaticamente e com medidas de suporte, conforme for necessário. Devem realizar-se testes de função hepática e monitorizar os níveis séricos de CK. Devido à extensa ligação da atorvastatina às proteínas plasmáticas, não se espera que a hemodiálise aumente significativamente a depuração.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.3 – Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Bloqueadores da entrada do cálcio; 3.7 – Aparelho cardiovascular. Antidislipidêmicos. Código ATC: C10BX03.

Amlodipina + Atorvastatina Krka tem um duplo mecanismo de ação: a ação de antagonista do cálcio dihidropiridínico (antagonista dos íons cálcio ou bloqueador dos canais lentos) da amlodipina e a inibição da HMG-CoA redutase da atorvastatina. A componente amlodipina de Amlodipina + Atorvastatina Krka inibe o influxo transmembranar de íons cálcio para o músculo liso vascular e músculo cardíaco. O componente atorvastatina do Amlodipina + Atorvastatina Krka é um inibidor competitivo e seletivo da HMG-CoA redutase, a enzima limitadora da taxa de conversão da 03-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A em mevalonato, um precursor dos esteróis, incluindo o colesterol.

Não se observou qualquer modificação do efeito da amlodipina na pressão arterial sistólica, quando se administrou amlodipina + atorvastatina, comparativamente à amlodipina administrada isoladamente.

Da mesma forma, não se observou qualquer modificação do efeito da atorvastatina sobre o colesterol LDL, quando se administrou amlodipina + atorvastatina, comparativamente à atorvastatina administrada isoladamente.

O Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) é um estudo aleatorizado, com um desenho fatorial 2x2, que compara, num total de 19 257 doentes (ASCOT-BPLA – braço de redução da pressão arterial), dois regimes anti-hipertensivos e, em 10 305 doentes (ASCOTLLA – braço de redução lipídica), estuda o efeito da adição de atorvastatina 10 mg comparado ao placebo na doença coronária fatal e não fatal.

O efeito da atorvastatina sobre os eventos coronários fatais e não fatais foi avaliado num estudo aleatorizado (ASCOT-LLA), em dupla ocultação e controlado por placebo, envolvendo 10305 doentes hipertensos, com idades compreendidas entre os 40 e 79 anos, sem antecedentes de enfarte do miocárdio nem tratamento para angina, e que apresentavam níveis de CT  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Todos os doentes apresentavam, pelo menos, 3 dos seguintes fatores de risco cardiovascular predefinidos: sexo masculino, idade ( $\geq 55$  anos), hábitos de doença cardíaca coronária (DCC) prematura num tabágicos, diabetes, história familiar em 1º grau, CT:HDL  $\geq 6$ , doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, acidente cerebrovascular prévio, anomalias específicas no ECG ou proteinúria/albuminúria.

Os doentes foram tratados com terapêutica anti-hipertensora baseada na amlodipina (5-10 mg) ou no atenolol (50-100 mg). De modo a serem atingidos objetivos de tratamento da pressão arterial mais ambiciosos (doentes não diabéticos: <140/90 mm Hg, doentes diabéticos: <130/80 mm Hg), podia ser adicionado perindopril (4-8 mg) ao braço da amlodipina e bendroflumetiazida de potássio (1,25-2,5 mg) ao braço do atenolol. A terapêutica de terceira linha, nos dois braços do estudo, foi a doxazosina GITS (4-8 mg). Foram aleatorizados 5168 doentes para o braço da

atorvastatina (2584 doentes utilizaram amlodipina e 2584 utilizaram atenolol) e 5137 doentes para o braço do placebo (2554 doentes utilizaram amlodipina e 2583 utilizaram atenolol).

A combinação da amlodipina com a atorvastatina mostrou uma redução significativa do risco no parâmetro de avaliação primário composto (doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não fatal):

53% (IC95% [31% –68%],  $p < 0,0001$ ) em comparação com amlodipina + placebo, 39% (IC95% [8% –59%],  $p < 0,016$ ) em comparação com atenolol + atorvastatina.

A pressão arterial diminuiu significativamente com as duas terapêuticas anti-hipertensoras e, a diminuição da pressão arterial foi mais significativa com a terapêutica baseada na amlodipina acrescida de atorvastatina que com a terapêutica baseada no atenolol acrescida de atorvastatina (- 26,5/-15,6 mmHg versus -24,7/-13,6 mmHg, respetivamente). Os valores de  $p$  das diferenças entre os dois grupos foram 0,0036 (para a pressão arterial sistólica) e  $< 0,0001$  (para a pressão arterial diastólica).

