



1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

NORVASTOR® 5/10 mg

NORVASTOR® 5/20 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingredientes Activos: Amlodipino besilato, atorvastatina cálcica

Las tabletas recubiertas para administración oral contienen amlodipino besilato y atorvastatina cálcica equivalentes a potencias de dosificación de amlodipino/atorvastatina, 5 mg/10 mg y 5 mg/20 mg, respectivamente.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

El producto combinado amlodipino/atorvastatina (denominado en lo sucesivo en este documento “amlodipino/atorvastatina”) está indicado para las siguientes poblaciones de pacientes:

1. Pacientes con aumento del riesgo cardiovascular a causa de la presencia de los dos factores de riesgo modificables hipertensión y dislipidemia; y/o
2. Pacientes con aumento del riesgo cardiovascular debido a la presencia de Enfermedad Coronaria (EC) sintomática expresada como angina con el factor de riesgo modificable adicional de dislipidemia; y/o
3. Prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes hipertensos (ver más adelante – *Prevención de las complicaciones cardiovasculares*).

En estos pacientes que tienen múltiples factores de riesgo cardiovascular, la combinación amlodipino/atorvastatina está indicada para:

Hipertensión

El componente de amlodipino está indicado para el tratamiento de primera línea de la hipertensión y se puede usar como agente único para controlar la presión arterial (PA) en la mayoría de los pacientes. Los pacientes que no se controlan adecuadamente con un único agente antihipertensivo (diferente del amlodipino) se pueden beneficiar de la adición del componente de amlodipino de amlodipino/atorvastatina, de la misma forma que se beneficiarían de la adición de amlodipino solo.

El componente de amlodipino también está indicado para reducir el riesgo de la EC mortal y el Infarto de Miocardio (MI, por sus siglas en inglés) no mortal y para reducir el riesgo de derrame cerebral.

Enfermedad coronaria

El componente de amlodipino está indicado para reducir el riesgo de los procedimientos de revascularización coronaria y la necesidad de hospitalización a causa de angina en pacientes con enfermedad arterial coronaria (CAD, por sus siglas en inglés).

Angina crónica estable

El componente de amlodipino está indicado para el tratamiento de primera línea de la isquemia miocárdica, ya sea debida a obstrucción fija (angina estable) y/o vasoespasmo/vasoconstricción (angina de Prinzmetal o variante) de la vasculatura coronaria. Amlodipino/atorvastatina se puede usar cuando el cuadro clínico sugiera un posible componente de vasoespasmo/vasoconstricción, pero en donde no se ha confirmado el vasoespasmo/vasoconstricción. Amlodipino/atorvastatina se puede usar solo o en combinación con otros medicamentos antianginosos en pacientes con angina refractaria a nitratos y/o dosis adecuadas de betabloqueadores.

Dislipidemia

El componente de atorvastatina está indicado como adjunto de la dieta para el tratamiento de la elevación del colesterol total (C-total) el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL, por sus siglas en inglés) la apolipoproteína B (apo B) y los triglicéridos (TG) y para aumentar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia heterocigota familiar y no familiar), hiperlipidemia combinada (mixta) (*Fredrickson* Tipos IIa y IIb), elevación de los niveles séricos de triglicéridos (*Fredrickson* Tipo IV) y en pacientes con disbetalipoproteinemia (*Fredrickson* Tipo III) que no responden adecuadamente a la dieta.

El componente de atorvastatina también está indicado para la reducción del C-total y C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) homocigota.

Prevención de las complicaciones cardiovasculares

En pacientes que no tienen enfermedad cardiovascular clínicamente evidente (CVD, por sus siglas en inglés) con o sin dislipidemia, pero con múltiples factores de riesgo de EC como tabaquismo, hipertensión, diabetes, nivel bajo de C-HDL o antecedentes familiares de EC precoz, la atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de EC mortal e IM no mortal,
- Reducir el riesgo de derrame cerebral,
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina de pecho.

En pacientes con EC clínicamente evidente, la atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de IM no mortal,
- Reducir el riesgo de derrame cerebral mortal y no mortal,
- Reducir el riesgo de los procedimientos de revascularización,
- Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC),
- Reducir el riesgo de angina.

Niños (10-17 años de edad)

La atorvastatina está indicada como adjunto de la dieta para reducir los niveles de C-total, C-LDL y apo B en niños varones y en niñas después de la menarquia, de 10 a 17 años de edad, con HF heterocigota si después de un intento adecuado de terapia con dieta están presentes los siguientes hallazgos:

- a. El C-LDL permanece ≥ 190 mg/dL o
- b. El C-LDL permanece ≥ 160 mg/dL y:
 - Existen antecedentes familiares positivos de CVD prematura o
 - Dos o más factores de riesgo de CVD están presentes en el niño

4.2. Posología y método de administración

Consideraciones generales

Amlodipino/atorvastatina es un producto combinado que tiene como blanco afecciones cardiovasculares concomitantes, hipertensión/angina y dislipidemia.

El intervalo de dosificación de amlodipino/atorvastatina es de 5 mg/10 mg hasta una dosis máxima de 10 mg/80 mg una vez al día. La dosis de inicio y la dosis de mantenimiento se deben individualizar con base tanto en la eficacia como en tolerancia de cada componente individual en el tratamiento de hipertensión/angina y dislipidemia. Se deben consultar las pautas actuales de tratamiento a fin de establecer las metas de tratamiento para los pacientes con base en sus características iniciales. Las dosis se pueden tomar a cualquier hora del día con o sin comida.

Como componente de la intervención de múltiples factores de riesgo, amlodipino/atorvastatina se deberá usar además de las medidas no farmacológicas, incluidas dieta adecuada, ejercicio y reducción del peso en pacientes obesos, cesación del tabaquismo y tratamiento de problemas médicos subyacentes, cuando la respuesta a estas medidas haya sido inadecuada.

Luego de la iniciación y/o la graduación de la dosis de amlodipino/atorvastatina se deberán analizar los niveles de los lípidos y medir la PA dentro de las siguientes 2 a 4 semanas y ajustar la dosificación de los componentes de amlodipino y atorvastatina de conformidad. La graduación de la dosis para la respuesta de la PA puede proceder más rápidamente si está clínicamente justificado.

Terapia inicial

Se puede usar amlodipino/atorvastatina para iniciar el tratamiento en pacientes con hiperlipidemia y ya sea hipertensión o angina. La dosis inicial recomendada de amlodipino/atorvastatina deberá basarse en la combinación adecuada de las recomendaciones para los componentes de amlodipino y atorvastatina considerados por separado. La dosis máxima del componente de amlodipino de amlodipino/atorvastatina es de 10 mg una vez al día. La dosis máxima del componente de atorvastatina de amlodipino/atorvastatina es de 80 mg una vez al día.

Terapia de reemplazo

Amlodipino/atorvastatina se puede reemplazar por sus componentes graduados de forma individual. Los pacientes pueden recibir la dosis equivalente de amlodipino/atorvastatina o una dosis de amlodipino/atorvastatina con cantidades mayores de amlodipino, atorvastatina o ambos en busca de efectos antianginosos, hipotensores o hipolipemiantes adicionales.

Amlodipino/atorvastatina se puede usar para dar terapia adicional a pacientes que ya toman alguno de sus componentes. Como terapia inicial para una indicación y continuación del tratamiento de la otra, la dosis inicial recomendada de amlodipino/atorvastatina se deberá seleccionar con base en la continuación del componente que se viene usando previamente y con la dosis de comienzo recomendada para el componente que se está añadiendo.

Medicamentos concomitantes (consulte también la Sección 4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción)

El componente amlodipino de amlodipino/atorvastatina se ha administrado sin problema conjuntamente con diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés), nitratos de acción prolongada y con nitroglicerina sublingual. Amlodipino/atorvastatina también se ha administrado sin problema con los medicamentos que se acaban de mencionar.

El componente de atorvastatina de amlodipino/atorvastatina se puede usar en combinación con una resina fijadora de ácidos biliares buscando un efecto hipolipemiante aditivo. En general debe evitarse la combinación de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa y fibratos (consulte la **Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso y sección 4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).

Poblaciones especiales y consideraciones especiales para la dosificación

Enfermedad coronaria (Estudios con amlodipino)

El intervalo recomendado de dosificación en pacientes con CAD, es de 5 mg a 10 mg amlodipino una vez al día. En los estudios clínicos la mayoría de los pacientes requirió 10 mg una vez al día (consulte la **Sección 5.1. Propiedades farmacodinámicas - Farmacodinamia del amlodipino/Atorvastatina – Uso en pacientes con Enfermedad coronaria**).

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta) (estudios con atorvastatina)

La mayoría de pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. La respuesta terapéutica se hace evidente al cabo de 2 semanas y la respuesta máxima se suele alcanzar a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante la terapia crónica.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (estudios con atorvastatina)

En un estudio de uso pasivo con pacientes con FH homocigota, la mayoría de los pacientes respondió a 80 mg de atorvastatina con una reducción mayor del 15% en el C-LDL (18%-45%).

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

Amlodipino/atorvastatina no se debe usar en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. (Consulte la **Sección 4.3. Contraindicaciones** y la **Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

Uso en pacientes con deterioro de la función renal

No es necesario hacer ajustes de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal (**consulte la Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

Uso en ancianos

No es necesario hacer ajustes de la dosis en pacientes ancianos.

Uso en Niños

No se han realizado estudios para determinar la seguridad o la eficacia de amlodipino/atorvastatina (producto combinado) en poblaciones pediátricas. Sin embargo, se han llevado a cabo estudios en niños con amlodipino solo y atorvastatina sola (ver más adelante).

Estudios con amlodipino:

La dosis antihipertensiva oral recomendada en niños con edades de 6-17 años es de 2,5 mg a 5 mg una vez al día. En niños no se han investigado dosis por encima de 5 mg al día (consulte la **Sección 5.1. Propiedades farmacodinámicas** y la **Sección 5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Se desconoce el efecto del amlodipino sobre la PA en pacientes menores de 6 años de edad.

Estudios con atorvastatina:

Uso en Pacientes Pediátricos con Dislipidemias Graves

Para los pacientes de 10 años de edad y mayores, la dosis inicial recomendada en esta población es de 10 mg de atorvastatina al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg diarios de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con la meta recomendada de la terapia (consulte

la **Sección 4.1. Indicaciones terapéuticas** y la **Sección 5.1. Propiedades farmacodinámicas**). Se deben hacer los ajustes a intervalos de 4 semanas o más.

La experiencia en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad se deriva de estudios abiertos (consulte la sección **4.8. Efectos indeseables**, la sección **5.1. Propiedades farmacodinámicas** y la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales**).

Uso en combinación con otros compuestos medicinales

Estudios con atorvastatina:

En los casos en los cuales se necesita la administración conjunta de atorvastatina con ciclosporina, telaprevir, la combinación tipranavir/ritonavir o glecaprevir/pibrentasvir, la dosis de atorvastatina no debe exceder los 10 mg.

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que estén tomando letermovir coadministrado con ciclosporina.

También se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas que resultan en un aumento de la concentración sistémica de atorvastatina con otros inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir y nelfinavir), inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir), claritromicina, itraconazol, and letermovir. Se debe tener cuidado al recetar conjuntamente atorvastatina; se recomienda hacer una evaluación clínica adecuada para asegurarse de emplear la dosis más baja necesaria de atorvastatina (ver la Sección **4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso – Efectos musculoesqueléticos** y la Sección **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).

4.3. Contraindicaciones

Amlodipino/atorvastatina está contraindicada en pacientes que:

1. Tienen hipersensibilidad conocida a dihidropiridinas*, amlodipino, atorvastatina o cualquier componente de este medicamento,
2. Tienen enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas >3 x el límite superior normal (LSN),
3. Están embarazadas, en período de lactancia o con posibilidades de concebir que no estén usando medidas anticonceptivas adecuadas. Amlodipino/atorvastatina se debe administrar a mujeres en edad reproductiva solamente cuando dichas pacientes tengan muy pocas probabilidades de concebir y se les haya informado de los riesgos potenciales para el feto.

* El amlodipino es una dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio.

4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso

Uso en pacientes con Insuficiencia cardíaca

En un estudio a largo plazo controlado con placebo (PRAISE-2) de pacientes tratados con amlodipino con insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la New York Heart Association (NYHA) de etiología no isquémica, el uso del amlodipino se asoció con un aumento de los informes de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la tasa de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo (consulte la Sección **5.1. Propiedades farmacodinámicas**).

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática (Consulte también la Sección **4.3. Contraindicaciones**).

Efectos hepáticos

Igual que sucede con otros agentes hipolipemiantes de la clase de los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, se ha informado de elevaciones moderadas ($>3 \times$ LSN) de las transaminasas séricas luego de la terapia con atorvastatina. La función hepática se monitoreó durante la fase previa al mercadeo así como en estudios clínicos posteriores al mercadeo con atorvastatina administrada en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

Los aumentos persistentes de las transaminasas séricas ($>3 \times$ LSN en dos o más ocasiones) se presentaron en 0,7% de los pacientes que recibieron atorvastatina en estos ensayos clínicos. La incidencia de estas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3% para 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg respectivamente. Los incrementos generalmente no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando la dosificación de atorvastatina se redujo o el tratamiento medicamentoso se interrumpió o terminó, los niveles de transaminasas regresaron a los niveles previos al tratamiento. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con una dosis reducida de atorvastatina sin secuelas.

Las pruebas de función hepática se deben llevar a cabo antes de la iniciación del tratamiento y periódicamente en lo sucesivo. A los pacientes que presentan signos o síntomas sugestivos de lesión hepática se les deben hacer pruebas de función hepática. Los pacientes que presentan un aumento de los niveles de las transaminasas deben ser vigilados hasta cuando las anomalías se resuelvan. En caso de que persista el aumento de alanina transaminasa (ALT) o aspartato transaminasa (AST) por encima de $>3 \times$ LSN, se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción de amlodipino/atorvastatina. La atorvastatina puede causar una elevación de las transaminasas (consulte la **Sección 4.8. Efectos indeseables**).

Amlodipino/atorvastatina se deberá usar con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de amlodipino/atorvastatina (consulte la Sección **4.3. Contraindicaciones**).

Efectos en el músculo esquelético

Se ha informado de mialgia en pacientes tratados con atorvastatina (consulte la Sección **4.8. Efectos indeseables**). La miopatía, que se define como dolores musculares o debilidad muscular en conjunto con aumentos de los valores de la fosfoquinasa de creatina (CPK, por sus siglas en inglés) $>10 \times$ LSN, deberá ser considerada en cualquier paciente que presenta mialgias difusas, dolor o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la CPK. Se deberá avisar a los pacientes que informen con prontitud si presentan dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicada, sobre todo si se acompañan de malestar general o fiebre. La terapia con amlodipino/atorvastatina deberá ser suspendida si se diagnostican o sospechan elevaciones marcadas de los niveles de CPK o miopatía. El riesgo de miopatía aumenta con la administración concurrente de medicamentos que aumentan la concentración sistémica de atorvastatina (ver sección **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción** y la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**). Muchos de estos medicamentos inhiben el metabolismo del citocromo P450 3A4 y/o el transporte de los medicamentos. CYP 3A4 es la principal isoenzima hepática que se sabe que está involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideran dar terapia combinada con atorvastatina y derivados del ácido fibríco, eritromicina, medicamentos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa de VIH/VHC, inhibidores de la NS5A/NS5B del VHC, letermovir, o dosis de niacina modificadoras de los lípidos deben ponderar con cuidado los posibles riesgos y beneficios y deben monitorear estrechamente los signos y síntomas de dolor, sensibilidad o debilidad musculares, sobre todo durante los primeros meses de la terapia y durante los períodos de graduación ascendente de la dosificación de cualquiera de los medicamentos. En consecuencia, también se deberán considerar las dosis más bajas de inicio y de mantenimiento del componente de atorvastatina cuando se toma al mismo tiempo con los medicamentos antes mencionados (ver sección **4.2. Posología y método de administración**). No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto, se aconseja la suspensión transitoria de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico (consulte la Sección **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**). Se pueden considerar las determinaciones

periódicas de la CPK en esas situaciones, pero nada asegura que dicha vigilancia prevenga la aparición de la miopatía grave. La combinación amlodipino/atorvastatina puede causar una elevación de la CPK a causa del componente de atorvastatina (consulte la Sección **4.8. Efectos indeseables**).

Ha habido informes muy raros de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas (ver sección **4.8. Efectos indeseables**). La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y creatina cinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas, anticuerpos anti-HMG CoA reductasa positivos y mejoría con agentes inmunosupresores.

Igual que sucede con otros medicamentos en la clase de los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, se ha informado de unos pocos casos de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. Los antecedentes de deterioro de la función renal pueden constituir un factor de riesgo para el desarrollo de la rabdomiólisis. Esos pacientes ameritan una vigilancia más estrecha de los efectos sobre el músculo esquelético. La terapia con amlodipino/atorvastatina se debe suspender o interrumpir transitoriamente en cualquier paciente que presente una afección aguda seria sugestiva de miopatía o que tenga un factor de riesgo que lo predisponga a la aparición de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis, (p.ej., infección aguda grave, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos graves y cuadro convulsivo no controlado). El control de la hipertensión se puede continuar con la dosis adecuada de amlodipino.

Derrame Cerebral

Un análisis post-hoc de un estudio clínico realizado con 4.731 pacientes sin EC que sufrieron derrame cerebral o ataque isquémico transitorio (AIT) dentro de los 6 meses anteriores y a quienes se les inició tratamiento con atorvastatina 80 mg, reveló una incidencia más alta de derrame cerebral hemorrágico en el grupo de atorvastatina 80 mg en comparación con el de placebo (55 con atorvastatina frente a 33 con placebo). Los pacientes con derrame cerebral hemorrágico al ingreso parecieron estar en más alto riesgo de derrame cerebral hemorrágico recurrente (7 con atorvastatina frente a 2 con placebo). Sin embargo, en pacientes tratados con atorvastatina 80 mg se presentaron menos derrames cerebrales de cualquier tipo (265 atorvastatina frente a 311 placebo) y menos eventos de EC (123 atorvastatina frente a 204 placebo) (Consulte la Sección **5.1. Propiedades farmacodinámicas – Derrame Cerebral recurrente**).

Función endocrina

Han sido reportados aumentos en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y de glucosa en suero en ayunas con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, como la atorvastatina. El riesgo de hiperglucemia, sin embargo, se ve compensado por la reducción del riesgo vascular con las estatinas.

4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Los datos de un estudio de interacción medicamento-medicamento con 10 mg de amlodipino y 80 mg de atorvastatina en sujetos sanos indican que la farmacocinética del amlodipino no se altera cuando los medicamentos se administran conjuntamente. El efecto de amlodipino sobre la farmacocinética de la atorvastatina no mostró efecto sobre la $C_{\text{máx}}$: 91% (intervalo de confianza [IC] del 90%: 80% - 103%), pero el ABC de la atorvastatina aumentó 18% (IC 90%: 109% - 127%) en presencia de amlodipino.

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con amlodipino/atorvastatina y otros medicamentos, pero sí se han hecho estudios usando los componentes individuales de amlodipino y atorvastatina, como se describe a continuación:

Interacciones con Amlodipino

El amlodipino se ha administrado de manera segura con diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Inhibidores CYP3A4

La coadministración de diltiazem con amlodipino 5 mg en una dosis de 180 mg diarios en adultos mayores hipertensos (69 a 87 años de edad) resultó en un aumento del 57% en la exposición sistémica de amlodipino. La co-administración de Eritromicina en voluntarios sanos (18 a 43 años de edad) no cambió significativamente la exposición sistémica de amlodipino (22% de aumento en el ABC). A pesar de la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta, las variaciones farmacocinéticas pueden ser más pronunciadas en los ancianos.

Inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipino en mayor medida que diltiazem. Amlodipino debe utilizarse con precaución conjuntamente con inhibidores de CYP3A4.

Claritromicina

La claritromicina es un inhibidor de CYP3A4. Existe un aumento del riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina con amlodipino. Se recomienda una estrecha observación de los pacientes cuando el amlodipino se co-administra con claritromicina.

Inductores CYP3A4

No hay datos disponibles relacionados al efecto de inductores de CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*) puede dar una menor concentración plasmática de amlodipino. Amlodipino debe utilizarse con precaución junto con inductores de CYP3A4.

Jugo de Toronja

La administración concomitante de 240 mL de jugo de toronja con una dosis oral única de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de amlodipino. El estudio no permitió el examen de los efectos del polimorfismo genético de las enzimas CYP3A4, que es la principal enzima responsable del metabolismo de amlodipino, por lo tanto, la administración de amlodipino con la toronja o jugo de toronja no es recomendado ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes resultando en aumento de los efectos reductores de la presión arterial.

Los datos *in vitro* de estudios con plasma humano indican que el amlodipino no tiene efecto sobre la unión a las proteínas de los medicamentos examinados (digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina).

En los estudios que se mencionan a continuación no hubo cambios significativos en la farmacocinética ya sea del amlodipino o de otro medicamento del estudio, cuando se administraron conjuntamente.

Estudios especiales: Efecto de otros agentes sobre el amlodipino

Cimetidina:

La administración conjunta de amlodipino con cimetidina no alteró la farmacocinética del amlodipino.

Aluminio/magnesio (antiácido):

La administración conjunta de un antiácido de aluminio/magnesio con una dosis única de amlodipino no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética del amlodipino.

Sildenafil:

Una dosis única de 100 mg de sildenafil en sujetos con hipertensión esencial no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos del amlodipino. Cuando se usaron amlodipino y sildenafil en combinación, cada agente por su parte ejerció su propio efecto hipotensor.

Estudios especiales: Efecto del amlodipino sobre otros agentes

Digoxina

La administración conjunta de amlodipino con digoxina no produjo cambios en los niveles séricos de digoxina o la depuración renal de la digoxina en voluntarios normales.

Etanol (alcohol)

Las dosis únicas y múltiples de 10 mg de amlodipino no tuvieron efecto significativo sobre la farmacocinética del etanol.

Warfarina

La administración conjunta de amlodipino con warfarina no produjo cambios en el tiempo de respuesta de protrombina a la warfarina.

Ciclosporina

No se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, con excepción de pacientes de trasplante renal. Varios estudios en pacientes de trasplante renal informan que la coadministración de amlodipino con ciclosporina afecta las concentraciones mínimas de ciclosporina desde ningún cambio hasta un aumento promedio del 40%. Debe considerarse el monitoreo de los niveles de ciclosporina en pacientes de trasplante renal que reciben amlodipino.

Tacrolimus

Existe un riesgo de aumento en los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se co-administra con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere un monitoreo de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de dosis de tacrolimus cuando resulte apropiado.

Inhibidores de la molécula diana de rapamicina en células de mamíferos (mTOR)

Los inhibidores de la mTOR, como el sirolimus, el temsirolimus y el everolimus, son sustratos de CYP3A. El amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de los inhibidores de la mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de la mTOR.

Interacciones medicamento/exámenes de laboratorio

Ninguna conocida.

Interacciones con atorvastatina

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, dosis de niacina modificadoras de los lípidos o inhibidores de transportadores/citocromo P450 3A4 (p.ej., eritromicina y antimicóticos azólicos). (Ver más adelante y también la Sección **4.2. Posología y método de administración: Uso en combinación con otros compuestos medicinales** y la Sección **4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso: Efectos en el músculo esquelético**).

Inhibidores del citocromo P450 3A4

La atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores de citocromo P450 3A4 puede conducir a aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El grado de interacción y la potenciación de los efectos dependen de la variabilidad del efecto sobre el citocromo P450 3A4.

Eritromicina/Claritromicina

La administración conjunta de atorvastatina y eritromicina (500 mg cuatro veces al día) o claritromicina (500 mg dos veces al día), inhibidores conocidos del citocromo P450 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina (consulte la Sección **4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso: Efectos sobre el músculo esquelético** y la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Inhibidores de la proteasa

La administración conjunta de atorvastatina e inhibidores de la proteasa, que son inhibidores conocidos del citocromo P450 3A4, se asoció con un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (consulte la Sección **5.2. Propiedades Farmacocinéticas**).

Clorhidrato de diltiazem

La administración conjunta de atorvastatina (40 mg) con diltiazem (240 mg) se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina (consulte la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Cimetidina

Se llevó a cabo un estudio de interacción de atorvastatina con cimetidina y no se observaron interacciones clínicamente significativas (consulte la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Itraconazol

La administración concomitante de atorvastatina (20 a 40 mg) e itraconazol (200 mg) se asoció con un aumento del ABC de la atorvastatina (consulte la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Zumo de toronja

Contiene uno o más componentes que inhiben el CYP 3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, sobre todo con el consumo excesivo de zumo de toronja (>1,2 litros al día) (consulte la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Inhibidores de Transportadores

Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos (ver sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

La administración concomitante de atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5,2 mg/kg/día generó un aumento de la exposición a atorvastatina (proporción del ABC: 8,7; ver sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**). La ciclosporina es un inhibidor del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), del OATP1B3, de la proteína 1 de resistencia a múltiples medicamentos (MDR1) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), así como del CYP3A4; por ende, aumenta la exposición a atorvastatina. No se deben administrar más de 10 mg de atorvastatina al día (ver sección **4.2. Posología y método de administración: Uso en combinación con otros compuestos medicinales**).

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores del OATP1B1, el OATP1B3, la MDR1 y la BCRP; por ende, aumentan la exposición a atorvastatina. No se deben administrar más de 10 mg de atorvastatina al día (ver sección **4.2. Posología y método de administración: Uso en combinación con otros compuestos medicinales**).

La administración concomitante de atorvastatina 20 mg y letermovir 480 mg al día produjo un aumento de la exposición a atorvastatina (relación del ABC: 3,29; ver sección **5.2. propiedades Farmacocinéticas**). Letermovir inhibe los transportadores de eflujo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 y el transportador hepático OATP1B1/1B3, por lo que aumenta la exposición a atorvastatina. No se deben administrar más de 20 mg de atorvastatina al día (ver sección **4.2. Posología y forma de administración: Uso en Combinación con Otros Medicamentos**).

La magnitud de las interacciones mediadas por CYP3A y OATP1B1/1B3 para los medicamentos administrados conjuntamente puede ser diferente cuando letermovir se administra conjuntamente con ciclosporina. No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que estén tomando letermovir coadministrado con ciclosporina.

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores del OATP1B1, el OATP1B3, la MDR1 y la BCRP; por ende, aumentan la exposición a atorvastatina. Se debe administrar con cuidado y en la dosis necesaria más baja (ver sección

4.2. Posología y método de administración: Uso en combinación con otros compuestos medicinales).

Inductores de citocromo P450 3A

La administración concomitante de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (p.ej., efavirenz, rifampicina) puede conducir a reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición de la captación del transportador OATP1B1 por el hepatocito), se recomienda la administración conjunta simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la demora de la administración de atorvastatina después de la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (consulte la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Antiácidos

La administración conjunta de atorvastatina con una suspensión oral de antiácido que contenía hidróxidos de magnesio y aluminio redujo las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (proporción del ABC: 0,66); sin embargo, la reducción del C-LDL no se alteró.

Antipirina

Dado que la atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no es de esperar que surjan interacciones con otros medicamentos que se metabolizan a través de las mismas isoenzimas de citocromo.

Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron más bajas (proporción de la concentración: 0,74) cuando se administró colestipol con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron más pronunciados cuando la atorvastatina y el colestipol se administraron conjuntamente que cuando cualquiera de los medicamentos se dio solo.

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado de equilibrio no se afectaron. Con todo, las concentraciones de digoxina aumentaron (proporción del ABC: 1,15) luego de la administración de digoxina con 80 mg de atorvastatina al día. Los pacientes que toman digoxina deben ser vigilados adecuadamente.

Azitromicina

La administración conjunta de atorvastatina (10 mg una vez al día) y azitromicina (500 mg una vez al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con un anticonceptivo oral que contenía noretindrona y etinilestradiol aumentó los valores del área bajo la curva de concentración frente al tiempo (ABC) de la noretindrona (proporción del ABC: 1,28) y el etinilestradiol (proporción del ABC: 1,19), respectivamente. Estos aumentos se deben tener en mente cuando se selecciona un anticonceptivo oral para una mujer que toma atorvastatina.

Warfarina

Se llevó a cabo un estudio de interacción de atorvastatina con warfarina y no se observaron interacciones clínicamente significativas.

Ácido fusídico

Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y ácido fusídico, existe un mayor riesgo de rabdomiólisis en pacientes que reciben una combinación de las estatinas, incluyendo atorvastatina y ácido fusídico. El mecanismo de esta interacción no se conoce. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico sistémico prolongado, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración conjunta de atorvastatina y ácido fusídico sólo debe considerarse caso a caso y bajo estrecha supervisión médica. El paciente debe ser informado de acudir inmediatamente al médico si experimentan algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

Colchicina

A pesar de que no se han realizado los estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, han sido reportados casos de miopatía cuando se administra atorvastatina conjuntamente con colchicina y se debe tener precaución cuando se prescriba atorvastatina con colchicina.

Otras terapias concomitantes

En los estudios clínicos la atorvastatina se usó al mismo tiempo con agentes antihipertensivos y terapia de reemplazo de estrógeno sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. No se han hecho estudios de interacción con agentes específicos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Amlodipino/atorvastatina está contraindicada en el embarazo debido al componente de atorvastatina. Las mujeres con posibilidades de concebir deberán usar medidas anticonceptivas adecuadas.

Amlodipino/atorvastatina se debe administrar a mujeres en edad reproductiva solamente cuando dichas pacientes tengan muy pocas probabilidades de concebir y se les haya informado sobre los riesgos potenciales para el feto.

Amlodipino/atorvastatina está contraindicada durante la lactancia debido al componente de atorvastatina. No se sabe si la atorvastatina se excreta por la leche humana. A causa del potencial de reacciones adversas en los bebés lactantes, las mujeres que toman amlodipino/atorvastatina no deben amamantar.

No se ha establecido la seguridad del amlodipino en el embarazo o la lactancia en los seres humanos. El amlodipino no demuestra toxicidad en estudios de reproducción animal diferente de un retraso del parto y la prolongación del trabajo de parto en ratas a un nivel de dosis de cincuenta veces la dosis máxima recomendada en los seres humanos. No hubo efecto sobre la fertilidad en ratas tratadas con amlodipino (consulte la Sección **5.3. Datos de seguridad preclínica**).

La experiencia en seres humanos indica que amlodipino se transfiere a la leche materna humana. La proporción de la mediana de la concentración de amlodipino de leche/plasma en 31 mujeres en período de lactancia con hipertensión inducida por el embarazo fue de 0,85 luego de la administración de amlodipino a una dosis inicial de 5 mg una vez al día, la que se ajustó según necesidad (dosis diaria media y dosis diaria ajustada según el peso corporal: 6 mg y 98,7 mcg/kg, respectivamente). La dosis diaria calculada de amlodipino en el lactante a través de la leche materna fue de 4,17 mcg/kg.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

Con base en la información disponible sobre amlodipino y atorvastatina, es poco probable que este medicamento afecte la capacidad del paciente de conducir vehículos u operar maquinarias.

4.8. Efectos indeseables

Se ha evaluado la seguridad de la terapia combinada de amlodipino y atorvastatina en 1092 pacientes en estudios doble-ciego controlados con placebo tratados por hipertensión y dislipidemia concomitantes. En los estudios clínicos no se han observado eventos adversos peculiares de la terapia combinada con amlodipino y atorvastatina. Los eventos adversos se han limitado a aquellos que fueron informados previamente con amlodipino y/o atorvastatina (ver las experiencias respectivas de eventos adversos más adelante).

En general, la terapia combinada con amlodipino y atorvastatina fue bien tolerada. En su mayor parte, los eventos adversos han sido leves o moderados. En los ensayos clínicos controlados, la discontinuación de la terapia debida a eventos adversos o anomalías de laboratorio se requirió en 5,1% de los pacientes tratados tanto con amlodipino como con atorvastatina en comparación con 4,0% de los pacientes que recibieron placebo.

La siguiente información se basa en estudios clínicos y experiencia posterior al mercadeo con amlodipino y atorvastatina.

Experiencia con amlodipino

El amlodipino es bien tolerado. En estudios clínicos controlados con placebo con pacientes con hipertensión o angina, los efectos secundarios que se observaron con mayor frecuencia fueron:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Dolor de cabeza, mareos, somnolencia
<i>Trastornos cardíacos</i>	Palpitaciones
<i>Trastornos vasculares</i>	Enrojecimiento
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Dolor abdominal, náuseas
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>	Edema, fatiga

En estos ensayos clínicos sin patrón de importancia clínica se han observado alteraciones de pruebas laboratorio relacionado con amlodipino.

Se incluyen efectos secundarios con menor frecuencia observados en la experiencia de comercialización con amlodipino:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos Indeseables
<i>Trastornos del sistema linfático y sangre</i>	Leucopenia, trombocitopenia
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>	Hiperglucemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Insomnio, estado de ánimo alterado
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Hipertonía, hipoestesia / parestesia, neuropatía periférica, síncope, disgeusia, temblores, trastorno extrapiramidal
<i>Trastornos oculares</i>	Discapacidad visual
<i>Trastornos auditivos y laberínticos</i>	Tinnitus
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipotensión, vasculitis

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos Indeseables
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Tos, disnea, rinitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Cambio en los hábitos intestinales, sequedad de boca, dispepsia (incluyendo gastritis), hiperplasia gingival, pancreatitis, vómitos
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Alopecia, hiperhidrosis, púrpura, decoloración de la piel, urticaria
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Polaquiuria, desorden de micción, nicturia
<i>Trastornos del aparato reproductor y mamas</i>	Ginecomastia, disfunción eréctil
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>	Astenia, malestar general, dolor
<i>Investigaciones</i>	Aumento de peso / disminución

Los eventos reportados en raras ocasiones fueron reacciones alérgicas incluyendo prurito, erupción, angioedema y eritema multiforme.

También se han reportado con poca frecuencia hepatitis, ictericia y elevación de las enzimas hepáticas (en su mayoría consistentes con colestasis). Se han reportado algunos casos lo suficientemente graves como para requerir hospitalización en asociación con el uso de amlodipino. En muchos casos, la asociación causal es incierta.

Al igual que con otros bloqueadores de los canales de calcio, los siguientes eventos adversos han sido raramente reportados y no se puede distinguir de la historia natural de la enfermedad subyacente: Infarto de miocardio, arritmia (incluyendo taquicardia ventricular, bradicardia y la fibrilación auricular) y dolor en el pecho.

Niños (edades 6-17 años)

El amlodipino es bien tolerado en niños. Los eventos adversos fueron similares a los observados en adultos. En un estudio con 268 niños, los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos Indeseables
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Dolor de cabeza, mareos
<i>Trastornos vasculares</i>	Vasodilatación
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Epistaxis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Dolor abdominal
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>	Astenia

La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados. Los eventos adversos graves (sobre todo el dolor de cabeza) se experimentó un 7,2% con amlodipino 2,5 mg, 4,5% con amlodipino 5 mg y 4,6% con placebo. La causa más común de interrupción del estudio fue la hipertensión arterial no controlada. No hubo interrupciones debido a las anomalías de laboratorio. No hubo ningún cambio significativo en la frecuencia cardíaca.

Experiencia con atorvastatina

La atorvastatina en general es bien tolerada. Las reacciones adversas por lo general han sido leves y transitorias. En la base de datos de los estudios clínicos de atorvastatina controlada con placebo en 16.066 (8755 con atorvastatina frente a 7311 con placebo) pacientes tratados durante una mediana de 53 semanas, 5,2% de los pacientes de atorvastatina suspendieron a causa de reacciones adversas en comparación con 4,0% de los pacientes de placebo.

Los efectos adversos más frecuentes (>1%) que se pueden asociar con la terapia con atorvastatina, que han sido informados en pacientes que participan en estudios clínicos controlados con placebo, incluyen:

Infecciones e infestaciones: Nasofaringitis

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Hiperglucemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Dolor faringo-laríngeo, epistaxis

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, dispepsia, náuseas, flatulencia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, mialgia, inflamación articular

Investigaciones: Pruebas de función hepática anormal, aumento de la fosfoquinasa de creatina en sangre aumentada

Otros Efectos adversos informados en estudios clínicos de atorvastatina controlados con placebo incluyen:

Trastornos psiquiátricos: Pesadillas

Trastornos oculares: Visión borrosa

Trastornos del oído y el laberinto: Tinnitus

Trastornos gastrointestinales: Malestar abdominal, eructos

Trastornos hepato biliares: Hepatitis, colestasis

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Fatiga muscular, dolor en el cuello

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración: Malestar general, pirexia

Investigaciones: Glóbulos blancos en orina positivo (leucocituria)

No todos los efectos arriba mencionados se han asociado de forma causal con la terapia con atorvastatina.

Niños

Los niños tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar al de los pacientes tratados con placebo. Las experiencias adversas más frecuentes observadas en los dos grupos, sin importar la valoración de causalidad, fueron las infecciones.

No se observó un efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la maduración sexual en un estudio de 3 años en niños de 6 años de edad y mayores con base en la evaluación de la maduración y el desarrollo general, la evaluación de la escala de Tanner y la determinación del peso y la estatura. El perfil de seguridad y tolerabilidad en niños fue similar al perfil de seguridad conocido de atorvastatina en adultos.

Experiencia de postcomercialización

En la experiencia posterior al mercadeo se ha informado de los siguientes efectos indeseables adicionales con atorvastatina:

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas (incluida la anafilaxia)

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento: Ruptura de tendón

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Aumento de peso

Trastornos del sistema nervioso: Hipoestesia, amnesia, mareo, disgeusia

Trastornos Gastrointestinales: Pancreatitis

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme, erupciones ampollosas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Rabdomiólisis, miopatía necrotizante inmunomediada, miositis, dolor de espalda

Trastornos generales y problemas del sitio de administración: Dolor precordial, edema periférico, fatiga.

4.9. Sobredosis

No existe información sobre la sobredosificación con amlodipino/atorvastatina en seres humanos.

Debido a la extensa unión del amlodipino y la atorvastatina a las proteínas plasmáticas, no es de esperar que la hemodiálisis intensifique en grado significativo la depuración de amlodipino/atorvastatina (consulte también la **Sección 5.2. Propiedades farmacocinéticas – Insuficiencia renal**).

Algunos datos adicionales sobre la ingestión de amlodipino sugieren que una gran sobredosificación podría dar lugar a un exceso de la vasodilatación periférica y posiblemente taquicardia refleja. Se ha informado de hipotensión sistémica marcada y prolongada que quizás llegue hasta el choque con desenlace mortal. Se ha demostrado que la administración de carbón activado a voluntarios sanos de inmediato o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino 10 mg reduce significativamente la absorción del amlodipino. El lavado gástrico puede ser de utilidad en algunos casos. La hipotensión clínicamente significativa debida a la sobredosificación de amlodipino exige soporte cardiovascular activo incluido el monitoreo frecuente de la función cardíaca y respiratoria, elevación de extremidades y atención al volumen circulante y la diuresis. Un vasoconstrictor puede ayudar a restablecer el tono vascular y la PA, siempre y cuando no haya contraindicación para su uso. El gluconato de calcio intravenoso puede revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio.

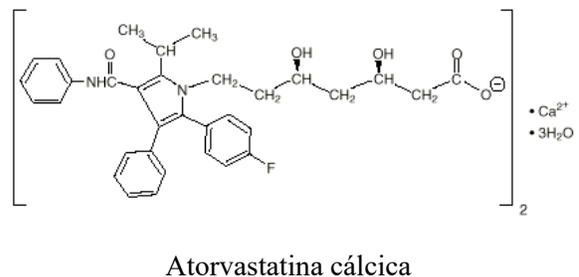
Algunos datos adicionales sobre la ingestión de atorvastatina sugieren que no existe tratamiento específico para la sobredosificación de la atorvastatina. En caso de que se presente una sobredosis, el paciente el paciente deberá recibir tratamiento sintomático y medidas de soporte, según sea el caso.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Farmacodinámica de amlodipino/atorvastatina

El componente besilato de amlodipino de amlodipino/atorvastatina se describe químicamente como bencenosulfonato de (R.S.) 3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoximetil)-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridinadicarboxilato. Su fórmula empírica es $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$. El componente de atorvastatina cálcica de amlodipino/atorvastatina se describe químicamente como ácido [R-(R*, R*)]-2-(4-fluorofenil)- β , δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, sal cálcica (2:1) trihidratada. La fórmula empírica de la atorvastatina cálcica es $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$. Las fórmulas estructurales se muestran a continuación:



Mecanismo de acción de amlodipino/atorvastatina

Amlodipino/atorvastatina combina dos mecanismos de acción: La acción de antagonista dihidropiridínico del calcio (antagonista de los iones de calcio o bloqueador lento de los canales) del amlodipino y la inhibición de la reductasa de la HMG-CoA de la atorvastatina. El componente amlodipino de amlodipino/atorvastatina inhibe el influjo transmembranoso de los iones de calcio dentro del músculo liso vascular y músculo cardíaco. El componente atorvastatina de amlodipino/atorvastatina es un inhibidor selectivo, competitivo de la

reductasa de la HMG-CoA, la enzima limitante de la velocidad que convierte la HMG-CoA en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. Código ATC: C10BX03

Estudios clínicos de la combinación de amlodipino y atorvastatina en pacientes con hipertensión y dislipidemia

En un estudio doble-ciego, controlado con placebo en 1660 pacientes con hipertensión y dislipidemia comórbidas, el tratamiento una vez al día con ocho combinaciones de dosis de amlodipino y atorvastatina (5/10 mg, 10/10 mg, 5/20 mg, 10/20 mg, 5/40 mg, 10/40 mg, 5/80 mg o 10/80 mg) se comparó con amlodipino solo (5 mg o 10 mg), atorvastatina sola (10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg) y placebo. Además de la hipertensión y dislipidemia concomitantes, 15% de los pacientes tenía diabetes mellitus, 22% era fumador y 14% tenía antecedentes familiares positivos de CVD. A las 8 semanas, todos los ocho grupos de tratamiento combinado demostraron reducciones estadísticamente significativas relacionadas con la dosis de la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y el C-LDL en comparación con placebo, sin modificación general del efecto de ninguno de los componentes sobre PAS, PAD y C-LDL (consulte la siguiente Tabla).