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT):

Realizou-se um estudo aleatorizado, duplamente cego, denominado Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), com o objetivo de comparar os efeitos da amlodipina ou lisinopril com os da clortalidona, como as opções terapêuticas de primeira linha em doentes com hipertensão ligeira a moderada.

Foi randomizado um total de 33 357 doentes hipertensos, com idade igual ou superior a 55 anos, que foram seguidos durante um período médio de 4,9 anos. Os doentes apresentavam, pelo menos, um fator de risco adicional para doença coronária, incluindo: enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral prévios ( $> 6$  meses antes do recrutamento) ou outra doença cardiovascular aterosclerótica documentada (no total 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), C-HDL  $< 35$  mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular esquerda diagnosticada por eletrocardiograma ou ecocardiografia (20,9%), hábitos tabágicos correntes (21,9%).

O parâmetro de avaliação primário consistiu num combinado de doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não-fatal. No grupo da amlodipina, 11,3% dos doentes atingiu o parâmetro de avaliação primário versus 11,5% no grupo da clortalidona (RR 0,98 IC 95% [0,90 –1,07],  $p = 0,65$ ).

Entre os parâmetros de avaliação secundários:

as taxas de mortalidade por todas as causas foram de 17,3% no grupo da clortalidona e de 16,8% no grupo da amlodipina (RR 0,96, IC95% [0,89–1,02],  $p = 0,20$ , amlodipina versus clortalidona).

a incidência de insuficiência cardíaca (componente de um parâmetro cardiovascular combinado) foi significativamente superior no grupo da amlodipina comparada com a do grupo da clortalidona (10,2% versus 7,7%, RR 1,38, IC 95% [1,25–1,52],  $p < 0,001$ ).

O ensaio não demonstrou a superioridade de qualquer um dos fármacos em relação ao parâmetro de avaliação primário; uma análise dos resultados feita a posteriori



demonstrou que a amlodipina reduz o parâmetro de avaliação primário de doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não fatal, e o parâmetro de avaliação secundário de mortalidade por todas as causas, num grau semelhante à clortalidona.

No estudo Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), foi avaliado o efeito de atorvastatina 80 mg por dia ou de placebo, em 4731 doentes com história de acidente vascular cerebral ou acidente isquêmico transitório nos últimos seis meses e sem antecedentes de doença coronária. Os doentes eram 60% do sexo masculino, tinham entre 21- 92 anos (idade média: 63 anos) e um nível basal médio de LDL de 133 mg/dl (3.4 mmol/l). Os níveis médios de C-LDL foram de 73 mg/dl (1.9 mmol/l) durante o tratamento com atorvastatina e de 129 mg/dl (3.3 mmol/l) durante o tratamento com placebo. O período de seguimento mediano foi de 4,9 anos.

A atorvastatina 80 mg reduziu o risco do parâmetro de avaliação primário (acidente vascular cerebral fatal ou não fatal) em 15% (HR 0,85; 95% IC, 0,72-1,00;  $p=0,05$  ou 0,84; 95% IC, 0,71-0,99;  $p=0,03$  após ajuste aos fatores basais) em comparação com o placebo. A mortalidade total (por todas as causas) foi de 9.1% (216/2365) para a atorvastatina e 8.9% (211/2366) para o placebo.

Numa análise post-hoc, a atorvastatina 80 mg reduziu a incidência de acidente vascular cerebral isquêmico (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%,  $p=0.01$ ) e aumentou a incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%,  $p=0.02$ ) em comparação com o placebo.

Para os doentes que participaram no estudo, com antecedentes de acidente vascular cerebral hemorrágico (7/45 para a atorvastatina vs. 2/48 para o placebo; HR 4,06; 95% IC, 0,84- 19,57), o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico foi aumentado, e o risco de acidente vascular cerebral isquêmico foi similar entre os dois grupos (3/45 para a atorvastatina vs. 2/48 para o placebo; HR 1,64; 95% IC, 0,27-9,82).