Eficacia en la reducción de la presión arterial y el C-LDL

Eficacia de los tratamientos combinados en la reducción de la PA^a sistólica

Parámetro / Análisis		ATO ^b 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATU 80 mg
AML ^c 0 mg	Cambio promedio (mmHg)	-3,0	-4,5	-6,2	-6,2	-6,4
	Diferencia frente a placebo (mmHg)	-	-1,5	-3,2	-3,2	-3,4
AML 5 mg	Cambio promedio (mmHg)	-12,8	-13,7	-15,3	-12,7	-12,2
	Diferencia frente a placebo (mmHg)	-9,8	-10,7	-12,3	-9,7	-9,2
AML 10 mg	Cambio promedio (mmHg)	-16,2	-15,9	-16,1	-16,3	-17,6
	Diferencia frente a placebo (mmHg)	-13,2	-12,9	-13,1	-13,3	-14,6

^a Presión arterial

^b Atorvastatina

^c Amlodipino

Eficacia de los tratamientos combinados en la reducción de la PA^a diastólica

Parámetro / Análisis		ATO ^b 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATU 80 mg
AML ^c 0 mg	Cambio promedio (mmHg)	-3,3	-4,1	-3,9	-5,1	-4,1
	Diferencia frente a placebo (mmHg)	-	-0,8	-0,6	-1,8	-0,8
AML 5 mg	Cambio promedio (mmHg)	-7,6	-8,2	-9,4	-7,3	-8,4
	Diferencia frente a placebo (mmHg)	-4,3	-4,9	-6,1	-4,0	-5,1
AML 10 mg	Cambio promedio (mmHg)	-10,4	-9,1	-10,6	-9,8	-11,1
	Diferencia frente a placebo (mmHg)	-7,1	-5,8	-7,3	-6,5	-7,8

^a Presión arterial

^b Atorvastatina

^c Amlodipino

Eficacia de los tratamientos combinados en la reducción del C-LDL^a (% de cambio)

Parámetro / Análisis		ATO ^b 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATU 80 mg
AML ^c 0 mg	Cambio promedio en %	-1,1	-33,4	-39,5	-43,1	-47,2
AML 5 mg	Cambio promedio en %	-0,1	-38,7	-42,3	-44,9	-48,4
AML 10 mg	Cambio promedio en %	-2,5	-36,6	-38,6	-43,2	-49,1

^a Colesterol de lipoproteínas de baja densidad

^b Atorvastatina

^c Amlodipino

En un estudio abierto, 1220 pacientes con hipertensión y dislipidemia comórbidas recibieron la graduación electiva de la dosis con amlodipino/atorvastatina durante un período de 14 semanas. Se exigió que tuvieran PA incontrolada para ingresar al estudio (estuvieran o no usando medicamentos antihipertensivos en el momento del reclutamiento; se permitió que continuaran con sus antihipertensivos previos, diferentes de los bloqueadores de los canales del calcio, durante el período de 14 semanas de graduación de la dosis) pero podían ingresar con C-LDL controlado o no controlado. Como resultado, ningún paciente ingresó al estudio con PA y C-LDL controladas y ninguno de estos parámetros estaba controlado en 62% de los pacientes. El tratamiento con amlodipino/atorvastatina redujo PA media -17,1 mmHg la sistólica y -9,6 mmHg la diastólica y redujo el valor medio de C-LDL en -32,7%, dando lugar al control tanto de la PA como del C-LDL en 58% de estos pacientes (por PA y C-LDL controlados se entendía, respectivamente, <140/90 mmHg y <160 mg/dL para pacientes con hipertensión y dislipidemia comórbidas únicamente; <140/90 mmHg y <130 mg/dL para pacientes con hipertensión y dislipidemia comórbidas más 1 factor de riesgo cardiovascular adicional, excluida la enfermedad coronaria conocida o la diabetes mellitus; y <130/85 mmHg y <100 mg/dL para pacientes con hipertensión y dislipidemia comórbidas más enfermedad coronaria conocida, diabetes mellitus u otra enfermedad aterosclerótica). Solamente 13% de los pacientes de este estudio usó amlodipino/atorvastatina como terapia inicial para hipertensión y dislipidemia comórbidas, en tanto que el componente de amlodipino de amlodipino/atorvastatina comprendió terapia de adición para la hipertensión en 56% de los pacientes, incluidos los aquellos en los cuales el componente de atorvastatina de amlodipino/atorvastatina comprendió terapia inicial para dislipidemia (20%), una sustitución por atorvastatina tomada previamente (18%) o un cambio de otra estatina (18%). Al hacer la evaluación de acuerdo con el uso de medicamentos antihipertensivos e hipolipemiantes en el reclutamiento, los resultados mostraron que tanto la PA como el C-LDL se lograron controlar en 65% de los pacientes que usaron amlodipino/atorvastatina como terapia inicial para hipertensión y dislipidemia comórbidas y en 55% a 64% de los pacientes en los cuales el componente de amlodipino de amlodipino/atorvastatina constituyó terapia de adición para la hipertensión (55% en aquellos que habían usado previamente hipolipemiantes diferentes de la atorvastatina, 58% para los que habían usado previamente atorvastatina y 64% para los que no habían usado hipolipemiantes antes).

Estudio anglo-escandinavo de desenlaces cardíacos

El estudio anglo-escandinavo de desenlaces cardíacos (ASCOT) es a un estudio aleatorizado de diseño factorial 2x2 en que se comparan dos regímenes antihipertensivos en un total de 19.342 pacientes (grupo de disminución de la PA – ASCOT-BPLA), así como el efecto de la adición de 10 mg de atorvastatina en comparación con placebo en 10.305 pacientes (grupo de agentes hipolipemiantes – ASCOT-LLA) sobre

eventos coronarios mortales y no mortales. Hay 19.257 y 10.240 pacientes evaluables para eficacia en el ASCOT-BPLA y el ASCOT-LLA, respectivamente.

En el grupo de disminución de la presión arterial del estudio anglo-escandinavo de desenlaces cardíacos:

El efecto de los regímenes de tratamiento basados en amlodipino (5-10 mg) (n=9.681) o atenolol (50-100 mg) (n=9.661) se comparó en un estudio de diseño prospectivo, aleatorizado, abierto, de objetivo ciego (PROBE) en 19.342 pacientes hipertensos, ≥ 40 a < 80 años de edad sin antecedente de infarto de miocardio o tratamiento para angina, por lo menos 3 de los siguientes factores de riesgo cardiovascular predefinidos: Sexo masculino, edad ≥ 55 años, tabaquismo, diabetes tipo 2, antecedentes de evento de enfermedad coronaria en un pariente consanguíneo de primer grado antes de la edad de 55 años (varones) o 60 años (mujeres), C-Total: HDL ≥ 6 , enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, evento cerebrovascular previo, anormalidad específica del electrocardiograma (ECG), proteinuria/albuminuria.

A fin de alcanzar las metas de PA ($< 140/90$ mm Hg en pacientes no diabéticos, $< 130/80$ mm Hg en pacientes diabéticos), se podía añadir perindopril (4-8 mg) al grupo de amlodipino y bendroflumetiazida potásica (1,25-2,5 mg) al grupo de atenolol. La terapia de tercera línea fue el sistema terapéutico gastrointestinal doxazosin (GITS) (4-8 mg) en ambos grupos.

El estudio ASCOT-BPLA se detuvo antes de tiempo luego de 903 eventos primarios (IM no mortal y EC mortal) con una mediana del seguimiento de 5,5 años a causa de un beneficio significativo del régimen basado en amlodipino sobre los siguientes objetivos secundarios: Mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular (CV) y derrame cerebral. El estudio se había planificado para necesitar por lo menos 1.150 objetivos primarios.

El objetivo primario de IM no mortal + EC mortal no alcanzó la significancia estadística al comparar el grupo basado en amlodipino con el grupo basado en atenolol. Los objetivos secundarios de eventos coronarios totales, mortalidad por todas las causas, derrame cerebral mortal y no mortal se redujeron en grado estadísticamente significativo al comparar el grupo basado en amlodipino con el grupo basado en atenolol.

La incidencia de los objetivos primarios y secundarios en los 19.257 pacientes evaluables para eficacia:

Evento	Terapia Basada en Amlodipino N=9639 n (%)		Terapia Basada en Atenolol N=9618 n (%)		Reducción del Riesgo (%)	Valor de p Rango Logarítmico
IM ^a no mortal + EC mortal (Objetivo primario)	429 (4,5)		474 (4,9)		10	0,105
Total Eventos y Procedimientos CV ^b	1362	(14,1)	1602	(16,7)	16	<0,001
Total Eventos Coronarios ^c	753	(7,8)	852	(8,9)	13	0,007
IM no mortal (excluidos IM silencioso) + EC mortal	390	(4,0)	444	(4,6)	13	0,046
Mortalidad por todas las causas	738	(7,7)	820	(8,5)	11	0,025
Mortalidad cardiovascular ^d	263	(2,7)	342	(3,6)	24	<0,001
Derrame cerebral Mortal y No Mortal	327	(3,4)	422	(4,4)	23	<0,001
Insuficiencia Cardíaca Mortal y No Mortal	134	(1,4)	159	(1,7)	16	0,126

^a Infarto de miocardio

^b Mortalidad cardiovascular, IM no mortal (sintomático y silente), angina inestable, angina crónica estable, arritmias potencialmente mortales, insuficiencia cardíaca no mortal, Derrame Cerebral no mortal, ataque isquémico transitorio (AIT), déficit neurológico isquémico reversible (RIND), trombosis de los vasos de la retina, enfermedad arterial periférica y procedimientos de revascularización

^c EC mortal, IM no mortal (sintomático y silente), angina crónica estable, angina inestable, insuficiencia cardíaca mortal y no mortal

d: incluye RIND

La PA (PAS/PAD) se redujo significativamente con los dos regímenes de tratamiento comparados con el valor inicial (valores de $p < 0,001$). Las disminuciones de PAS/PAD desde el valor inicial fueron significativamente mayores con el régimen basado en amlodipino que con el régimen basado en atenolol (-27,5/-17,7 mmHg frente a -25,7/-15,6 mmHg, respectivamente) y los valores de p sobre las diferencias entre los dos grupos fueron ambos $< 0,001$ para PAS y PAD.

En el grupo de disminución de lípidos del estudio anglo-escandinavo de desenlaces cardíacos:

En la rama de hipolipemiente del estudio anglo-escandinavo de desenlaces cardíacos (ASCOT-LLA), el efecto de la atorvastatina sobre la EC mortal y no mortal se valoró en 10.305 pacientes hipertensos de 40 a-80 años de edad (media de 63 años), sin antecedentes de IM y con niveles de CT $< 6,5$ mmol/L (251 mg/dL). Además, todos los pacientes tenían por lo menos 3 de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: Sexo masculino, edad > 55 años, tabaquismo, diabetes, antecedentes de EC en un pariente consanguíneo de primer grado, TC: HDL > 6 , enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, antecedente de evento cerebrovascular, anormalidad específica del EKG, proteinuria/albuminuria. En este estudio doble-cego, controlado con placebo, los pacientes fueron tratados con terapia antihipertensiva (meta de PA $< 140/90$ mm Hg para pacientes no diabéticos, $< 130/80$ mm Hg para pacientes diabéticos) y se asignaron bien sea a atorvastatina 10 mg al día ($n=5168$) o a placebo ($n=5137$). Como el efecto del tratamiento con atorvastatina en comparación con placebo superó el umbral de significancia durante un análisis interino, el ASCOT-LLA se terminó anticipadamente a los 3,3 años en vez de a los 5 años. Además, la PA se controló bien y en grado similar en los pacientes asignados a atorvastatina y a placebo. Estos cambios persistieron a todo lo largo del período de tratamiento.

La atorvastatina redujo la incidencia de los siguientes eventos:

Evento	Reducción del Riesgo (%)	No. de Eventos (Atorvastatina frente a Placebo)	Valor de p
Eventos coronarios (EC ^a mortal más IM ^b no mortal)	36%	100 frente a 154	0,0005
Total eventos cardiovasculares y procedimientos de revascularización	20%	389 frente a 483	0,0008
Total eventos coronarios	29%	178 frente a 247	0,0006
Derrame Cerebral mortal y no mortal*	26%	89 frente a 119	0.0332

^a Enfermedad coronaria.

^b Infarto de miocardio

*Si bien la reducción de derrames cerebrales mortales y no mortales no alcanzó un nivel predefinido de significancia ($p=0,01$), sí se observó una tendencia favorable con una reducción de 26% del riesgo relativo.

La mortalidad total y la mortalidad cardiovascular no se redujeron significativamente, aunque sí se observó una tendencia favorable

En el estudio anglo-escandinavo de desenlaces cardíacos 2×2:

El análisis factorial previamente especificado ASCOT 2×2 investigó el potencial efecto diferencial (interacción) de la adición de atorvastatina al amlodipino frente al grupo de atenolol en el ASCOT-LLA.

De los 10.305 pacientes reclutados en el ASCOT-LLA, se asignaron 5.168 pacientes en el grupo de atorvastatina (2.584 pacientes recibieron amlodipino y 2.584 pacientes recibieron atenolol) y 5.137 en el grupo de placebo (2.554 pacientes recibieron amlodipino y 2.583 pacientes recibieron atenolol).

Las reducciones del riesgo en el objetivo compuesto de IM no mortal y EC mortal se basaron en los 10.240 pacientes evaluables para eficacia.

La combinación de amlodipino con atorvastatina dio lugar a una significativa reducción del riesgo en el objetivo primario compuesto de EC mortal e IM no mortal en:

- 53% (IC del 95%, 31% a 68%, $p < 0,0001$) comparado con amlodipino + placebo,
- 39% (IC del 95%, 8% a 59%, $p < 0,016$) comparado con atenolol + atorvastatina.

El valor de p para la interacción fue de 0,027, no estadísticamente significativo en el nivel previamente especificado de 0,01.

La PA (PAS/PAD) se redujo significativamente en los cuatro regímenes de tratamiento comparados con el valor inicial (valores de $p < 0,001$). Las disminuciones de PAS/PAD desde el valor inicial fueron significativamente mayores con los regímenes basados en amlodipino que con los regímenes basados en atenolol (-26,5/-15,6 mmHg frente a -24,7/-13,6 mmHg para amlodipino/atorvastatina frente a atenolol/atorvastatina y -27,1/-15,8 mmHg frente a -24,1/-13,6 mmHg para amlodipino/placebo frente a atenolol/placebo, respectivamente). Los valores de p sobre las diferencias entre los dos grupos fueron todos $< 0,01$ para PAS y PAD.

Farmacodinamia del amlodipino

El amlodipino es un inhibidor del flujo de iones de calcio (bloqueador lento de los canales o antagonista de los iones de calcio) e inhibe el flujo transmembranoso de los iones de calcio dentro del músculo liso vascular y cardíaco.

El mecanismo de acción antihipertensiva del amlodipino se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. No se ha determinado el mecanismo exacto por el cual el amlodipino alivia la angina, pero el amlodipino reduce la carga isquémica total por medio de las dos siguientes acciones.

1. El amlodipino dilata las arteriolas periféricas y, con ello, reduce la resistencia periférica total (postcarga) contra la cual trabaja el corazón. Dado que la frecuencia cardíaca permanece estable, esta reducción de la carga del corazón reduce el consumo de energía y los requerimientos de oxígeno del miocardio.
2. El mecanismo de acción del amlodipino tal vez también involucre la dilatación de las arterias coronarias principales y las arteriolas coronarias, tanto en las regiones normales como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina de Prinzmetal o variante) y contrarresta la vasoconstricción coronaria inducida por el tabaco.

En pacientes con hipertensión, la dosificación una vez al día permite reducciones clínicamente significativas de la PA tanto en la posición erecta como en la supina durante el intervalo completo de las 24 horas del día. Debido al comienzo lento de la acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración del amlodipino.

En pacientes con angina, la administración una vez al día de amlodipino aumenta el tiempo total de ejercicio, el tiempo hasta la aparición de la angina y el tiempo hasta la depresión de 1 mm del segmento ST y reduce tanto la frecuencia de los ataques de angina como el consumo de tabletas de nitroglicerina.

El amlodipino no ha sido asociado con efectos metabólicos adversos o cambios en los lípidos del plasma y su uso es adecuado en pacientes con asma, diabetes y gota.

Uso en pacientes con EC

Los efectos del amlodipino sobre la morbilidad y mortalidad cardiovasculares, el avance de la aterosclerosis coronaria y la aterosclerosis carotídea se estudiaron en la Evaluación aleatorizada prospectiva de los efectos vasculares de NORVASC (PREVENT). En este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo se hizo seguimiento a 825 pacientes con enfermedad coronaria definida por angiografía durante tres años. La población incluyó pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM) (45%), angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) en condiciones iniciales (42%) o antecedentes de angina (69%). La gravedad de la EC fluctuó desde enfermedad de un vaso (45% de los pacientes) hasta enfermedad de +3 vasos (21%). Los pacientes que tenían hipertensión incontrolada (PAD > 95 mm Hg) se excluyeron del estudio. Los eventos cardiovasculares mayores fueron adjudicados por un comité de objetivo ciego. Si bien no hubo efectos demostrables sobre la incidencia del avance de las lesiones de las arterias coronarias, el amlodipino detuvo el avance del engrosamiento de la íntima-media de la carótida. Se observó una reducción significativa (-31%) en los pacientes tratados con amlodipino en el objetivo combinado de muerte cardiovascular, IM, derrame cerebral, ACTP, derivación de las arterias coronarias con injerto (CABG), hospitalización por angina inestable y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). También se observó una reducción significativa (-42%) de los procedimientos de revascularización (ACTP y CABG) en los pacientes tratados con amlodipino. Hubo menos hospitalizaciones (-33%) de pacientes con angina inestable del grupo de amlodipino que del grupo de placebo.

La eficacia de amlodipino en la prevención de eventos clínicos en pacientes con enfermedad coronaria (EC) se ha evaluado en un estudio independiente, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo en 1997 pacientes denominado Comparación de Amlodipino con Enalapril en la Limitación de Episodios de Trombosis (CAMELOT). De estos, 663 pacientes fueron tratados con amlodipino 5-10 mg y 655 fueron tratados con placebo, además de los cuidados estándar de estatinas, betabloqueadores, diuréticos y aspirina, durante 2 años. Los resultados clave de eficacia se presentan en la Tabla 1. Los resultados indican que el tratamiento con amlodipino se asoció con menos hospitalizaciones por angina y menos procedimientos de revascularización en pacientes con EC.

Tabla 1. Incidencia de desenlaces clínicos significativos en el estudio CAMELOT^a

Desenlaces clínicos N (%)	CAMELOT		Reducción del riesgo (valor de p)
	Amlodipino (N=663)	Placebo (N=655)	
Objetivo CV^b compuesto*	110 (16,6)	151 (23,1)	31% (0,003)
Hospitalización por angina	51 (7,7)	84 (12,8)	42% (0,002)
Revascularización coronaria	78 (11,8)	103 (15,7)	27% (0,033)

* 1). Definido en el estudio CAMELOT como muerte cardiovascular, IM no mortal, paro cardíaco con reanimación, revascularización coronaria, hospitalización por angina de pecho, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva, ACV Derrame cerebral mortal o no mortal o AIT, cualquier diagnóstico de EVP en un sujeto sin diagnóstico previo de EVP o cualquier admisión para un procedimiento para el tratamiento de EVP.

2). El objetivo CV compuesto fue el objetivo primario de eficacia del CAMELOT.

^a Comparación de amlodipino vs. enalapril con el límite de ocurrencias de trombosis.

^b Cardiovascular.

Estudio de tratamiento para prevenir ataques cardíacos (ALLHAT)

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado doble-ciego, de morbilidad-mortalidad denominado “Tratamiento con antihipertensivos e hipolipemiantes para prevenir ataques cardíacos” (ALLHAT, por sus siglas en inglés) para comparar las nuevas terapias farmacológicas: Amlodipino 2,5 a 10 mg/día (bloqueador de los canales del calcio) o lisinopril 10 a 40 mg/día (inhibidor de la ACE) como terapias de primera línea con diurético tiazídico, clortalidona 12,5 a 25 mg/día en hipertensión leve a moderada.

En total 33.357 pacientes hipertensos con edades de 55 años en adelante se asignaron aleatoriamente y se siguieron durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían por lo menos un factor de riesgo EC adicional, incluidos infarto de miocardio o derrame cerebral >6 meses o documentación de otras ECV ateroescleróticas (general 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), C-HDL <35 mg/dL (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), fumadores actuales de cigarrillo (21,9%).

El objetivo primario fue un compuesto de EC mortal o IM no mortal. No hubo diferencia significativa en el objetivo primario entre la terapia basada en amlodipino y la terapia basada en clortalidona: RR 0,98 IC 95% [0,90-1,07] p=0,65. Además, no hubo diferencia significativa en la mortalidad por todas las causas entre la terapia basada en amlodipino y la terapia basada en clortalidona: RR 0,96 IC 95% [0,89-1,02] p=0,20.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

Los estudios de hemodinamia y los estudios clínicos controlados basados en ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA Clases II-IV han demostrado que el amlodipino no condujo a un deterioro clínico medido con base en la tolerancia al ejercicio, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y sintomatología clínica.

Un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para valorar pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA Clases III-IV que recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) ha demostrado que el amlodipino no condujo a un aumento del riesgo de mortalidad o de la combinación de mortalidad y morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un seguimiento a largo plazo de un estudio con amlodipino controlado con placebo (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III y IV sin síntomas clínicos o hallazgos objetivos sugestivos de enfermedad isquémica subyacente, que tomaban dosis estables de inhibidores de la ACE, digitálicos y diuréticos, el amlodipino no tuvo efecto sobre la mortalidad total o cardiovascular. En esta misma población el amlodipino se asoció con un aumento de los informes de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo.

Uso en niños (edades 6 a 17 años)

La eficacia de amlodipino en niños hipertensos de 6 a 17 años de edad se demostró en un estudio aleatorizado doble-ciego, controlado con placebo de 8 semanas de interrupción en 268 pacientes con hipertensión. Todos los pacientes se asignaron aleatoriamente a los grupos de tratamiento de 2,5 mg o 5 mg y se les hizo seguimiento durante 4 semanas después de las cuales se asignaron aleatoriamente para continuar con 2,5 mg o 5 mg de amlodipino o placebo durante otras 4 semanas. Comparado con la situación inicial, el tratamiento una vez al día con amlodipino 5 mg se tradujo en reducciones estadísticamente significativas de las presiones arteriales sistólica y diastólica. La reducción promedio ajustada por placebo de la PA sistólica con el paciente sentado se calculó en 5,0 mmHg con la dosis de amlodipino de 5 mg y 3,3 mmHg con la dosis de 2,5 mg de amlodipino. Los análisis por subgrupo indicaron que los niños más jóvenes, de 6 a 13 años, tuvieron resultados de eficacia comparables a los de los niños de más edad, de 14 a 17 años.

Farmacodinamia de la atorvastatina

La atorvastatina es un inhibidor selectivo, competitivo de la reductasa de la HMG-CoA, la enzima limitante de la velocidad que convierte la HMG-CoA en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. En pacientes que tienen hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota (FH), formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta, la atorvastatina reduce el C-total (colesterol total), el

C-LDL (colesterol de las lipoproteínas de baja densidad) y la apo B (apolipoproteína B). La atorvastatina también reduce el C-VLDL (colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad) y los TG (triglicéridos) y produce aumentos variables del C-HDL (colesterol de las lipoproteínas de alta densidad).

La atorvastatina baja los niveles plasmáticos del colesterol y las lipoproteínas en virtud de la inhibición de la reductasa de la HMG-CoA y la síntesis del colesterol en el hígado y del aumento del número de receptores hepáticos de LDL sobre la superficie celular lo cual redundará en una mejora de la captación y el catabolismo de LDL.

La atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. La atorvastatina produce un aumento profundo y sostenido de la actividad del receptor de LDL acoplada a un cambio beneficioso en la calidad de las partículas circulantes de LDL. La atorvastatina reduce eficazmente las LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, una población que normalmente no ha respondido a los medicamentos hipolipemiantes.

La atorvastatina y algunos de sus metabolitos son farmacológicamente activos en los seres humanos. El sitio primario de acción de la atorvastatina es el hígado, que es el lugar principal de la síntesis del colesterol y la depuración de las LDL. La reducción del C-LDL se correlaciona mejor con la dosis que con la concentración sistémica del medicamento. La individualización de la dosificación del medicamento deberá basarse en la respuesta terapéutica (consulte la Sección **4.2. Posología y método de administración**).

En un estudio de dosis-respuesta, la atorvastatina (10-80 mg) redujo C-total (30%-46%), C-LDL (41%-61%), apo B (34%-50%) y TG (14%-33%). Estos resultados son constantes en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, formas no familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mixta, incluidos los pacientes que tienen diabetes mellitus no insulino dependiente.

En pacientes con hipertrigliceridemia aislada la atorvastatina reduce los niveles de C-total, C-LDL, VC-LDL, apo B, TG y C-no-HDL y aumenta el C-HDL. En pacientes que tienen disbetalipoproteinemia, la atorvastatina reduce el C-IDL (colesterol de las lipoproteínas de densidad intermedia).

En pacientes con hiperlipoproteinemia Tipos IIa y IIb de Fredrickson agrupados de 24 estudios controlados, la mediana del porcentaje de aumento desde el valor inicial del C-HDL con atorvastatina (10-80 mg) fue de 5,1-8,7% de forma no relacionada con la dosis. Además, el análisis de estos datos agrupados demostró disminuciones significativas relacionadas con la dosis en las proporciones de C-total/C-HDL y C-LDL/C-HDL, fluctuando desde -29 hasta -44% y de -37 hasta -55%, respectivamente.

Los efectos de la atorvastatina sobre los eventos isquémicos y la mortalidad total se investigaron en el estudio de Reducción de la Isquemia Miocárdica con Reducción Radical del Colesterol (MIRACL por sus siglas en inglés). Este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo hizo seguimiento a 3086 pacientes con síndromes coronarios agudos; angina inestable o infarto de miocardio sin elevación de la onda Q. Los pacientes fueron tratados con cuidados estándar, incluida la dieta y bien sea atorvastatina 80 mg al día o placebo con una duración mediana de 16 semanas. Los niveles finales de C-LDL, C-total, C-HDL y TG fueron de 72, 147, 48, 139 mg/dL en el grupo de atorvastatina, respectivamente y de 135, 217, 46 y 187 mg/dL, respectivamente, en el grupo de placebo. La atorvastatina redujo significativamente el riesgo de eventos isquémicos y muerte en 16%. El riesgo de experimentar re-hospitalización por angina de pecho con evidencia demostrada de isquemia miocárdica se redujo significativamente en 26%. La atorvastatina redujo el riesgo de eventos isquémicos y muerte en un grado similar en todo el intervalo de C-LDL inicial. Además, la atorvastatina redujo el riesgo de eventos isquémicos y muerte en grados similares en pacientes con IM sin elevación de la onda Q y con angina inestable, así como en hombres y mujeres y en pacientes ≤ 65 años de edad y > 65 años de edad.

Prevención de las complicaciones cardiovasculares

El efecto de la atorvastatina sobre la enfermedad coronaria mortal y no mortal se examina en esta sección bajo *Estudios clínicos de la combinación de amlodipino y atorvastatina en pacientes con hipertensión y dislipidemia, Estudio anglo-escandinavo de desenlaces cardíacos (ASCOT)*.

En el Estudio Cooperativo de Atorvastatina en Diabetes (CARDS), el efecto de la atorvastatina sobre la enfermedad cardiovascular mortal y no mortal se valoró en 2838 pacientes con diabetes tipo 2 de 40-75 años de edad, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y con LDL \leq 4,14 mmol/l (160 mg/dL) y TG \leq 6,78 mmol/l (600 mg/dL). Además, todos los pacientes tenían por lo menos 1 de los siguientes factores de riesgo: Hipertensión, tabaquismo actual, retinopatía, microalbuminuria o macroalbuminuria.

En este estudio aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, controlado con placebo, los pacientes fueron tratados bien sea con atorvastatina 10 mg al día (n=1428) o placebo (n=1410) durante una mediana del seguimiento de 3,9 años. Como el efecto del tratamiento con atorvastatina sobre el objetivo primario alcanzó las reglas de detención predefinidas para eficacia, el CARDS se terminó 2 años antes de lo previsto.

El efecto de la reducción del riesgo relativo y absoluto de la atorvastatina es como sigue:

Evento	Reducción del riesgo relativo (%)	No de Eventos (atorvastatina frente a placebo)	valor de p
Eventos cardiovasculares mayores [IAM mortal y no mortal, IM silencioso, muerte por EC aguda, angina inestable, CABG, ACTP, revascularización, derrame cerebral]	37%	83 frente a 127	0,0010
IM (IAM mortal y no mortal, IM silencioso)	42%	38 frente a 64	0,0070
Derrame cerebral (Mortal y no mortal)	48%	21 frente a 39	0,0163

IAM = infarto agudo de miocardio; CABG = derivación de las arterias coronarias con injerto; EC = enfermedad coronaria; IM = infarto de miocardio; ACTP = angioplastia coronaria transluminal percutánea.

No hubo evidencias de una diferencia en el efecto del tratamiento de acuerdo con la edad, el género o el nivel inicial de C-LDL del paciente.

Se ha observado una reducción del riesgo relativo de muerte de 27% (82 muertes en el grupo de placebo en comparación con 61 muertes en el grupo de tratamiento) con una significancia estadística limítrofe (p=0,0592).

La incidencia global de eventos adversos o eventos adversos serios fue similar entre los grupos de tratamiento.

Aterosclerosis

En el Estudio de Reversión de la Aterosclerosis con Reducción Radical de los Lípidos (REVERSAL), el efecto de la atorvastatina 80 mg y la pravastatina 40 mg sobre la aterosclerosis coronaria se valoró mediante ecografía intravascular (EIV), realizada durante la angiografía, en pacientes con enfermedad coronaria. En este estudio clínico controlado, aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, la EIV se llevó a cabo en condiciones iniciales y a los 18 meses en 502 pacientes. En el grupo de atorvastatina (n=253), la mediana del cambio de porcentaje desde el valor inicial en el volumen total de ateroma (el criterio primario del estudio) fue de -0,4% (p=0,98) en el grupo de atorvastatina y +2,7% (p=0,001) en el grupo de pravastatina (n=249). Cuando se hizo la comparación con pravastatina, los efectos de la atorvastatina fueron estadísticamente significativos (p=0,02).

En el grupo de atorvastatina, el C-LDL se redujo hasta una media de 2,04 mmol/L \pm 0,8 (78,9 mg/dL \pm 30) desde el valor inicial de 3,89 mmol/L \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 28) y en el grupo de pravastatina, el C-LDL se redujo hasta una media de 2,85 mmol/L \pm 0,7 (110 mg/dL \pm 26) desde el valor inicial de 3,89 mmol/L \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 26) ($p < 0,0001$). La atorvastatina también redujo significativamente el nivel medio de CT en 34,1% (pravastatina: -18,4%, $p < 0,0001$), los niveles medios de TG en 20% (pravastatina: -6,8%, $p < 0,0009$) y los niveles medios de apolipoproteína B en 39,1% (pravastatina: -22,0%, $p < 0,0001$). La atorvastatina aumentó el nivel medio de C-HDL en 2,9% (pravastatina: +5,6%, $p = NS$). Se presentó una reducción media de 36,4% en CRP en el grupo de atorvastatina en comparación con una reducción de 5,2% en el grupo de pravastatina ($p < 0,0001$).

Los perfiles de seguridad y tolerabilidad de los dos grupos de tratamiento fueron comparables.

Derrame Cerebral Recurrente

En el Estudio de Prevención del Derrame Cerebral mediante Reducción Radical de los niveles de Colesterol (SPARCL) se evaluó el efecto de la atorvastatina 80 mg al día o placebo sobre el derrame cerebral en 4731 pacientes que habían sufrido un derrame cerebral o ataque isquémico transitorio (AIT) dentro de los 6 meses anteriores y no tenían antecedentes de enfermedad coronaria (EC). Los pacientes fueron 60% de sexo masculino, 21-92 años de edad (edad promedio 63 años) y tenían un nivel inicial promedio de LDL de 133 mg/dL (3,4 mmol/l). La media del nivel de C-LDL fue de 73 mg/dL (1,9 mmol/L) durante el tratamiento con atorvastatina y de 129 mg/dL (3,3 mmol/L) durante el tratamiento con placebo. La mediana del seguimiento fue de 4,9 años.

La atorvastatina 80 mg redujo el riesgo del objetivo primario de derrame cerebral mortal o no mortal en 15% (HR 0,85; IC 95%, 0,72-1,00; $p = 0,05$ o HR 0,84; IC 95%, 0,71-0,99; $p = 0,03$ después de hecho el ajuste de los factores iniciales) en comparación con placebo. La atorvastatina 80 mg redujo significativamente el riesgo de eventos coronarios mayores (HR 0,67; IC 95%, 0,51-0,89; $p = 0,006$), cualquier evento de EC (HR 0,60; IC 95%, 0,48-0,74; $p < 0,001$) y procedimientos de revascularización (HR 0,57; IC 95%, 0,44-0,74; $p < 0,001$).

En un análisis post-hoc, la atorvastatina 80 mg redujo la incidencia de derrame cerebral isquémico (218/2365, 9,2% frente a 274/2366, 11,6%, $p = 0,01$) y aumentó la incidencia de derrame cerebral hemorrágico (55/2365, 2,3% frente a 33/2366, 1,4%, $p = 0,02$) en comparación con placebo. La incidencia de derrame cerebral hemorrágico mortal fue similar entre los grupos (17 con atorvastatina frente a 18 con placebo). La reducción del riesgo de eventos cardiovasculares con atorvastatina 80 mg se demostró en todos los grupos de pacientes excepto en aquellos que ingresaron al estudio con un derrame cerebral hemorrágico y tuvieron un derrame cerebral hemorrágico recurrente (7 con atorvastatina frente a 2 con placebo), en donde el número de eventos fue demasiado reducido para permitir discernir riesgo o beneficio.

En pacientes tratados con atorvastatina 80 mg se presentaron menos derrames cerebrales de cualquier tipo (265 con atorvastatina frente a 311 con placebo) y menos eventos de EC (123 con atorvastatina frente a 204 con placebo). La mortalidad general fue similar entre los grupos de tratamiento (216 con atorvastatina frente a 211 con placebo). La incidencia global de eventos adversos y eventos adversos serios fue similar entre los grupos de tratamiento.

Prevención secundaria de los eventos cardiovasculares

En el estudio Tratamiento para alcanzar Nuevas Metas (TNT) se valoró el efecto de la atorvastatina 80 mg/día frente a atorvastatina 10 mg/día sobre la reducción de los eventos cardiovasculares en 10.001 sujetos (94% blancos, 81% varones, 38% ≥ 65 años) con enfermedad coronaria clínicamente evidente que habían alcanzado un nivel objetivo de C-LDL ≤ 130 mg/dL después de terminar un período de 8 semanas, abierto, de inducción con atorvastatina 10 mg/día. Los sujetos se asignaron aleatoriamente bien sea a 10 mg/día u 80 mg/día de atorvastatina y se les hizo seguimiento durante una mediana de 4,9 años. Las medias de los niveles de C-LDL, TC, TG, colesterol no HDL y HDL a las 12 semanas fueron de 73, 145, 128, 98 y 47 mg/dL, respectivamente, durante el tratamiento con 80 mg de atorvastatina y 99, 177, 152, 129 y 48 mg/dL, respectivamente, durante el tratamiento con 10 mg de atorvastatina.

El tratamiento con atorvastatina 80 mg/día redujo significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MCVE) (434 eventos en el grupo de 80 mg/día frente a 548 eventos en el grupo de 10 mg/día) con una reducción del riesgo relativo de 22%.

La atorvastatina 80 mg redujo significativamente el riesgo de lo siguiente:

Objetivo significativo	Atorvastatina 10 mg (N=5006)		Atorvastatina 80 mg (N=4995)		HR ^a (IC 95%)
	n	(%)	n	(%)	
OBJETIVO PRIMARIO*					
Primer objetivo cardiovascular mayor	548	(10,9)	434	(8,7)	0,78 (0,69, 0,89)
Componentes del objetivo primario					
IM no mortal, no relacionado con procedimiento	308	(6,2)	243	(4,9)	0,78 (0,66, 0,93)
Derrame Cerebral (mortal y no mortal)	155	(3,1)	117	(2,3)	0,75 (0,59, 0,96)
OBJETIVOS SECUNDARIOS**					
Primera ICC con hospitalización	164	(3,3)	122	(2,4)	0,74 (0,59, 0,94)
Primera CABG u otro procedimiento de revascularización coronaria ^b	904	(18,1)	667	(13,4)	0,72 (0,65, 0,80)
Primer objetivo de angina documentada ^b	615	(12,3)	545	(10,9)	0,88 (0,79, 0,99)

a Atorvastatina 80 mg: Atorvastatina 10 mg

b componente de otros objetivos secundarios

* objetivo cardiovascular mayor (MCVE) = muerte debida a EC, infarto de miocardio no mortal, paro cardíaco con reanimación y derrame cerebral mortal y no mortal

** objetivos secundarios no incluidos en el objetivo primario

HR=coeficiente de riesgo; CI=intervalo de confianza; IM=infarto de miocardio; ICC=insuficiencia cardíaca congestiva;

CABG=derivación de las arterias coronarias con injerto

Los intervalos de confianza para los objetivos secundarios no se ajustaron para comparaciones múltiples

No hubo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento en cuanto a la mortalidad por todas las causas: 282 (5,6%) en el grupo de atorvastatina 10 mg/día frente a 284 (5,7%) en el grupo de atorvastatina 80 mg/día. Las proporciones de sujetos que experimentaron muerte cardiovascular, incluidos los componentes de muerte por EC y derrame cerebral mortal, fueron numéricamente más reducidas en el grupo de atorvastatina 80 mg que en el grupo de tratamiento con atorvastatina 10 mg. Las proporciones de sujetos que experimentaron muerte no cardiovascular fueron numéricamente mayores en el grupo de atorvastatina 80 mg que en el grupo de tratamiento con atorvastatina 10 mg.

En el Estudio de Reducción en Incrementos de los objetivos mediante Reducción Radical de los Lípidos (IDEAL), el tratamiento con atorvastatina 80 mg/día se comparó con el tratamiento con simvastatina 20-40 mg/día en 8.888 sujetos de hasta 80 años de edad con antecedentes de EC para valorar si era posible alcanzar la reducción del riesgo CV. Los pacientes fueron en su mayoría de sexo masculino (81%), blancos (99%) con una edad promedio de 61,7 años y un nivel promedio de C-LDL de 121,5 mg/dL en la distribución aleatoria; 76% estaba tomando terapia con estatinas. En este estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, de objetivo ciego (PROBE) sin período de inducción, a los sujetos se les hizo seguimiento durante una mediana de 4,8 años. Las medias de los niveles de C-LDL, TC, TG, colesterol HDL y no HDL a la semana 12 fueron de 78, 145, 115, 45 y 100 mg/dL, respectivamente, durante el tratamiento con 80 mg de atorvastatina y de 105, 179, 142, 47 y 132 mg/dL, respectivamente, durante el tratamiento con 20-40 mg de simvastatina.

No hubo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento para el objetivo primario, la incidencia del primer evento coronario mayor (EC mortal, IM no mortal y paro cardíaco con reanimación): 411 (9,3%) en el grupo de atorvastatina 10 mg/día frente a 463 (10,4%) en el grupo de simvastatina 20-40 mg/día, HR 0,89, IC 95% (0,78, 1,01), p=0,07.

No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a la mortalidad por todas las causas: 366 (8,2%) en el grupo de atorvastatina 10 mg/día frente a 374 (8,4%) en el grupo de simvastatina 20-40 mg/día. Las proporciones de sujetos que experimentaron muerte CV o no CV fueron similares en el grupo de atorvastatina 80 mg y el grupo de simvastatina 20-40 mg.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota en niños

Se completaron los siguientes estudios con atorvastatina realizados de forma exclusiva en niños.

En un estudio abierto y de un solo grupo, se inscribieron y trataron con atorvastatina 271 niños de 6 a 15 años de edad de sexo masculino y femenino con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH) por hasta 3 años. Para la inclusión en este estudio se necesitó un diagnóstico de HeFH confirmado y un nivel inicial de C-LDL de ≥ 4 mmol/L (aproximadamente 152 mg/dL). El estudio incluyó 139 niños con 1 en la escala de desarrollo de Tanner (por lo general entre los 6 y los 10 años de edad). Se inició la dosis de atorvastatina (una vez al día) de 5 mg (tabletas masticables) en niños menores de 10 años de edad. En niños de 10 años o más, la dosis se inició en 10 mg de atorvastatina (una vez al día). Todos los niños podrían tener un ajuste a dosis más altas para alcanzar un objetivo de $< 3,35$ mmol/L de C-LDL. La dosis pesada media para niños de 6 a 9 años fue de 19,6 mg y la dosis pesada media para niños de 10 años o más fue de 23,9 mg.

El valor inicial de C-LDL medio (+/- DE) fue de 6,12 (1,26) mmol/L, el cual fue de aproximadamente 233 (48) mg/dL. Consulte la tabla 2 que se presenta a continuación para ver los resultados finales.

Los datos fueron coherentes, sin efectos del medicamento sobre ninguno de los parámetros de crecimiento y desarrollo (p. ej., estatura, peso, IMC, escala de Tanner, evaluación del investigador de la Maduración y Desarrollo general) en sujetos pediátricos y adolescentes con HeFH en tratamiento con atorvastatina durante el estudio de 3 años. No se observó un efecto del medicamento evaluado por el investigador sobre la estatura, el peso ni el IMC por edad o por género por visita.

TABLA 2 Efectos Hipolipemiantes de Atorvastatina en Niños y Niñas Adolescentes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (mmol/L)						
Punto temporal	N	CT (S.D.)	C-LDL (D.E.)	C-HDL (D.E)	TG (D.E.)	Apo B (D.E.)#
Valor inicial	271	7,86 (1.30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Mes 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Mes 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

CT = colesterol total; C-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad C; C-HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad C; TG = triglicéridos; Apo B = apolipoproteína B; "Mes 36/ET" incluyeron los datos de la visita final de los sujetos que terminaron su participación antes del punto temporal programado de 36 meses, así como los datos de los 36 meses completos de los sujetos que completaron los 36 meses de participación; "**" = el N del Mes 30 para este parámetro fue de 207; "***" = el N del valor inicial para este parámetro fue de 270; "****" = el N del Mes 36/ET para este parámetro fue de 243; "#" = g/L para Apo B.

En un estudio doble-ciego, controlado con placebo, seguido de una fase a rótulo abierto, 187 niños varones y niñas después de la menarquia 10-17 años de edad (media de la edad 14,1 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (FH) o hipercolesterolemia grave se asignaron aleatoriamente a atorvastatina (n=140) o placebo (n=47) durante 26 semanas y luego todos recibieron atorvastatina durante 26 semanas. La inclusión en el estudio exigía 1) un nivel inicial de C-LDL ≥ 190 mg/dL o 2) un nivel inicial de C-LDL ≥ 160 mg/dL y antecedentes familiares positivos de FH o enfermedad cardiovascular prematura documentada en un pariente consanguíneo de primero o segundo grado. La media del valor inicial de C-LDL fue de 218,6 mg/dL (intervalo: 138,5-385,0 mg/dL) en el grupo de atorvastatina en comparación con 230,0 mg/dL (intervalo: 160,0-324,5 mg/dL) en el grupo de placebo. La dosificación de atorvastatina (una vez al día) fue de 10 mg durante las primeras 4 semanas y se elevó gradualmente hasta 20 mg si el nivel de C-LDL era > 130 mg/dL.

El número de pacientes tratados con atorvastatina que requirieron graduación hacia arriba de la dosis hasta 20 mg después de la semana 4 durante la fase doble-ciego fue de 78 (55.7%).

La atorvastatina redujo en grado significativo los niveles plasmáticos de C-total, C-LDL, triglicéridos y apolipoproteína B durante la fase doble-ciega de 26 semanas (consulte la Tabla 3).

TABLA 3						
<u>Efectos hipolipemiantes de la atorvastatina en niños y niñas adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia grave</u>						
(Media del cambio porcentual desde el valor inicial en el punto final en la población de intención de tratar)						
Dosificación	N	C-Total ^a	C-LDL ^b	C-HDL ^c	TG ^d	Apo B ^e
Placebo	47	-1,5	-0,4	-1,9	1,0	0,7
Atorvastatina	140	-31,4	-39,6	2,8	-12,0	-34,0
^a Total de colesterol ^b Colesterol de lipoproteínas de baja densidad ^c Colesterol de lipoproteínas de alta densidad ^d Total de glicéridos ^e Apolipoproteína-B						

La media del valor de C-LDL alcanzado fue de 130,7 mg/dL (intervalo: 70,0-242,0 mg/dL) en el grupo de atorvastatina en comparación con 228,5 mg/dL (intervalo: 152,0-385,0 mg/dL) en el grupo de placebo durante la fase doble-ciego de 26 semanas. En este estudio de 1 año, no se detectó un efecto sobre el crecimiento ni la maduración sexual en niños ni sobre la extensión del ciclo menstrual en las niñas.

Se realizó un estudio abierto de 8 semanas para evaluar la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad y la tolerabilidad de atorvastatina en 39 pacientes, de 6 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota confirmada genéticamente y con un valor inicial de C-LDL de ≥ 4 mmol/L. La cohorte A incluyó 15 pacientes, de 6 a 12 años de edad y con 1 en la escala de Tanner. La cohorte B incluyó 24 pacientes, de 10 a 17 años de edad y con ≥ 2 en la escala de Tanner.

La dosis inicial de atorvastatina fue de 5 mg diarios administrados por medio de una tableta masticable en la Cohorte A y de 10 mg diarios mediante una formulación en tableta en la Cohorte B. Se permitió duplicar la dosis de atorvastatina si un paciente no había alcanzado el C-LDL objetivo de $< 3,35$ mmol/L a la Semana 4 y si atorvastatina se toleraba bien.

Los valores medios de C-LDL, CT, C-VLDL y Apo B disminuyeron en la Semana 2 entre todos los pacientes. Para los pacientes cuyas dosis se duplicaron, se observaron disminuciones adicionales desde las 2 semanas, en la primera evaluación, luego del aumento escalonado de la dosis. Las disminuciones porcentuales medias en los parámetros de los lípidos fueron similares en ambas cohortes, independientemente de si los pacientes se mantuvieron en la dosis inicial o si la duplicaron. En la Semana 8, en promedio, el cambio de porcentaje desde el valor inicial en C-LDL y CT fue aproximadamente de un 40% y un 30%, respectivamente, sobre el rango de exposiciones.

No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia con atorvastatina en la infancia para reducir la morbilidad y la mortalidad en la edad adulta.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética y metabolismo

Absorción

En estudios con amlodipino/atorvastatina: Luego de la administración oral de amlodipino/atorvastatina se observaron dos picos diferentes de concentración plasmática. El primero, dentro de las 1 a 2 horas siguientes a la administración, es atribuible a la atorvastatina; el segundo, entre 6 y 12 horas después de la dosis, es atribuible al amlodipino. La velocidad y el grado de absorción (biodisponibilidad) de amlodipino y atorvastatina de amlodipino/atorvastatina no difieren significativamente de la biodisponibilidad de amlodipino y atorvastatina de la administración conjunta de amlodipino y atorvastatina en tabletas valorada según $C_{m\acute{a}x.}$: 101% (IC 90%: 98, 104) y ABC: 100% (IC 90%: 97, 103) para el componente de amlodipino y $C_{m\acute{a}x.}$: 94% (IC 90%: 85, 104) y ABC: 105% (IC 90%: 99, 111) para el componente de atorvastatina, respectivamente.

La biodisponibilidad del componente de amlodipino de amlodipino/atorvastatina no se vio afectada en el estado de no ayuno valorado por la $C_{m\acute{a}x.}$: 105% (IC 90%: 99, 111) y ABC: 101% (IC 90%: 97, 105) con respecto al estado de ayuno. Si bien la comida disminuye la velocidad y el grado de absorción de la atorvastatina de amlodipino/atorvastatina en aproximadamente 32% y 11%, respectivamente, valorado por la $C_{m\acute{a}x.}$: 68% (IC 90% 60, 79) y el ABC: 89% (IC 90% 83, 95) con respecto al estado de ayuno, se han visto reducciones similares en las concentraciones plasmáticas en el estado de no ayuno con atorvastatina en monoterapia sin reducción del efecto sobre el C-LDL (ver más adelante).

En estudios con amlodipino: Después de la administración oral de dosis terapéuticas, el amlodipino se absorbe bien alcanzando niveles pico en sangre entre 6-12 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre 64 y 80%. El volumen de distribución es de aproximadamente 21 L/kg. Los estudios *in vitro* han demostrado que aproximadamente 97,5% del amlodipino circulante está ligado a las proteínas plasmáticas.

La absorción del amlodipino no se ve afectada por el consumo de alimentos.

En estudios con atorvastatina: La atorvastatina se absorbe rápidamente después de la administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas se presentan dentro de las siguientes una a dos horas. El grado de absorción y las concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentan en proporción con la dosis de atorvastatina. Las tabletas de atorvastatina tienen una biodisponibilidad de 95% a 99% comparadas con las soluciones. La biodisponibilidad absoluta de la atorvastatina es de aproximadamente 14% y la disponibilidad sistémica y la actividad inhibitoria de la reductasa de HMG-CoA es de aproximadamente 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a la depuración presistémica en la mucosa gastrointestinal y/o un metabolismo de primer paso hepático. Si bien la comida disminuye la velocidad y el grado de absorción del medicamento en cerca de 25% y 9%, respectivamente, valorado por $C_{m\acute{a}x}$ y ABC, la reducción del C-LDL es similar ya sea que la atorvastatina se dé con o sin comida. Las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina son más bajas (aproximadamente 30% para $C_{m\acute{a}x}$ y ABC) luego de la administración del medicamento por la noche comparada con la mañana. Sin embargo, la reducción del C-LDL es igual sin importar la hora del día de la administración del medicamento (consulte la **Sección 4.2. Posología y método de administración**).

Distribución

En estudios con atorvastatina: La media del volumen de distribución de la atorvastatina es de aproximadamente 381 litros. La atorvastatina está ligada a las proteínas plasmáticas en $\geq 98\%$. Una proporción eritrocito/plasma de aproximadamente 0,25 indica una mala penetración del medicamento dentro de los glóbulos rojos.

Metabolismo y excreción

En estudios con amlodipino: La vida media terminal de eliminación del plasma es de cerca de 35-50 horas y concuerda con la dosificación una vez al día. El estado de equilibrio de los niveles plasmáticos se alcanza después de 7-8 días de dosificación consecutiva. El amlodipino es extensamente metabolizado por el hígado a metabolitos inactivos y 10% del compuesto primario y 60% de los metabolitos se excretan por la orina.

En estudios con atorvastatina: La atorvastatina se metaboliza extensamente a derivados orto- y para-hidroxilados y varios productos de la beta-oxidación. La inhibición *in vitro* de la reductasa de la HMG-CoA por los metabolitos orto- y para-hidroxilados es equivalente a la de la atorvastatina. Aproximadamente 70% de la actividad inhibitoria circulante de la reductasa de la HMG-CoA se atribuye a los metabolitos activos. Los estudios *in vitro* sugieren la importancia del metabolismo de la atorvastatina por el citocromo hepático P450 3A4, concordante con el aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en seres humanos luego de la administración conjunta con eritromicina, un inhibidor conocido de esta isoenzima. Los estudios *in vitro* también indican que la atorvastatina es un inhibidor débil del citocromo P450 3A4. La administración conjunta de atorvastatina no produjo un efecto clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de la terfenadina, un compuesto predominantemente metabolizado por el citocromo P450 3A4; en consecuencia, es poco probable que la atorvastatina altere en grado significativo la farmacocinética de otros sustratos del citocromo P450 3A4 (consulte la **Sección 4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**). En animales el metabolito orto-hidroxi sufre glucuronidación adicional.

La atorvastatina y sus metabolitos se eliminan principalmente por la bilis luego de sufrir metabolismo hepático y/o extrahepático; no obstante, el medicamento no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media plasmática promedio de eliminación de la atorvastatina en seres humanos es de aproximadamente 14 horas, pero la vida media de actividad inhibitoria de la reductasa de la HMG-CoA es de 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos de 2% de a dosis de atorvastatina se recupera en la orina luego de la administración oral.

Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Atorvastatina también se identifica como un sustrato de los transportadores de eflujo MDR1 y BCRP, lo que puede limitar la absorción intestinal y la depuración biliar de atorvastatina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En estudios con atorvastatina: Las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina aumentan marcadamente (cerca de 16 veces en $C_{\text{máx}}$ y 11 veces en ABC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Childs-Pugh B) (consulte la **Sección 4.3. Contraindicaciones**).

Insuficiencia renal (consulte la Sección 4.2. Posología y método de administración)

En estudios con amlodipino: Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de deterioro de la función renal. El amlodipino no es dializable.

En estudios con atorvastatina: La enfermedad renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas o los efectos sobre los lípidos de la atorvastatina. Así pues, no se necesita ajustar las dosis en pacientes que tienen disfunción renal.

Género

En estudios con atorvastatina: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en mujeres difieren (aproximadamente 20% más altas para $C_{\text{máx}}$ y 10% más bajas para ABC) de las de los hombres. Sin embargo, no hubo diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos entre hombres y mujeres.

Ancianos

En estudios con amlodipino: El tiempo hasta el alcance de las concentraciones plasmáticas pico de amlodipino es similar en ancianos y en sujetos más jóvenes. La depuración del amlodipino tiende a disminuir con los aumentos resultantes del ABC y la vida media de eliminación en pacientes ancianos. Los aumentos del ABC y la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad estudiado. El amlodipino, usado en dosis similares en ancianos o pacientes más jóvenes, es igualmente bien tolerado.

En estudios con atorvastatina: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son más altas (aproximadamente 40% para $C_{\text{máx}}$ y 30% para ABC) en ancianos saludables (edades ≥ 65 años) que en adultos jóvenes. El estudio ACCESS evaluó específicamente pacientes ancianos con respecto al alcance de sus metas de tratamiento del NCEP. El estudio incluyó 1087 pacientes menores de 65 años de edad, 815 pacientes mayores de 65 años de edad y 185 pacientes mayores de 75 años de edad. No se observaron diferencias en seguridad, eficacia o alcance de la meta del tratamiento de los lípidos entre pacientes ancianos y la población general.

Pediatría

En estudios con amlodipino: En un estudio clínico de exposición crónica, 73 niños hipertensos con edades de 12 meses a menor o igual a 17 años, se dio amlodipino en dosis diarias promedio de 0,17 mg/kg. La depuración en sujetos con una mediana de peso de 45 kg fue de 23,7 L/h y 17,6 L/h en hombres y mujeres, respectivamente. Esto se encuentra en un intervalo similar a los estimativos publicados de 24,8 L/h en un adulto de 70 kg. El estimativo promedio del volumen de distribución para un paciente de 45 kg fue de 1130 L (25,11 L/kg). Se observó el mantenimiento del efecto sobre la presión arterial en todas las 24 horas del intervalo de dosificación con poca diferencia en el efecto de variación de picos y valles. Comparados con los de la farmacocinética histórica del adulto, los parámetros observados en este estudio indican que la dosificación una vez al día es apropiada.

En estudios con atorvastatina

En un estudio abierto de 8 semanas, se trató a pacientes pediátricos con 1 en la escala de Tanner (N=15) y ≥ 2 en la escala de Tanner (N=24) (de 6 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota y un valor inicial de C-LDL de ≥ 4 mmol/L con tabletas masticables de 5 mg o 10 mg, o tabletas recubiertas de 10 mg o 20 mg de atorvastatina una vez al día, respectivamente. El peso corporal fue la única covariable significativa en el modelo de farmacocinética poblacional de atorvastatina. La depuración oral aparente de atorvastatina en sujetos pediátricos pareció ser similar que en adultos, cuando se aumentó de manera escalonada y alométrica según el peso corporal. Se observaron disminuciones coherentes en C-LDL y CT sobre el rango de las exposiciones a atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina.

Interacciones medicamentosas

En estudios con atorvastatina: A continuación se resume el efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de la atorvastatina, así como el efecto de la atorvastatina sobre la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente (consulte la **Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso** y la **Sección 4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).

Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de la atorvastatina

Medicamento administrado conjuntamente y régimen de dosificación	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del ABC ^{&}	Proporción de la C _{máx} ^{&}
#Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg QD ^a durante 28 días	8,7	10,7
#Tipranavir 500 mg BID ^b /ritonavir 200 mg BID ^b , 7 días	10 mg SD ^c	9,4	8,6
#Glecaprevir 400 mg QD ^a /Pibrentasvir 120 mg QD ^a , 7 días	10 mg QD ^a durante 7 días	8,3	22,0
#Telaprevir 750 mg q8h ^f , 10 días	20 mg SD ^c	7,9	10,6
#Elbasvir 50 mg QD ^a /grazoprevir 200 mg QD ^a , 13 días	10 mg SD ^c	1,95	4,3
#Boceprevir 800 mg TID ^d , 7 días	40 mg SD ^c	2,3	2,7
#Simeprevir 150 mg QD ^a , 10 días	40 mg SD ^c	2,12	1,70
#Lopinavir 400 mg BID ^b /ritonavir 100 mg BID ^b , 14 días	20 mg QD ^a durante 4 días	5,9	4,7
#,‡Saquinavir 400 mg BID ^b /ritonavir 400 mg BID ^b , 15 días	40 mg QD ^a durante 4 días	3,9	4,3
#Claritromicina 500 mg BID ^b , 9 días	80 mg QD ^a durante 8 días	4,5	5,4
#Darunavir 300 mg BID ^b /ritonavir 100 mg BID ^b , 9 días	10 mg QD ^a durante 4 días	3,4	2,2
#Itraconazol 200 mg QD ^a , 4 días	40 mg SD ^c	3,3	1,20
#Letermovir 480 mg QD, 10 días ^a	20 mg SD ^c	3,29	2,17
#Fosamprenavir 700 mg BID ^b /ritonavir 100 mg BID ^b , 14 días	10 mg QD ^a durante 4 días	2,5	2,8
#Fosamprenavir 1400 mg BID ^b , 14 días	10 mg QD ^a durante 4 días	2,3	4,0
#Nelfinavir 1250 mg BID ^b , 14 días	10 mg QD ^a durante 28 días	1,74	2,2
#Zumo de toronja, 240 mL QD ^a *	40 mg SD ^c	1,37	1,16
Diltiazem 240 mg QD ^a , 28 días	40 mg SD ^c	1,51	1,00
Eritromicina 500 mg QID ^e , 7 días	10 mg SD ^c	1,33	1,38
Amlodipino 10 mg, SD ^c	80 mg SD ^c	1,18	0,91
Cimetidina 300 mg QID ^e , 2 semanas	10 mg QD ^a durante 2 semanas	1,00	0,89
Colestipol 10 g BID ^b , 24 semanas	40 mg QD ^a durante 8 semanas	NA	0,74**
Maalox TC [®] 30 mL QID ^e , 17 días	10 mg QD ^a durante 15 días	0,66	0,67
Efavirenz 600 mg QD ^a , 14 días	10 mg durante 3 días	0,59	1,01
#Rifampicina 600 mg QD ^a , 7 días (administrada conjuntamente) [†]	40 mg SD ^c	1,12	2,9

Medicamento administrado conjuntamente y régimen de dosificación	Atorvastatina		
#Rifampicina 600 mg QD ^a , 5 días (dosis separadas) [†]	40 mg SD ^c	0,20	0,60
#Gemfibrozilo 600 mg BID ^b , 7 días	40 mg SD ^c	1,35	1,00
#Fenofibrato 160 mg QD ^a , 7 días	40 mg SD ^c	1,03	1,02

& Representa la proporción de los tratamientos (medicamento administrado de forma simultánea más atorvastatina frente a atorvastatina sola).

Puede encontrar el significado clínico en las Secciones 4.4 Advertencias especiales y precauciones de administración y 4.5 Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacción

* Se ha informado de mayores aumentos del ABC (proporción del ABC de hasta 2,5) y/o la C_{máx} (proporción de la C_{máx} de hasta 1,71) con el consumo excesivo de zumo de toronja (≥750 mL – 1,2 litros al día).

** Proporción con base en una muestra única tomada de 8 a 16 h después de la dosis

† Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, se recomienda la administración conjunta simultánea de la atorvastatina con la rifampicina, ya que la demora de la administración de atorvastatina después de la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

‡ La dosis de saquinavir/ ritonavir en este estudio no es la dosis clínicamente usada. El aumento de la exposición cuando se utiliza clínicamente atorvastatina es probable que sea mayor que lo observado en este estudio. Por lo tanto, se debe tener precaución y debe ser utilizada la dosis más baja necesaria.

^a Una vez al día

^b Dos veces al día

^c Dosis única

^d Tres veces al día

^e Cuatro veces al día

^f Cada 8 horas

Efecto de la atorvastatina sobre la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente

Atorvastatina	Medicamento administrado conjuntamente y régimen de dosificación		
	Medicamento/Dosis (mg)	Proporción del ABC^{&}	Proporción de la C_{máx}^{&}
80 mg QD ^a durante 15 días	Antipirina, 600 mg SD ^c	1,03	0,89
80 mg QD ^a durante 10 días	Digoxina 0,25 mg QD ^a , 20 días [#]	1,15	1,20
40 mg QD ^a durante 22 días	Anticonceptivo oral QD ^a , 2 meses	1,28	1,23
	- Noretindrona 1 mg - Etinilestradiol 35µg	1,19	1,30
10 mg, SD ^c	Tipranavir 500 mg BID ^b /ritonavir 200 mg BID ^b , 7 días	1,08	0,96
10 mg, QD ^a durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID ^b , 14 días	0,73	0,82
10 mg QD ^a durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID ^b /ritonavir 100 mg BID ^b , 14 días	0,99	0,94

& Representa la proporción de los tratamientos (medicamento administrado de forma simultánea más atorvastatina frente a atorvastatina sola).

Puede ver el significado clínico en la Sección 4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

^a Una vez al día

^b Dos veces al día

^c Dosis única

5.3. Datos de seguridad preclínica

Carcinogénesis

En estudios con amlodipino: Las ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, en concentraciones calculadas para proporcionar niveles diarios de dosificación de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. Las dosis más altas (para los ratones, similar y para las ratas dos

veces* la máxima dosis clínica recomendada de 10 mg calculada con base en mg/m²) fueron cercanas a la máxima dosis tolerada para ratones pero no para ratas.

En estudios con atorvastatina: La atorvastatina no fue carcinogénica en ratas. La máxima dosis empleada fue 63 veces más alta que la dosis más alta usada en seres humanos (80 mg/día) calculada sobre la base de mg/kg de peso corporal y 8 a 16 veces más alta con base en los valores de ABC (0-24). En un estudio de dos años en ratones, las incidencias de adenomas hepatocelulares en machos y de carcinomas hepatocelulares en hembras aumentaron a la máxima dosis empleada, que fue 250 veces más alta que la dosis más alta usada en seres humanos calculada sobre la base de mg/kg de peso corporal. La exposición sistémica fue 6 a 11 veces más alta con base en el ABC (0-24).

Todos los demás medicamentos químicamente parecidos de esta clase han inducido tumores tanto en ratones como en ratas en múltiplos de 12 a 125 veces sus dosis clínicas más altas recomendadas, calculadas sobre la base de mg/kg de peso corporal.

*Con base en un peso del paciente de 50 kg.

Mutagénesis

En estudios con amlodipino: Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento en el nivel de los genes o de los cromosomas.

En estudios con atorvastatina: La atorvastatina no mostró potencial mutagénico o clastogénico en cuatro exámenes *in vitro* con y sin activación metabólica o en un examen *in vivo*. Dio negativo en la prueba de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* y en el examen de mutación anterógrada de HGPRT en células pulmonares de hámster chino *in vitro*. La atorvastatina no produjo aumentos significativos de las aberraciones cromosómicas en el examen de células pulmonares de hámster chino *in vitro* y dio negativo en la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo*.

Deterioro de la fertilidad

En estudios con amlodipino: No hubo efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos durante 64 días y hembras 14 días antes del apareamiento) en dosis de hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la máxima dosis humana recomendada de 10 mg con base en mg/m²).

*Con base en peso del paciente de 50 kg.

En estudios con atorvastatina: No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas macho que recibieron dosis de atorvastatina de hasta 175 mg/kg/día o en ratas hembra que recibieron dosis de hasta 225 mg/kg/día. Estas dosis son de 100 a 140 veces la máxima dosis humana recomendada calculada con base en mg/kg. La atorvastatina no causó efectos adversos sobre los parámetros de los espermatozoides o el semen, ni sobre la histopatología de los órganos de la reproducción en perros que recibieron dosis de 10, 40 o 120 mg/kg durante dos años.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Granulado: Almidón Pregelatinizado, Carbonato de Calcio, Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Hidroxipropilcelulosa, Polisorbato 80.

Mezcla: Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Dióxido de Silicio Coloidal, Estearato de Magnesio.

Recubrimiento: Opadry II Blanco 85F28751, Agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Vida útil

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a una temperatura no mayor a 30 °C.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Presentaciones comerciales:

NORVASTOR® 5/10 mg

Caja x 1 blíster x 10 tabletas recubiertas + inserto

Caja x 2 blísteres x 7 tabletas recubiertas c/u + inserto

Caja x 3 blísteres x 10 tabletas recubiertas c/u + inserto

Muestra médica: Caja x 1 blíster x 2 tabletas recubiertas + inserto

NORVASTOR® 5/20 mg

Caja x 1 blíster x 10 tabletas recubiertas + inserto

Caja x 2 blísteres x 7 tabletas recubiertas c/u + inserto

Caja x 3 blísteres x 10 tabletas recubiertas c/u + inserto

Muestra médica: Caja x 1 blíster x 2 tabletas recubiertas + inserto

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

Ninguna.

Fabricado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH-Betriebsstätte, Freiburg – Alemania.

Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda., Quito – Ecuador.

Basado en CDS v26 de 15 de Diciembre de 2020.

Nombre Genérico: Amlodipino Besilato /Atorvastatina cálcica

Versión No.: 26.0

Fecha efectiva: 15 de Diciembre de 2020

Reemplaza a: 24 de Enero de 2020