Para os doentes que participaram no estudo, com antecedentes de enfarte lacunar (20/708 para a atorvastatina vs. 4/701 para o placebo; HR 4,99; 95% IC, 1,71-14,61), o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico foi aumentado, no entanto, para estes doentes, o risco de acidente vascular cerebral isquêmico foi também reduzido (79/708 para a atorvastatina vs. 102/701 para o placebo; HR 0,76; 95% IC, 0,57-1,02). É possível que nos doentes a tomar atorvastatina 80 mg/dia com antecedentes de enfarte lacunar o risco total de ocorrência de acidente vascular cerebral esteja aumentado.

A mortalidade total (por todas as causas) foi de 15,6% (7/45) para a atorvastatina e de 10,4% (5/48) no subgrupo de doentes com antecedentes de acidente vascular cerebral hemorrágico. A mortalidade total (por todas as causas) foi de 10,9% (77/708) para a atorvastatina e de 9,1% (64/701) no subgrupo de doentes com antecedentes de enfarte lacunar.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Dados sobre a combinação fixa de amlodipina e atorvastatina

Após administração por via oral, observam-se dois picos distintos das concentrações plasmáticas. O primeiro, que ocorre no prazo de 1 a 2 horas após a administração, é

atribuído à atorvastatina, o segundo, que ocorre num período de 6 a 12 horas após a dose, é atribuído à amlodipina. A velocidade e a extensão da absorção (biodisponibilidade) da amlodipina e atorvastatina existentes na combinação fixa de amlodipina e atorvastatina não são significativamente diferentes da biodisponibilidade da amlodipina e atorvastatina administradas em simultâneo em comprimidos individuais.

A biodisponibilidade da amlodipina existente na combinação fixa de amlodipina e atorvastatina não foi afetada pela ingestão de alimentos. Apesar dos alimentos diminuírem a velocidade e a extensão da absorção da atorvastatina da combinação fixa de amlodipina e atorvastatina em, aproximadamente, 32% e 11%, respetivamente, conforme avaliada pela C<sub>max</sub> e AUC, foram observadas reduções semelhantes das concentrações plasmáticas após as refeições, sem qualquer redução no efeito sobre o colesterol LDL (ver abaixo).

#### Dados sobre a amlodipina

##### Absorção

Após a administração por via oral de doses terapêuticas de amlodipina isoladamente, a absorção conduz a picos de concentrações plasmáticas entre 6 e 12 horas após a administração. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 80%. O volume de distribuição é de, aproximadamente, 21 l/kg. A biodisponibilidade da amlodipina não se altera com a presença de alimentos.

##### Distribuição

Foi demonstrado em estudos realizados in vitro com a amlodipina que, cerca de, 97,5% do fármaco em circulação está ligado a proteínas plasmáticas em doentes hipertensos.

##### Biotransformação

A amlodipina é convertida, em larga escala (cerca de 90%), em metabolitos inativos através de metabolismo hepático.

##### Eliminação

A eliminação plasmática da amlodipina é bifásica com uma semivida de eliminação terminal de cerca de 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são atingidos após 7 a 8 dias de administrações consecutivas. Dez por cento da amlodipina e 60% dos seus metabolitos são excretados pela urina.

#### Dados sobre a atorvastatina

##### Absorção

A atorvastatina é rapidamente absorvida e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem no prazo de 1 a 2 horas. O grau de absorção aumenta proporcionalmente com a dose de atorvastatina. A biodisponibilidade absoluta da atorvastatina (fármaco inalterado) é de, aproximadamente, 12% e a disponibilidade sistémica da atividade inibidora da HMG-CoA redutase é, de cerca, de 30%. A reduzida disponibilidade sistémica é atribuída à depuração pré-sistémica efetuada na mucosa gastrointestinal e/ou ao metabolismo hepático de primeira passagem. Apesar dos alimentos diminuírem a velocidade e o grau de absorção do fármaco em, aproximadamente, 25% e 9%, respetivamente, conforme avaliado pela C<sub>max</sub> e AUC, a redução de C-LDL é semelhante quer a atorvastatina seja administrada com ou sem alimentos. As concentrações plasmáticas de atorvastatina são inferiores (aproximadamente, 30%

para a C<sub>max</sub> e AUC) após uma administração noturna, comparativamente a uma administração matinal. Contudo, a redução do C-LDL é idêntica independentemente da hora do dia em que o fármaco é administrado.

#### Distribuição

O volume de distribuição médio de atorvastatina é de, aproximadamente, 381 litros. A atorvastatina apresenta uma ligação <sup>3</sup>95% às proteínas plasmáticas.□

#### Biotransformação

A atorvastatina é extensamente metabolizada nos derivados orto- e parahidroxilados e em vários produtos de beta-oxidação. A inibição in vitro da HMG-CoA redutase pelos metabolitos orto- e para-hidroxilados é equivalente à da atorvastatina. Aproximadamente 70% da atividade inibitória em circulação da HMG-CoA redutase é atribuída aos metabolitos ativos da atorvastatina.

#### Eliminação

A atorvastatina e os seus metabolitos são excretados principalmente na bÍlis após metabolismo hepático e/ou extra-hepático. Contudo, o fármaco não parece estar sujeito a uma recirculação entero-hepática significativa. Em seres humanos, a semivida de eliminação plasmática média da atorvastatina é de, aproximadamente, 14 horas, mas a semivida da atividade inibidora da HMG-CoA redutase é de 20 a 30 h devido à contribuição dos metabolitos ativos. Após administração por via oral, menos de 2% da dose de atorvastatina é recuperada na urina.

A atorvastatina é um substrato dos transportadores hepáticos, do polipeptÍdeo de transporte do anião orgânico 1B1 (OATP1B1) e do transportador 1B3 (OATP1B3). Os metabolitos da atorvastatina são substratos do OATP1B1. A atorvastatina também é identificada como um substrato dos transportadores de efluxo da P-glicoproteÍna (P-gp) e da proteÍna resistente ao cancro da mama (BCRP), o que pode limitar a absorção intestinal e a eliminação biliar da atorvastatina.

#### Dados sobre a amlodipina e a atorvastatina em populações especiais

**Idosos:** O tempo para atingir o pico da concentração plasmática de amlodipina é idêntico em idosos e indivíduos mais novos. Em doentes idosos, a depuração da amlodipina tende a diminuir com os consequentes aumentos na AUC e na semivida de eliminação. Os aumentos na AUC e na semivida de eliminação em doentes com insuficiência cardíaca congestiva foram os esperados para o grupo etário estudado.

As concentrações plasmáticas de atorvastatina são superiores (aproximadamente, 40% para a C<sub>max</sub> e 30% para a AUC) em idosos saudáveis (idade <sup>3</sup> 65 anos) do que em jovens adultos. Os dados clÍnicos sugerem um maior grau de diminuição das LDL com qualquer dose de atorvastatina em idosos, comparativamente a adultos jovens (ver secção 4.4).

**Género:** As concentrações de atorvastatina nas mulheres diferem (aproximadamente, 20% superiores para a C<sub>max</sub> e 10% inferiores para a AUC) das concentrações nos homens. Estas diferenças não apresentaram significado clÍnico, não havendo diferenças clinicamente significativas nos efeitos lipÍdicos entre homens e mulheres.

**Insuficiência renal:** A farmacocinética da amlodipina não é influenciada de forma significativa pela diminuição da função renal. A amlodipina não é dializável. Assim, os doentes com insuficiência renal podem receber a dose inicial habitual de amlodipina.

Em estudos realizados com a atorvastatina, não houve qualquer influência da insuficiência renal nas concentrações plasmáticas ou na redução de C-LDL do fármaco não sendo, por isso, necessário o ajuste da sua dose em doentes com disfunção renal.

**Insuficiência hepática:** Os doentes com insuficiência hepática apresentam uma diminuição da depuração de amlodipina com o aumento consequente da AUC de, aproximadamente, 40-60%. A resposta terapêutica à atorvastatina em doentes com disfunção hepática moderada a grave não foi afetada, embora a exposição ao fármaco tenha aumentado bastante. As concentrações plasmáticas de atorvastatina aumentaram acentuadamente (aproximadamente, 16 vezes na Cmax e 11 vezes na AUC) em doentes com hepatopatia alcoólica crónica (Childs-Pugh B).

**Polimorfismo do SLCO1B1:** A captação hepática de todos os inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo a atorvastatina, envolve o transportador OATP1B1. Em doentes com polimorfismo do SLCO1B1, existe um risco acrescido de exposição à atorvastatina, que pode levar a um aumento do risco de rabdomiólise (ver secção 4.4). O polimorfismo no gene que codifica o OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) está associado a um aumento de exposição (AUC) à atorvastatina 2,4 vezes superior ao dos indivíduos sem esta variante do genótipo (c.521TT). Uma insuficiente captação hepática da atorvastatina devida à deficiência genética também é possível nestes doentes. São desconhecidas as possíveis consequências sobre a eficácia.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos pré-clínicos com a associação fixa de amlodipina e atorvastatina. Os dados pré-clínicos relativos à amlodipina não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou potencial carcinogénico. Nos estudos de toxicologia reprodutiva com amlodipina em ratos, observou-se um aumento da duração do parto e uma mortalidade perinatal superior.

A atorvastatina não foi genotóxica (in vitro e in vivo) nem carcinogénica em ratos. Num estudo de 2 anos realizado em ratinhos, a incidência de adenoma hepatocelular em machos e de carcinoma hepatocelular em fêmeas aumentou com a dose máxima utilizada, para a qual a exposição sistémica foi de 6 a 11 vezes superior à dose humana mais elevada baseada na AUC (0-24). Existe evidência, obtida através de estudos animais, que os inibidores da HMG-CoA redutase podem influenciar o desenvolvimento de embriões e fetos. O desenvolvimento das crias de ratos sofreu atrasos e a sobrevivência pós-natal diminuiu com a exposição das progenitoras a atorvastatina em doses superiores a 20 mg/kg/dia (a exposição sistémica clínica). A concentração de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos no leite do rato foi, aproximadamente, igual à concentração plasmática das progenitoras. A atorvastatina não exerceu efeito na fertilidade masculina ou feminina em doses até 175 e 225 mg/kg/dia, respetivamente, e não foi teratogénica.

#### Toxicologia reprodutiva

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em

doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, com base nas mg/kg.

#### Compromisso da fertilidade

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes\* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m<sup>2</sup>). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátides maduros e células de Sertoli.

#### Carcinogénese, mutagénese

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta, durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à, e para os ratos a duplicar\*, dose máxima recomendada de 10 mg com base nas mg/m<sup>2</sup>) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

Estudos de mutagénese não demonstraram efeitos relacionados com o medicamento tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

\* baseado num peso de doente de 50 kg.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido  
polissorbato 80  
carbonato de cálcio  
croscarmelose sódica  
hidroxipropilcelulose  
celulose microcristalina  
amido de milho pré-gelificado  
estearato de magnésio  
sílica coloidal anidra

Revestimento para 5 mg + 10 mg  
hipromelose 6 cps  
dióxido de titânio (E171)  
talco  
propilenoglicol (E1520)

Revestimento para 10 mg + 10 mg  
álcool polivinílico  
dióxido de titânio (E171)  
macrogol 3000  
talco  
laca de alumínio de indigotina (E132)

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

2 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister (OPA/Alu/PCV//folha de alumínio): caixas de 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 e 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Krka, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo Mesto  
Eslovénia

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5611017 – 10 comprimidos revestidos por película, 5 mg + 10 mg, blister OPA/Alu/PCV//folha de alumínio

N.º de registo: 5611025 – 20 comprimidos revestidos por película, 5 mg + 10 mg, blister OPA/Alu/PCV//folha de alumínio

N.º de registo: 5718838 – 28 comprimidos revestidos por película, 5 mg + 10 mg, blister OPA/Alu/PCV//folha de alumínio

N.º de registo: 5611033 – 30 comprimidos revestidos por película, 5 mg + 10 mg, blister OPA/Alu/PCV//folha de alumínio

N.º de registo: 5611041 – 60 comprimidos revestidos por película, 5 mg + 10 mg, blister OPA/Alu/PCV//folha de alumínio

N.º de registo: 5589064 – 10 comprimidos revestidos por película, 10 mg + 10 mg, blister OPA/Alu/PCV//folha de alumínio

N.º de registo: 5589072 – 20 comprimidos revestidos por película, 10 mg + 10 mg, blister OPA/Alu/PCV//folha de alumínio

N.º de registo: 5589106 – 30 comprimidos revestidos por película, 10 mg + 10 mg,  
blister OPA/Alu/PCV//folha de alumínio

N.º de registo: 5589114 – 60 comprimidos revestidos por película, 10 mg + 10 mg,  
blister OPA/Alu/PCV//folha de alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE  
INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de junho de 2014.

Data da última renovação: 28 de junho de 2019.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO