DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento del Producto:	Amlodipina/Atorvastatina Tabletas
Número del Documento del Producto:	CDS versiones 19.0, 20.0, 21.0, 22.0
Fecha de la última revisión:	12 de abril de 2016; 23 de noviembre de 2016; 10 de marzo de 2017; 05 de Septiembre de 2017
Reemplaza a:	9 de octubre de 2015; 12 de abril de 2016; 10 de marzo de 2017

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

CADUET

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingredientes activos: besilato de amlodipina, atorvastatina cálcica.

Las tabletas para administración oral contienen besilato de amlodipina y atorvastatina cálcica equivalente a 5 mg / 10 mg, 5 mg / 20 mg, 5 mg / 40 mg, 10 mg / 10 mg y 10 mg / 20 mg concentración de dosificación de amlodipina / atorvastatina, respectivamente.

No todas las presentaciones comerciales se encuentran disponibles en cada país.

Excipientes:
Caduet 5 mg / 10 mg: Cada tableta contiene 15.00 mg de almidón pregelatinizado.
Caduet 5 mg / 20 mg: Cada tableta contiene 30.00 mg de almidón pregelatinizado.
Caduet 5 mg / 40 mg: Cada tableta contiene 60.00 mg de almidón pregelatinizado.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas [1,2]

El producto combinado de amlodipina / atorvastatina (que en este documento se nombrará de aquí en adelante "amlodipina / atorvastatina") está indicado para las siguientes poblaciones de pacientes:

1. Pacientes con mayor riesgo cardiovascular por la presencia de dos factores de riesgo modificables, hipertensión y dislipidemia; y/o
2. Pacientes con aumento de riesgo cardiovascular debido a la presencia de Enfermedad Coronaria (CHD) sintomática expresada como angina con factor de riesgo modificable adicional de dislipidemia; y/o

3. Prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes hipertensos (ver a continuación - *Prevención de Complicaciones Cardiovasculares*).

En estos pacientes con factores de riesgo cardiovascular múltiple, amlodipina / atorvastatina está indicada para:

1. El manejo de la hipertensión y/o angina (vasoespástica o estable crónica) con dislipidemia en pacientes para los cuales el tratamiento tanto con amlodipina como con atorvastatina es adecuado.

2. Para aquellos pacientes con mayor riesgo cardiovascular y la presencia de dos o más factores modificables, pero sin evidencia clínica de enfermedad coronaria para reducir el riesgo de infarto de miocardio y para reducir el riesgo de procesos de revascularización y la necesidad de hospitalización por angina en pacientes con enfermedad coronaria. Puede emplearse sola o combinada con otros fármacos antianginales en pacientes con angina refractaria a nitratos y/o dosis adecuadas de beta bloqueadores.

3. Como coadyuvante en la dieta para tratamiento de pacientes con valores elevados de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B y triglicéridos y para aumentar el colesterol HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia heterocigoto en familiar y en no familiar), hiperlipidemia combinada (mixta) (tipos IIa y IIb de *Fredrickson*) , niveles altos de triglicéridos séricos (Tipo IV de *Fredrickson*) y en pacientes con disbetalipoproteínemia (Tipo III de *Fredrickson*) que no respondan adecuadamente a la dieta.

Hipertensión[1]

El componente de amlodipina está indicado para el tratamiento de primera línea de hipertensión y puede emplearse como el único agente para controlar la presión arterial (PA) en la mayoría de los pacientes. Aquellos pacientes no controlados adecuadamente con un solo agente antihipertensivo (distinto de amlodipina) quizá se beneficien de la adición del componente amlodipina de amlodipina / atorvastatina, del mismo modo que se beneficiarían por la adición de amlodipina sola.

Amlodipina está indicada también para reducir el riesgo de CHD mortal e infarto del miocardio (MI) no mortal y reducir el riesgo de accidente cerebrovascular.

Enfermedad Coronaria[1]

El componente amlodipina está indicado para reducir el riesgo de procedimientos de revascularización coronaria y la necesidad de hospitalización por angina en pacientes con enfermedad arterial (CAD).[2]

Angina Estable Crónica[1]

El componente amlodipina está indicado para el tratamiento de primera línea de isquemia del miocardio ya sea a causa de obstrucción fija (angina estable) y / o vasoespasmo / vasoconstricción (angina de Prinzmetal o variable) de la vasculatura coronaria. Amlodipina / atorvastatina puede emplearse cuando la presentación clínica sugiere posible componente vasoespástico / vasoconstrictor pero no se ha confirmado que exista vasoespasmo / vasoconstricción. Amlodipina /

atorvastatina puede emplearse sola o combinada con otros fármacos antianginales en pacientes con angina refractaria a nitratos y / o dosis adecuadas de beta bloqueadores.

Dislipidemia[2]

El componente atorvastatina está indicado como coadyuvante a la dieta para tratamiento de pacientes con valores elevados de colesterol total (total-C), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), apolipoproteína B (apo B) y triglicéridos (TG) y para aumentar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia heterocigoto en familiar y no familiar) hiperlipidemia combinada (mixta) (Tipos IIa y IIb de *Fredrickson*), niveles altos de triglicéridos séricos (Tipo IV de *Fredrickson*) y en pacientes con disbetalipoproteinemia (Tipo III de *Fredrickson*) que no respondan adecuadamente a la dieta.

El componente atorvastatina está indicado para reducir el total-C y el LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar (FH) homocigoto.

Prevención de Complicaciones Cardiovasculares

En pacientes sin enfermedad cardiovascular clínicamente evidente (CVD) y con o sin dislipidemia pero con factores de riesgo múltiple para CHD como tabaquismo, hipertensión, diabetes, HDL-C bajo o historia familiar de CHD temprana atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de CHD mortal e MI no mortal.
- Reducir el riesgo de accidentes cerebrovascular.
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina de pecho.

En pacientes con CHD clínicamente evidente atorvastatina está indicado para:

- Reducir el riesgo de IM no mortal.
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular mortal y no mortal.
- Reducir el riesgo en procedimientos de revascularización.
- Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva (CHF).
- Reducir el riesgo de angina.

Pacientes Pediátricos (de 10 a 17 años)

Atorvastatina está indicado como coadyuvante de la dieta para reducir los niveles de total-C, LDL-C y apo B en muchachos y muchachas en postmenarquía de 10 a 17 años con FH heterocigoto si están presentes las siguientes observaciones tras una prueba adecuada con terapia dietética:

a. LDL-C permanece $\geq$190 mg/dL ó
b. LDL-C permanece $\geq$160 mg/dL y
    - Hay historia familiar positiva de CVD prematura o
    - Están presentes dos más factores de riesgo de CVD distintos en el paciente pediátrico.

4.2. Posología y método de administración

Consideraciones Generales[1,2]

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

El rango de dosificación para amlodipina / atorvastatina es 5 mg / 10 mg hasta dosis máxima de 10 mg / 80 mg una vez al día. La dosis inicial y la dosis de mantenimiento deben individualizarse basándose tanto en la eficacia como en la tolerancia para cada componente individual en el tratamiento de hipertensión / angina y dislipidemia. Las directrices de tratamiento actualizadas deben consultarse para establecer metas de tratamiento para pacientes basándose en sus características basales. Las dosis pueden tomarse en cualquier hora del día con o sin alimentos.

Como componente de intervención por factores múltiples de riesgo, amlodipina / atorvastatina debe usarse además de medidas no farmacológicas, incluyendo dieta adecuada, ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos, cese del tabaquismo y para tratar problemas médicos subyacentes cuando la respuesta a estas medidas haya sido inadecuada.

Tras inicio y / o titulación de amlodipina / atorvastatina los niveles de lípidos deben analizarse y la PA debe medirse en 2 a 4 semanas, para ajustar en consecuencia la dosis de los componentes amlodipina / atorvastatina. La titulación de respuesta de PA puede realizarse más rápido si es clínicamente necesario.

Terapia Inicial[1,2]

Amlodipina / atorvastatina puede emplearse para iniciar tratamiento en pacientes con hiperlipidemia e hipertensión o angina. La dosis inicial recomendada de amlodipina / atorvastatina debe basarse la combinación adecuada de recomendaciones para los componentes amlodipina y atorvastatina consideradas por separado. La dosis máxima de componente amlodipina del producto amlodipina / atorvastatina es 10 mg una vez al día. La dosis máxima del componente atorvastatina del producto amlodipina / atorvastatina es 80 mg una vez al día.

Terapia de Sustitución[1,2]

Amlodipina / atorvastatina puede sustituirse por sus componentes titulados individualmente. Los pacientes pueden recibir la dosis equivalente de amlodipina / atorvastatina o una dosis de amlodipina / atorvastatina con mayores cantidades de amlodipina, atorvastatina o ambas para efectos antianginosos adicionales, reducción de PA o efecto de reducción de lípidos.

Amlodipina / atorvastatina puede emplearse como terapia adicional en pacientes que ya estén tomando uno de sus componentes. Como terapia inicial para una indicación y continuación de tratamiento de otra, la dosis inicial recomendada de amlodipina / atorvastatina debe elegirse basándose en continuación de los componentes usados previamente y en dosis inicial recomendada para el componente que se agrega.

Medicamento Concomitante (Ver también sección 4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción)

El componente amlodipina del producto amlodipina / atorvastatina ha sido coadministrado de manera segura con diuréticos tiazídicos, bloqueadores alfa, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), nitratos de larga duración y nitroglicerina sublingual[1]. Amlodipina / atorvastatina también se ha administrado de manera segura con los medicamentos anteriormente mencionados.[3]

El componente atorvastatina de amlodipina / atorvastatina puede usarse combinado con una resina enlazante de ácido biliar para efectos aditivos de reducción de lípidos[2]. La combinación de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa y fibratos en general debe evitarse[2] (ver sección **4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso** y la sección **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).

Poblaciones Especiales y Condiciones Especiales para Dosificación

Enfermedad Coronaria (Estudios de Amlodipina)[1]

En pacientes con CAD, el rango de dosificación recomendado es de 5 mg a 10 mg de amlodipina una vez al día. En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes requirieron 10 mg una vez al día (ver sección **5.1. Propiedades farmacodinámicas - Farmacodinamia de Amlodipina/Atorvastatina** – Uso en pacientes con enfermedad Coronaria).

Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada (Mixta) (Estudios con Atorvastatina)[2]

La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. Es evidente una respuesta terapéutica en un lapso de 2 semanas y la respuesta máxima suele alcanzarse en 4 semanas. La respuesta se mantiene durante la terapia crónica.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigoto (Estudios con Atorvastatina)[2]

En un estudio de uso por compasión en pacientes con FH homocigoto la mayoría de los pacientes respondieron a 80 mg de atorvastatina con reducción mayor del 15% de LDL-C (18%-45%).

Uso en Pacientes con Funcionamiento Hepático Alterado[1,2]

Amlodipina / atorvastatina no debe emplearse en pacientes con afección hepática (ver sección **4.3. Contraindicaciones** y sección **4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Uso en Pacientes con Funcionamiento Renal Alterado[2]

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con funcionamiento renal alterado (ver sección **4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Uso en Personas de Edad Avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Uso en Niños

No se han realizado estudios para determinar la seguridad o eficacia de amlodipina / atorvastatina (producto combinado) en poblaciones pediátricas. Sin embargo, se han realizado estudios en poblaciones pediátricas con amlodipina pediátrica sola y atorvastatina pediátrica sola (ver a continuación).

Estudios con Amlodipina[1]

La dosis oral de antihipertensivo recomendada en pacientes pediátricos de 6 a 17 años es 2.5 mg a 5 mg una vez al día. No se han estudiado dosis en exceso de 5 mg al día en pacientes pediátricos (ver sección **5.1. Propiedades farmacodinámicas** y sección **5.2. Propiedades Farmacocinéticas**).

El efecto de amlodipina sobre la PA en pacientes de menos de 6 años se desconoce.

Estudios con atorvastatina[2]

Uso en pacientes pediátricos con dislipidemias graves[13,14,31]

Para los pacientes de 10 años de edad y mayores, la dosis de comienzo 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 deben individualizarse de acuerdo con la meta de terapia recomendada (ver sección **4.1. Indicaciones terapéuticas** y sección **5.1. Propiedades farmacodinámicas**). Deben realizarse ajustes e intervalos de 4 semanas o más.

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

Uso en Combinación con Otros Compuestos Medicinales

Estudios con atorvastatina[2]

En casos en que es necesario coadministrar atorvastatina con ciclosporina, telaprevir[24], o la combinación tipranavir/ritonavir[24], la dosis de atorvastatina no debe exceder 10 mg.

Se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas que dan como resultado aumentos en la concentración sistémica de la atorvastatina con los inhibidores de la proteasa VIH ((lopinavir mas ritonavir, saquinavir mas ritonavir, darunavir mas ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir mas ritonavir y nelfinavir), inhibidor de la proteasa de la hepatitis C (boceprevir), claritromicina e itraconazol. Se debe tener precaución al co-prescribir atorvastatina y se recomienda realizar la evaluación clínica apropiada para garantizar que se emplea la menor dosis necesaria de atorvastatina[26] (ver la sección **4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso - Efectos Músculo Esqueléticos** y la sección **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).

4.3. Contraindicaciones[1,2]

Amlodipina / atorvastatina está contraindicada en pacientes que:

1. Tienen hipersensibilidad conocida a dihidropiridinas,* amlodipina, atorvastatina o cualquier componente de este medicamento,
2. Tienen enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes no explicadas de transaminasas séricas >3 x el límite superior normal [ULN],
3. Están embarazadas, en etapa de lactancia o tienen potencial reproductivo y no están usando medidas anticonceptivas adecuadas. Amlodipina / atorvastatina debe administrarse a mujeres en edad reproductiva solo cuando tengan muy pocas probabilidades de concebir y se les haya informado sobre los riesgos potenciales para el feto.

* Amlodipina es una dihidropiridina bloqueadora del canal de calcio.[25]

4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso

Uso en Pacientes con Insuficiencia Cardiaca[1]

En un estudio a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE -2) de pacientes tratados con amlodipina con insuficiencia cardiaca clase III-IV de New York Heart Association (NYHA) de etiología no isquémica amlodipina se asoció con aumento de reportes de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de insuficiencia cardiaca en comparación con placebo (ver sección **5.1. Propiedades farmacodinámicas**).

Uso en Pacientes con Alteración del Funcionamiento Hepático (Ver también Sección 4.3. Contraindicaciones)

Efectos Hepáticos[2]

Como ocurre con otros agentes que disminuyen los lípidos de la clase de inhibidores de HMG-CoA reductasa se ha reportado elevaciones moderadas (>3 x ULN) de transaminasas séricas tras terapia con atorvastatina. El funcionamiento hepático se monitoreó antes de que saliera el producto al mercado y también se han realizado estudios clínicos post salida al mercado con atorvastatina administrada a dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

Ocurrieron incrementos persistentes de transaminasas séricas (>3 x ULN en dos o más ocasiones) 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 ni otros signos o síntomas clínicos. Al reducir la dosificación de atorvastatina o interrumpir o descontinuar el tratamiento farmacológico, los niveles de transaminasa regresaron a niveles pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron con el tratamiento con dosis reducida de atorvastatina sin secuelas.

Deben realizarse pruebas de funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento y periódicamente después de ello. Los pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma que sugiera lesión hepática deben someterse a pruebas de funcionamiento hepático. Los pacientes que desarrollen incremento a niveles de transaminasa deben ser monitoreados hasta que la (s) anomalía (s) se resuelva (n). En caso de incremento de alanina transaminasa (ALT) o aspartato transaminasa (AST) >3x ULN persistente, se recomienda reducción de la dosis o supresión de amlodipina /

atorvastatina. Atorvastatina puede provocar elevación de transaminasas (ver sección **4.8. Efectos indeseables**).

Amlodipina / atorvastatina debe usarse con cautela en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y / o tengan historia de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes o inexplicables de transaminasa son contraindicaciones para el uso de amlodipina / atorvastatina (ver sección **4.3. Contraindicaciones**).

Efectos Músculo Esqueléticos[2]

Se ha reportado mialgia en pacientes tratados con atorvastatina (ver sección **4.8. Efectos indeseables**). La miopatía que se define como dolores musculares o debilidad muscular junto con elevación de valores de creatina fosfocinasa (CPK) > 10 x ULN, debe considerarse en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular y / o elevación notable de CPK. Se debe aconsejar al paciente que reporte con prontitud dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad en particular si va acompañado de malestar general o fiebre. La terapia con amlodipina / atorvastatina debe descontinuarse si ocurren niveles marcadamente altos de CPK o se diagnostica o se sospecha miopatía. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de HMG-CoA reductasa se incrementa con la administración concurrente de ciclosporina derivados de ácido fibrico, eritromicina, niacina, antifúngicos azólicos, colchicina, telaprevir, boceprevir[26] o la combinación de tipranavir/ritonavir.[24] Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo de citocromo P450 3A4 y / o el transporte del fármaco. CYP3A4 es la isoenzima hepática primaria que se sabe participa en la biotransformación de atorvastatina. Los médicos que consideran una terapia combinada con atorvastatina y derivados del ácido fíbrico, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antifúngicos azólicos o dosis de niacina modificadora de lípidos, deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y monitorear con cuidado a los pacientes para cualquier signo y síntoma de dolor muscular, sensibilidad o debilidad en particular durante los meses iniciales de la terapia y durante cualquier período de titulación ascendente de la dosis de cualquiera de los fármacos. Por lo tanto también debe considerarse dosis iniciales y de mantenimiento más bajas del componente atorvastatina cuando se tome concomitantemente con los fármacos anteriormente mencionados. No se recomienda la administración concurrente de atorvastatina y ácido fusídico, por lo cual la suspensión transitoria de la atorvastatina puede aconsejarse durante la terapia con ácido fusídico (ver sección **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**). Las determinaciones periódicas de CPK pueden considerarse en estos casos pero no hay seguridad de que dicho monitoreo prevenga la ocurrencia de miopatía severa. Atorvastatina / amlodipina puede causar una elevación de CPK debido al componente de atorvastatina (ver sección **4.8. Efectos indeseables**).

Como ocurre con otros fármacos de la clase de inhibidores de la HMG-CoA reductasa se ha reportado casos raros 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. Tales pacientes ameritan un monitoreo más estrecho de los efectos sobre el músculo esquelético.[19] La terapia con amlodipina / atorvastatina deberá retenerse temporalmente o descontinuarse en cualquier paciente con afección aguda grave que sugiera miopatía o que tenga un factor de riesgo que le predisponga a desarrollar insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis, (por ejemplo, infección aguda severa; hipotensión; cirugía mayor; traumatismo; trastornos severos de tipo metabólico; endocrino y de electrolitos y convulsiones descontroladas). El control de la hipertensión puede continuarse con la dosis adecuada de amlodipina.

Accidente Cerebrovascular Hemorrágico[2]

Un análisis post-hoc de un estudio clínico en 4731 pacientes sin CHD que presentaron accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (TIA) en los 6 meses anteriores y en quienes se inició atorvastatina 80 mg revelaron mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de atorvastatina 80 mg en comparación con placebo (55 atorvastatina vs 33 placebo). Los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico al comenzar el estudio aparentemente corrieron mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico recurrente (7 atorvastatina contra 2 placebo). Sin embargo, en pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos accidentes cerebrovascular de cualquier tipo (265 atorvastatina contra 311 placebo) y menos eventos en CHD (123 atorvastatina vs 204 placebo) (ver sección **5.1. Propiedades farmacodinámicas - Accidente Cerebrovascular Recurrente**).

Función endocrina

Se han comunicado aumentos en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y de la glucosa en suero en ayunas con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la atorvastatina. El riesgo de hiperglicemia, no obstante, se ve compensado por la reducción de riesgos cardiovasculares con estatinas.[24]

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

Los datos de datos de un estudio de interacción farmacológica respecto a 10 mg de amlodipina y 80 mg de atorvastatina en sujetos saludables indican que la farmacocinética de amlodipina no se altera cuando estos fármacos se coadministran. El efecto de amlodipina sobre la farmacocinética de atorvastatina no demostró efectos sobre $C_{máx}$: 91% (intervalo de confianza [CI] del 90%: 80%-103%), pero ABC de atorvastatina aumentó en 18% (CI del 90%: 109%-127%) en presencia de amlodipina.[4]

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con amlodipina / atorvastatina y otros fármacos aunque se han realizado estudios usando los componentes individuales amlodipina y atorvastatina como se describe a continuación.

Interacciones de amlodipina[1]

Amlodipina ha sido administrada de manera segura con diuréticos tiazídicos, bloqueadores alfa, bloqueadores beta, inhibidores de la ACE, nitratos de larga duración, nitroglicerina sublingual, anti inflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Inhibidores CYP3A4

La co-administración de una dosis diaria de 180 mg de diltiazem con 5 mg de amlodipina en pacientes hipertensos de edad avanzada (69-87 años de edad) dio como resultado un aumento del 57% en la exposición sistémica a amlodipina.[22] La co-administración de eritromicina en voluntarios sanos (de 18-43 años de edad) no alteró significativamente la exposición sistémica a amlodipina (aumento del 22% en ABC).[21] Si bien se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos, es posible que las variaciones farmacocinéticas sean más pronunciadas en las personas de edad avanzada.

Inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo: ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar las concentraciones de amlodipina en el plasma en mayor medida que diltiazem. Amlodipina debe ser usada con precaución junto con inhibidores de CYP3A4.[25]

Claritromicina

La claritromicina es un inhibidor de CYP3A4. Existe un aumento del riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina con amlodipina. Se recomienda una estrecha observación de los pacientes cuando amlodipina se co-administra con claritromicina.[28]

Inductores CYP3A4

No existe información disponible con respecto al efecto de los inductores de CYP3A4 en amlodipina. El uso concomitante de inductores de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*) puede producir una menor concentración de amlodipina en el plasma. Amlodipina debe ser usada con precaución junto con inductores de CYP3A4.

Jugo de toronja

La co-administración de 240 mL de jugo de toronja con una dosis única por vía oral de 10 mg de amlodipina en 20 voluntarios sanos no arrojó ningún efecto significativo en la farmacocinética de amlodipina. El estudio no permitió examinar el efecto del polimorfismo genético en CYP3A4, la principal enzima responsable por el metabolismo de amlodipina; por esto, la administración de amlodipina con toronja o jugo de toronja no es recomendable dado que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes resultando en mayores efectos de disminución de la PA.[23,25]

Datos *in vitro* de estudios con plasma humano indican que amlodipina no produce efectos sobre el enlace proteico de los fármacos probados (digoxina, fenitoina, warfarina, o indometacina).

En los estudios a continuación no hubo cambios significativos en la farmacocinética ni de amlodipina u otro fármaco dentro del estudio, cuando se coadministraron.

Estudios Especiales: Efectos de Otros Agentes sobre Amlodipina[1]

Cimetidina

La coadministración de amlodipina con cimetidina no modificó la farmacocinética de amlodipina.

Aluminio /Magnesio (antiácido)

La coadministración de un antiácido con aluminio / magnesio con una sola dosis de amlodipina produjo un efecto no significativo sobre la farmacocinética de amlodipina.

Sildenafil

Una dosis de 100 mg de sildenafil en sujetos con hipertensión esencial no produjo efectos sobre los parámetros farmacocinéticos de amlodipina. Cuando se usaron amlodipina y sildenafil en combinación cada agente de manera independiente ejerció su propio efecto de reducción en la PA.

Estudios Especiales: Efecto de Amlodipina sobre Otros Agentes

Digoxina

La coadministración de amlodipina con digoxina no cambió los niveles séricos de digoxina ni la depuración renal de digoxina en voluntarios normales.

Etanol (alcohol)

Dosis únicas y múltiples de 10 mg de amlodipina no produjeron efectos significativos sobre la farmacocinética de etanol.

Warfarina

La coadministración de amlodipina con warfarina no modificó el tiempo de respuesta de protombina a la warfarina.

Ciclosporina

No se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipina 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 amlodipina con ciclosporina afecta las concentraciones mínimas de la ciclosporina desde ningún cambio hasta un aumento promedio del 40%. Debe considerarse el monitoreo de los niveles de ciclosporina en pacientes de trasplante renal con amlodipina.[27]

Tacrolimus

Existe un riesgo de aumento en los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se co-administra con amlodipina. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipina 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.[28]

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. Amlodipina es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de los inhibidores de la mTOR, amlodipina puede aumentar la exposición de los inhibidores de la mTOR.[38]

Interacciones entre el Fármaco y las Pruebas de Laboratorio

Ninguna conocida

Interacciones de la Atorvastatina[2]

El riesgo de miopatía durante tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa se incrementa con la administración concurrente de ciclosporina derivados del ácido fibrico, dosis modificadoras de lípidos de niacina o inhibidores de citocromo P450 3 A4 (p. ej., eritromicina y antifúngicos azólicos) (ver a continuación y también sección **4.2. Posología y método de administración - Uso en Combinación con Otros Compuestos Medicinales** y sección **4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso - Efectos en Músculo Esquelético**).

Inhibidores de citocromo P450 3A4

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

Inhibidores de Transportador

Atorvastatina y los metabolitos de atorvastatina son sustratos del transportador OATP1B1. Los inhibidores de OATP1B1 (p. ej., ciclosporina) pueden aumentar la biodisponibilidad de atorvastatina. La administración concomitante de atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5.2 mg/kg/día produjo incremento en exposición a atorvastatina (proporción del ABC: 8.7; ver también la sección **4.2. Posología y método de administración – Uso en Combinación con Otros Compuesto Medicinales** y sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

Eritromicina / Claritromicina

La coadministración de atorvastatina y eritromicina (500 mg cuatro veces al día) o claritromicina (500 mg dos veces al día), inhibidores conocidos de citocromo P450 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina (ver sección **4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso: Efectos en Músculo Esquelético** y sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

Inhibidores de Proteasa

La coadministración de atorvastatina e inhibidores de proteasa, inhibidores conocidos de citocromo P450 3A4 se asoció con incremento de concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Clorhidrato de Diltiazem

La coadministración de atorvastatina (40 mg) con diltiazem (240 mg) se asocian con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina (ver sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Cimetidina

Se realizó un estudio de interacción de atorvastatina con cimetidina y no se detectaron interacciones clínicamente significativas (ver sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Itraconazol

La administración concomitante de atorvastatina (20-40 mg) e itraconazol (200 mg) se asoció con un aumento en el ABC de atorvastatina (ver sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Jugo de Toronja

Contiene uno o más componentes que inhiben a CYP3A4 y puede elevar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en particular cuando se consume jugo de toronja en exceso (>1.2 L/día) (ver sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Inductores de Citocromo P450 3A4

La administración concomitante de atorvastatina e inductores de citocromo P450 3A4 (p. ej., efavirenz, rifampicina) puede conducir a reducciones variables de concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de rifampicina (inducción de citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador de captación de hepatocitos OATP1B1), se recomienda coadministración simultanea de atorvastatina con rifampicina ya que el retraso de administración de atorvastatina tras administrar rifampicina se ha asociado por reducción significativa de concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Antiácidos

La coadministración de atorvastatina con suspensiones de antiácidos orales, que contengan hidróxidos de magnesio y aluminio redujo las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (proporción del ABC: 0.66); sin embargo, la reducción de LDL-C no se alteró.

Antipirina

Como atorvastatina no afecta la farmacocinética de antipirina no se esperan interacciones con otros fármacos metabolizados a través de las mismas isoenzimas de citocromo.

Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron más bajas (proporción de la concentración: 0.74) al administrar colestipol con atorvastatina. Sin embargo, los efectos en lípidos fueron mayores cuando atorvastatina y colestipol se coadministraron que cuando cualquiera de estos fármacos se administró solo.

Digoxina

Cuando se coadministraron dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado estable no se vieron afectadas. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron (proporción del ABC: 1.15) tras la administración de digoxina con 80 mg de atorvastatina al día. Los pacientes que tomen digoxina deben ser monitoreados de manera adecuada.

Azitromicina

La coadministración de atorvastatina (10 mg una vez al día) y azitromicina (500 mg una vez al día) no modificó las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Anticonceptivos Orales

La coadministración de atorvastatina con un anticonceptivo oral que contiene noretindrona y etinil estradiol aumentó los valores del área bajo la curva de concentración frente al tiempo (ABC) para noretindrona (proporción del ABC: 1.28) y etinil estradiol (proporción del ABC: 1.19), respectivamente. Estos incrementos deben considerarse al elegir un anticonceptivo oral para mujeres que tomen atorvastatina.

Warfarina

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

Ácido Fusídico[12,30]

Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y ácido fusídico, existe un aumento en el riesgo de rabdomiólisis en pacientes que reciben una combinación de estatinas, incluidas atorvastatina y ácido fusídico. El mecanismo de esta interacción es desconocido. En pacientes en los cuales la administración sistémica de ácido fusídico es considerada esencial, el tratamiento con estatinas debería discontinuarse durante la duración del tratamiento con ácido fusídico. El tratamiento con estatinas puede ser recomenzado siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, donde es necesaria la administración sistémica prolongada de ácido fusídico, por ejemplo en el tratamiento de infecciones graves, se podrá tener en cuenta la necesidad de la coadministración de atorvastatina y ácido fusídico considerando caso por caso y bajo estricta supervisión médica. Se deberá aconsejar a los pacientes buscar atención médica inmediata si experimentan cualquier síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

Colchicina[24]

Aunque no se han efectuado estudios sobre la interacción de atorvastatina y colchicina, se han comunicado casos de miopatía con atorvastatina co-administrada con colchicina; la prescripción de atorvastatina con colchicina debe hacerse con precaución.

Otra Terapia Concomitante

En estudios clínicos atorvastatina se empleó concomitantemente con agentes antihipertensivos y terapia de reemplazo de estrógenos sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. No se han realizado estudios de interacción con agentes específicos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Amlodipina / atorvastatina está contraindicada en el embarazo debido al componente de atorvastatina.[2] Las mujeres con potencial reproductivo deben usar medidas anticonceptivas adecuadas.[2]

Amlodipina / atorvastatina debe administrarse a mujeres en edad reproductiva sólo cuando dichas pacientes tengan muy pocas probabilidades de concebir y ya hayan sido informadas del riesgo potencial para el feto.[2]

Amlodipina / atorvastatina está contraindicada durante el período de lactancia debido al componente de atorvastatina[2]. Se desconoce si atorvastatina se excreta en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas en lactantes las mujeres que tomen amlodipina / atorvastatina no deben amamantar.[1,2]

No se ha establecido la seguridad de amlodipina en embarazo humano o lactancia[1]. Amlodipina no demuestra toxicidad en estudios reproductivos en animales distintos de retraso de parto y prolongación del trabajo de parto en ratas a nivel de dosificación 50 veces la dosis máxima recomendada en humanos[1]. No hubo efecto sobre la fertilidad en ratas tratadas con amlodipina (ver sección **5.3. Datos de seguridad preclínica**).

La experiencia en seres humanos indica que amlodipina se transfiere a la leche materna humana. La relación mediana de concentración de amlodipina en leche/plasma en 31 mujeres en periodo de lactancia con hipertensión inducida por el embarazo fue de 0.85 después de la administración de amlodipina con una dosis inicial de 5 mg una vez al día que se ajustó según necesidad (dosis diaria media y dosis diaria ajustada según el peso corporal: 6 mg y 98.7 µg/kg, respectivamente). La dosis diaria estimada de amlodipina en el lactante vía leche materna fue de 4.17 µg/kg.[33]

4.7. Efectos sobre la habilidad para manejar y usar máquinas[1,2]

Basándose en la información disponible sobre amlodipina y atorvastatina este medicamento tiene pocas probabilidades de alterar la capacidad del paciente para manejar o usar maquinaria.

4.8. Efectos indeseables

La terapia combinada de amlodipina con atorvastatina ha sido evaluada para seguridad de 1092 pacientes en estudios doble ciego controlados con placebo, como tratamiento para hipertensión concomitante y dislipidemia. En estudios clínicos no se observaron eventos adversos peculiares a la terapia combinada de amlodipina y atorvastatina. Los eventos adversos se han limitado a aquellos reportados previamente con amlodipina y/o atorvastatina (favor de ver las experiencias respectivas de evento adverso a continuación) [5,6].

En general la terapia combinada de amlodipina y atorvastatina fue bien tolerada. En su mayoría los eventos adversos fueron de severidad leve o moderada. En ensayos clínicos controlados la descontinuación de terapia por eventos adversos o anomalías de laboratorio se requirió en 5.1% de los pacientes tratados tanto con amlodipina y atorvastatina en comparación con 4.0% de los pacientes que recibieron placebo[7].

La siguiente información se basa en estudios clínicos y experiencia post salida al mercado con amlodipina y atorvastatina[1,2].

Experiencia con Amlodipina[1]

Amlodipina es bien tolerado. En estudios clínicos controlados con placebo que incluyen pacientes con hipertensión o angina, los efectos secundarios observados de manera más común fueron:

Clase de Órgano MedDRA	**Efectos No Deseados**
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza, mareo, somnolencia
Trastornos Cardiacos	Palpitaciones
Trastornos Vasculares	Rubor
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal, náusea
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración	Edema, fatiga

En estos estudios clínicos, no se ha observado ningún patrón de anomalías clínicamente significativas en pruebas de laboratorio relacionados con amlodipina.

Los efectos secundarios observados menos frecuentemente en la experiencia de venta con amlodipina incluyen:

Clase de Órgano MedDRA	**Efectos No Deseados**
Trastornos de Sangre y Sistema Linfático	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos de Metabolismo y Nutrición	Hiperglicemia
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio, alteraciones del humor
Trastornos del Sistema Nervioso	Hipertonía, hipoestesia/parestesia, neuropatía periférica, síncope, alteración del gusto, temblor, trastorno extrapiramidal[28]
Trastornos Oculares	Trastornos visuales
Trastornos de Oído y Laberinto	Zumbido de oídos
Trastornos Vasculares	Hipotensión, vasculitis
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino	Tos, disnea, rinitis
Trastornos Gastrointestinales	Hábitos intestinales alterados, boca seca, dispepsia (incluyendo gastritis), hiperplasia gingival, pancreatitis, vómito
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo	Alopecia, mayor sudoración, púrpura, decoloración de piel, urticaria
Trastornos Músculo Esqueléticos y de Tejido Conectivo	Artralgia, dolor de espalda, calambres musculares, mialgia
Trastornos Renales y Urinarios	Mayor frecuencia urinaria, trastorno en la micción, nocturia
Trastornos del Sistema Reproductor y de la Mama	Ginecomastia, disfunción eréctil
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración	Astenia, malestar, dolor

Investigaciones	Aumento/disminución de peso

Los eventos raramente comunicados fueron reacciones alérgicas incluidos prurito, salpullido, angioedema y eritema multiforme.

Hepatitis, ictericia y elevación de enzimas hepáticas también se han reportado con muy poca frecuencia (de manera congruente con colestasis). Algunos casos suficientemente severos como para requerir hospitalización han sido reportados en la asociación con el uso de amlodipina. En muchos casos, la asociación causal es incierta.
Como ocurre con otros bloqueadores del canal del calcio, lo siguientes eventos adversos han sido reportados rara vez y no pueden diferenciarse de la historia natural de la enfermedad subyacente: MI, arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular) y dolor torácico.

Pacientes Pediátricos (Edades de 6-17 años)

Amlodipina es bien tolerada en niños. Los eventos adversos fueron similares a los observados en adultos. En un estudio de 268 niños, los eventos adversos reportados más frecuentemente fueron:

Clase de Órgano MedDRA	**Efectos No Deseados**
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza, mareo
Trastornos Vasculares	Vasodilatación
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino	Epistaxis
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración	Astenia

La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados. Eventos adversos severos (principalmente dolor de cabeza) fueron experimentados en 7.2% con amlodipina 2.5 mg, 4.5% con amlodipina 5mg y 4.6% con placebo. La causa más común de descontinuación del estudio fue hipertensión no controlada. No se reportaron descontinuaciones por anormalidades de laboratorio. No hubo un cambio significativo en la frecuencia cardiaca.

Experiencia con Atorvastatina[2]

Atorvastatina es bien tolerada en general. Las reacciones adversas han sido generalmente leves y transitorias. En la base de datos de los estudios clínicos de atorvastatina controlada con placebo en 16,066 (8755 con atorvastatina vs. 7311 con placebo) pacientes tratados durante una mediana de 53 semanas, 5.2% de los pacientes bajo atorvastatina suspendieron a causa de reacciones adversas en comparación con 4.0% de los pacientes bajo placebo.[20]

Los efectos adversos más frecuentes ($\geq$ 1%) que se pueden asociar con terapia con atorvastatina reportados en pacientes que participaron 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, nausea, flatulencia.

Trastorno músculo esqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor en extremidad, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, mialgia, inflamación articular.

Investigaciones: pruebas de función hepática anormal, fosfoquinasa de creatina en sangre aumentada.

Efectos adversos adicionales reportados en ensayos clínicos controlados con placebo de atorvastatina incluyen:

Trastornos psiquiátricos: pesadilla.

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos del oído y el laberinto: tinnitus.

Trastornos gastrointestinales: malestar abdominal, eructos.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis, colestasis.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: urticaria.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo: fatiga muscular, dolor de cuello.

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

Investigaciones: glóbulos blancos en orina positivo.

No todos los efectos listados con anterioridad han sido asociados causalmente con la terapia con atorvastatina.

Pacientes Pediátricos
Los pacientes tratados con atorvastatina presentaron un perfil de experiencias adversas generalmente similar al de pacientes tratados con placebo. Las experiencias adversas más comunes observadas en ambos grupos sin importar la evaluación causal fueron infecciones.[13]

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 experiencia post salida al mercado se han reportado los siguientes efectos indeseables adicionales con atorvastatina:

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune: reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia).

Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos: ruptura de tendón.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: aumento de peso.

Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, amnesia, mareo disgeusia.

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis[24].

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema,[29] eritema multiforme, erupción bullosa.

Trastornos músculo esquelético y del tejido conectivo: rabdomiólisis, miopatía necrosante inmunomediada,[26] miositis,[29] dolor de la espalda.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: dolor torácico, edema periférico, fatiga.

4.9. Sobredosis

No se tiene información sobre sobredosis con amlodipina / atorvastatina en humanos.

Debido al extenso enlace del fármaco amlodipina / atorvastatina con las proteínas plasmáticas no se espera que la hemodiálisis aumente significativamente la depuración de amlodipina / atorvastatina[1,2] (ver también sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas – Insuficiencia Renal**).

Datos adicionales sobre ingestión de Amlodipina[1] sugieren que la sobredosificación exagerada podría provocar vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. La hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada hasta e incluyendo choque con resultado mortal ha sido reportada. La administración de carbón activado a voluntarios saludables inmediatamente o hasta 2 horas tras la ingestión de amlodipina 10 mg se ha demostrado disminuye significativamente la absorción de amlodipina. En algunos casos podría ser conveniente el lavado gástrico. La hipotensión clínicamente significativa por sobredosis de amlodipina requiere de apoyo cardiovascular activo, incluyendo monitoreo frecuente de funcionamiento cardiaco y respiratorio, elevación de extremidades y atención al volumen de líquido en circulación y la producción de orina. Un vasoconstrictor podría ayudar a restaurar el tono vascular y la PA, siempre y cuando no haya contraindicaciones para su uso. El gluconato de calcio intravenoso podría ser benéfico al invertir los efectos de bloqueo del canal del calcio.

Datos adicionales sobre ingestión[2] de atorvastatina sugieren que no hay tratamiento específico para sobredosis de atorvastatina. En caso de ocurrir sobredosis, el paciente deberá ser tratado sintomáticamente instituyendo las medidas de apoyo necesarias.

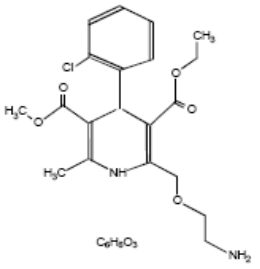
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones (atorvastatina y amlodipina); Código ATC: C10BX03.

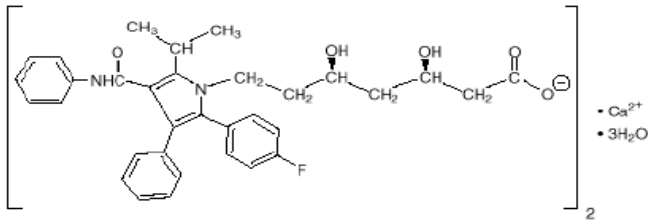
5.1. Propiedades farmacodinámicas

Farmacodinamia de Amlodipina / Atorvastatina [1,2]

El componente de besilato de amlodipina en amlodipina / atorvastatina se describe químicamente como bencensulfonato de (R.S.) 3 - etil - 5 - metil - 2 - (2 - aminoetoximetil) - 4 - (- 2 - clorofenil) - 1, 4- dihidro - 6 - metil - 3, 5 - piridinodicarboxilato. Su fórmula empírica es $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \bullet C_6H_6O_3S$. El componente de atorvastatina cálcica de amlodipina / atorvastatina se describe químicamente como sal cálcica (2:1) trihidratada de [R - (R *, R*)] - 2 -(4 -fluorofenil) - ß, δ - dihidrixi - 5 - (1 - metiletil) -3 - fenil – 4-[(fenilamino)carbonil)] - 1 H - pirrol - 1 - ácido heptanoico. La fórmula empírica de atorvastatina cálcica es: $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2 Ca \bullet 3H_2O$. Las formulas estructurales se muestras a continuación:



Besilato de Amlodipina



Atorvastatina cálcica

Mecanismo de Amlodipina / atorvastatina[1,2]

Amlodipina / atorvastatina combina dos mecanismos de acción: la acción antagonista del calcio de dihidropiridina (antagonista del ión calcio o bloqueador de canal lento) de amlodipina y la inhibición de HMG-CoA reductasa de atorvastatina. El componente amlodipina en amlodipina / atorvastatina inhibe la entrada tras membrana de iones de calcio al músculo liso vascular y el músculo cardiaco. El componente de atorvastatina en amlodipina / atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa enzima limitante de la velocidad que transforma la HMG-CoA a mevalonato un precursor de esteroles incluyendo colesterol.

Estudios Clínicos de la Combinación de Amlodipina / Atorvastatina en Pacientes con Hipertensión y Dislipidemia[5,6].

En un estudio doble ciego, controlado por placebo en 1660 pacientes con hipertensión comórbida y dislipidemia el tratamiento una vez al día con ocho combinaciones de dosificación de amlodipina y atorvastatina (5/10 mg, 10/10 mg, 5/20 mg, 10/20 mg, 5/40 mg, 10/40 mg, 5/80 mg, ó 10/80 mg) se comparó vs. amlodipina sola (5 mg ó 10 mg), atorvastatina sola (10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg) y placebo. Además de hipertensión concomitante y dislipidemia, 15% de los pacientes tenía diabetes mellitus 22% eran fumadores y 14% tenían historia familiar de CVD. A las 8 semanas los ocho

grupos de tratamiento combinado demostraron reducción estadísticamente significativa relacionada con la dosis en presión arterial sistólica (SBP) presión arterial diastólica (DBP) y LDL-C en comparación con placebo sin modificación general de efecto de cualquiera de los componentes sobre SBP, DBP y LDL-C (ver la siguiente tabla).

Eficacia en Términos de Reducción de Presión Arterial y LDL-C.

Eficacia de los Tratamientos Combinados para Reducción de la Presión Arterial Sistólica BP[a]

Parámetro / Análisis		ATO[b] 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
AML[c] 0 mg	Cambio medio (mmHg)	-3.0	-4.5	-6.2	-6.2	-6.4
	Diferencia contra placebo (mmHg)	-	-1.5	-3.2	-3.2	-3.4
AML 5 mg	Cambio medio (mmHg)	-12.8	-13.7	-15.3	-12.7	-12.2
	Diferencia vs. placebo (mmHg)	-9.8	-10.7	-12.3	-9.7	-9.2
AML 10 mg	Cambio medio (mmHg)	-16.2	-15.9	-16.1	-16.3	-17.6
	Diferencia vs. placebo (mmHg)	-13.2	-12.9	-13.1	-13.3	-14.6

[a] Presión arterial.
[b] Atorvastatina.
[c] Amlodipina.

Eficacia de los tratamientos combinados en la reducción de la PA diastólica[a]

Parámetro / Análisis		ATO[b] 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
AML[c] 0 mg	Cambio medio (mmHg)	-3.3	-4.1	-3.9	-5.1	-4.1
	Diferencia vs. placebo (mmHg)	-	-0.8	-0.6	-1.8	-0.8
AML 5 mg	Cambio medio (mmHg)	-7.6	-8.2	-9.4	-7.3	-8.4
	Diferencia vs. placebo (mmHg)	-4.3	-4.9	-6.1	-4.0	-5.1
AML 10 mg	Cambio medio (mmHg)	-10.4	-9.1	-10.6	-9.8	-11.1
	Diferencia vs. placebo (mmHg)	-7.1	-5.8	-7.3	-6.5	-7.8

[a] Presión arterial.
[b] Atorvastatina.
[c] Amlodipina.

Eficacia de los tratamientos combinados para reducir LDL-C[a] (cambio porcentual)

Parámetro / Análisis		ATO[b] 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
AML[c] 0 mg	Cambio medio porcentual	-1.1	-33.4	-39.5	-43.1	-47.2
AML 5 mg	Cambio medio porcentual	-0.1	-38.7	-42.3	-44.9	-48.4
AML 10 mg	Cambio medio porcentual	-2.5	-36.6	-38.6	-43.2	-49.1

[a] Colesterol de lipoproteínas de baja densidad.
[b] Atorvastatina.
[c] Amlodipina.

En un ensayo de fase abierta, 1220 pacientes con hipertensión comorbida y dislipidemia recibieron titulación de dosis selectiva con amlodipina / atorvastatina en un período de 14 semanas. Se requirió que los pacientes tuvieran PA descontrolada al entrar el estudio (estuvieran o no usando antihipertensivos en la inscripción; se permitió que los pacientes continuaran con los antihipertensivos previos distintos de bloqueadores de canal del calcio durante el período de titulación de dosis de 14 semanas) pero pudieron ser inscritos con LDL-C controlado o sin control. Como resultado ningún paciente entró al estudio teniendo controlados tanto la PA como LDL-C y ninguno de estos estuvo bajo control en 62% de los pacientes. El tratamiento con amlodipina / atorvastatina redujo la PA media menos 17.1 mmHg sistólica y menos 9.6 mmHg diastólica y redujo LDL-C medio en -32.7% produciendo control tanto de PA como LDL-C para 58% de estos pacientes (PA y LDL-C controlados se definieron respectivamente como <140 / 90 mmHg y <160 mg/dL para pacientes con hipertensión comorbida y dislipidemia únicamente 140 / 90 mmHg y <130 mg/dL para pacientes con hipertensión comorbida y dislipidemia más 1 factor de riesgo cardiovascular adicional excluyendo CHD conocida o diabetes mellitus; y <130 / 85 mmHg y <100 mg/dL para pacientes con hipertensión comorbida y dislipidemia más CHD conocida diabetes mellitus u otra enfermedad arteriosclerótica). Solo el 13% de los pacientes del estudio usaron amlodipina / atorvastatina como terapia inicial para hipertensión comorbida y dislipidemia mientras que el componente de amlodipina del compuesto amlodipina / atorvastatina constituyó terapia adicional para hipertensión de 56% de los pacientes, incluyendo aquellos en quienes el componente de atorvastatina del compuesto amlodipina / atorvastatina constituyó terapia inicial para dislipidemia (20%), una sustitución para atorvastatina tomada previamente (18%) o un cambio de otra estatina (18%) al ser evaluados de acuerdo con el uso de medicamentos antihipertensivos y para reducción de lípidos en la inscripción los resultados demostraron que tanto la PA como el LDL-C quedaron bajo control para 65% de los pacientes que usaron como terapia inicial amlodipina / atorvastatina para hipertensión comorbida y Dislipidemia y para 55% a 64% de los pacientes en quienes el componente de amlodipina el compuesto amlodipina / atorvastatina constituyó terapia adicional para hipertensión (55% para aquellos pacientes que previamente usaban medicamentos para reducción de lípidos distintos de atorvastatina, 58% para aquellos pacientes que previamente usaban atorvastatina y 64% para aquellos pacientes que no habían usado previamente medicamentos para reducción de lípidos). [8]

Estudio anglo-escandinavo de desenlaces cardiacos[15,16,17]

El estudio anglo-escandinavo de desenlaces cardiacos (ASCOT) es a un estudio aleatorizado de diseño factorial 2×2 en que se comparan dos regímenes antihipertensivos en un total de 19,342 pacientes (grupo de disminución de la presión arterial – 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 evaluable 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 cardiacos[15]

El efecto de los regímenes de tratamiento basados en amlodipina (5-10 mg) (n=9681) o atenolol (50-100 mg) (n=9661) 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 MI o tratamiento para angina, por lo menos tres de los siguientes factores de riesgo cardiovascular predefinidos: Sexo masculino, edad ≥55 años, tabaquismo, diabetes Tipo 2, antecedentes de evento de CAD en un pariente consanguíneo de primer grado antes de la edad de 55 años (varones) o 60 años (mujeres), total-C: 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 para pacientes no diabéticos, <130/80 mm Hg para pacientes diabéticos), se podía añadir perindopril (4-8 mg) al grupo de amlodipina 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 amlodipina sobre los siguientes objetivos secundarios: mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular (CV) y ACV. El estudio se había planificado para necesitar por lo menos 1150 objetivo primarios.

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

Evento	Terapia Basada en Amlodipina N=9639 n (%)		Terapia Basada en Atenolol N=9618 n (%)		Reducción del Riesgo (%)	Valor de p Rango Logarítmico
Mortalidad cardiovascular[d]	263	(2.7)	342	(3.6)	24	<0.001
ACV Mortal y No Mortal	327	(3.4)	422	(4.4)	23	<0.001
Insuficiencia Cardiaca 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 cardiaca no mortal, ACV 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 cardiaca mortal y no mortal.

d**:** incluye RIND.

La presión arterial (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 amlodipina que con el régimen basado en atenolol (-27.5/-17.7 mmHg vs. -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 cardiacos

En la rama de hipolipemiante del ASCOT-LLA, el efecto de la atorvastatina sobre la CHD 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-ciego, 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 periodo de tratamiento.

La atorvastatina redujo la incidencia de los siguientes eventos:

Evento	Reducción del Riesgo (%)	No. de Eventos (Atorvastatina vs. 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
ACV mortal y no mortal*	26%	89 frente a 119	0.0332

[a] Enfermedad coronaria.
[b] Infarto de miocardio.
*Si bien la reducción de ACV 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 han reducido significativamente, aunque sí se observó una tendencia favorable.

En el estudio anglo-escandinavo de desenlaces cardiacos 2×2[18]

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

De los 10,305 pacientes reclutados en el ASCOT-LLA, había 5168 pacientes en el grupo de atorvastatina (2584 pacientes recibieron amlodipina y 2584 pacientes recibieron atenolol) y 5137 en el grupo de placebo (2554 pacientes recibieron amlodipina y 2583 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 amlodipina 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%-68%, p<0.0001) comparado con amlodipina + placebo,
- 39% (IC del 95%, 8%-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 presión arterial (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 amlodipina que con los regímenes basados en atenolol (-26.5/-15.6 mmHg vs. -24.7/-13.6 mmHg para amlodipina más atorvastatina vs. atenolol más atorvastatina y -27.1/-15.8 mmHg vs. -24.1/-13.6 mmHg para amlodipina más placebo frente a atenolol más placebo, respectivamente). Los valores de p sobre las diferencias entre los dos grupos fueron todos <0.01 para PAS y PAD.

Farmacodinamia de Amlodipina[1]

Amlodipina es un inhibidor de la afluencia ión calcio (bloqueador del canal lento o antagonista del ión calcio) e inhibe la afluencia de la transmembrana de los iones calcio a músculo liso cardiaco y vascular.

El mecanismo de acción antihipertensiva de amlodipina se debe al efecto relajante directo sobre músculo liso vascular. El mecanismo preciso por el cual amlodipina alivia la angina no ha sido determinado en su totalidad pero amlodipina reduce la carga isquémica total por las dos acciones siguientes:

1) Amlodipina dilata las arteriolas periféricas y por lo tanto reduce la resistencia periférica total (carga posterior) contra la cual trabaja el corazón. Con la frecuencia cardiaca permanece estable esta alivia de carga del corazón reduce el consumo energético miocardial y los requisitos de oxígeno.
2) El mecanismo de acción de amlodipina también incluye probablemente dilatación de las arterias coronarias principales y arteriolas coronarias tanto en regiones normales como isquémicas. Esta dilatación aumenta el suministro de oxígeno miocardial en pacientes con espasmo de la arteria coronaria (angina de Prinzmetal o variantes) y amortigua la vasoconstricción coronaria inducida por tabaquismo.

En pacientes con hipertensión la dosificación una vez al día suministra reducción clínicamente significativa de PA en posición supina y de pie durante el intervalo de 24 horas. Debido al inicio de acción lento la hipotensión aguda no es una característica para administración de amlodipina.

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

Amlodipina no se asocia con ningún efecto metabólico adverso ni cambio en lípidos plasmáticos si es adecuada para uso en pacientes con asma, diabetes y gota.

Uso en pacientes con CAD

Los efectos de amlodipina sobre morbilidad y mortalidad cardiovascular la progresión de arterosclerosis coronaria y la arterosclerosis de la carótida fueron estudiados en EL Estudio Evaluación Prospectiva Aleatoria de Efectos Vasculares de NORVASC (PREVENT). Este estudio multicéntrico aleatorio doble ciego controlado con placebo dio seguimiento a 825 pacientes con CAD angiográficamente definida durante 3 años. La población incluyó pacientes con IM previo (45%), angioplastia coronaria trasluminal percutánea (PTCA) en la línea basal (42%) o historia de angina (69%). La severidad de CAD fue desde en enfermedad en un vaso (45% de los pacientes) hasta enfermedad de más de 3 vasos (21% de los pacientes). Los pacientes con hipertensión no controlada (DBP > 95 mmHg) fueron excluidos del estudio. Los eventos cardiovasculares mayores (MCVE) fueron adjudicados por un comité ciego al Criterio de valoración. Aunque no hubo efectos demostrables sobre la tasa de progresión de lesiones coronarias amlodipina detuvo la progresión de engrosamiento de la media íntima de la carótida. Se observó una reducción significativa (-31%) en pacientes tratados con amlodipina respecto al Criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular, MI, cerebrovascular, PTCA, injerto de derivación coronaria (CABG), hospitalizaciones por angina inestable y empeoramiento de CHF. También se observó una reducción

significativa (-42%) en procedimientos de revascularización (PTCA y CABG) en pacientes tratados con amlodipina. Se observaron menos hospitalizaciones (-33%) por angina inestable en pacientes tratados con amlodipina que en el grupo con placebo.

La eficacia con amlodipina para prevenir eventos clínicos en pacientes con CAD ha sido evaluada en un estudio independiente multicéntrico aleatorio doble ciego controlado con placebo en 1997 paciente: La Comparación de amlodipina contra Enalapril para Limitar Ocurrencia de Trombosis (CAMELOT). De ellos 663 fueron tratados con 5 mg a 10 mg de amlodipina y 655 pacientes fueron tratados con placebo además de cuidado estándar con estatinas, bloqueadores beta, diuréticos y aspirina por 2 años. Los resultados clave de eficacia se presentan en la Tabla 1. Los resultados indican que el tratamiento con amlodipina se asoció con menos hospitalizaciones por angina y procedimientos de revascularización en pacientes con CAD.

Tabla 1. Incidencia de Resultados Clínicamente Significativos en el Estudio CAMELOT[a]

ESTUDIO CAMELOT			
Resultados Químicos N (%)	**Amlodipina** (N = 663)	**Placebo** (N = 655)	**Reducción de Riesgo (valor p)**
Criterio de valoración * 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, MI no mortal, paro cardiaco con reanimación, revascularización coronaria hospitalización por angina de pecho, hospitalización por CHF, accidente cerebrovascular o TIA mortal o no mortal, cualquier diagnóstico de PVD en un sujeto a quien no se hubiera diagnosticado previamente PVD o cualquier ingreso para procedimiento para tratamiento de enfermedad vascular periférica (PVD).
2) El Criterio de valoración CV compuesto por el Criterio de valoración de eficacia primaria del Estudio CAMELOT.
[a] Comparación de amlodipina vs. Enalapril con el límite de ocurrencias de trombosis.
[b] Cardiovascular.

Estudio de Tratamiento para Prevenir Ataque Cardiaco

Se realizó un estudio aleatorio doble ciego de morbilidad - mortalidad llamado Tratamiento con Antihipertensivo y Reductor de Lípido para Prevenir Ataque Cardiaco (ALLHAT) con el fin de comparar terapias farmacológicas novedosas: Amlodipina 2.5 mg a 10 mg/día (bloqueador del canal del calcio) o lisinopril 10 mg a 40 mg/día (inhibidor ACE) como terapia de primera línea contra el diurético tiazídico, clortalidona 12.5 a 25 mg/día en hipertensión de ligera a moderada.

Un total de 33,357 pacientes hipertensos de 55 años o más fueron aleatorizados y se les dio seguimiento una media de 4.9 años. Los pacientes tenían por lo menos un factor de riesgo adicional de CHD incluyendo IM o accidente cerebrovascular > 6 meses o documentación de otros CVD ateroesclerótico (en total 51.5%), diabetes tipo 2, (36.1%), HDL-C < 35 mg/dL (11.6%), hipertrofia

del ventrículo izquierdo diagnosticado por electrocardiograma o ecocardiograma (20.9%) tabaquismo actual (21.9%).

El Criterio de valoración primario fue un compuesto de CHD mortal o IM no mortal. No hubo diferencia significativa en el Criterio de valoración primario entre terapia a base de amlodipina y terapia a base de clortalidona: RR 0.98; 95% CI 0.90 – 1.07; p = 0.65. Además, no hubo diferencia significativa en mortalidad por todas las cosas entre terapia a base de amlodipina y terapia a base de clortalidona: RR 0.96; 95% CI 0.89 -1.02; p = 0.20.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Cardiaca

Estudios hemodinámicos y estudios clínicos controlados basados en ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca Clase II - IV de NYHA han demostrado de amlodipina no condujo a deterioro clínico medido por tolerancia al ejercicio, fracción de expulsión de ventrículo izquierdo y sintomatología clínica.

Un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para valorar pacientes con insuficiencia cardiaca Clase III - IV de NYHA que recibe digoxina diuréticos de inhibidores de la ACE ha demostrado que amlodipina no condujo aumento en el riesgo de mortalidad o mortalidad combinada y morbilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Un estudio de seguimiento a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE - 2) de amlodipina en pacientes con insuficiencia cardiaca Clase III-IV de NYHA sin síntomas clínicos u observaciones objetivas que sugirieran enfermedades químicas subyacente, tomando dosis estables de inhibidores ACE, digital y diuréticos, indicó que amlodipina no producía efectos sobre la mortalidad total o cardiovascular. En esta misma población amlodipina se asoció con aumento de reportes de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de insuficiencia cardiaca en comparación con placebo.

Uso en Pacientes Pediátricos (de 6 a 17 años de edad)

La eficacia de amlodipina en pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 17 años de edad fue demostrada en un estudio doble ciego, aleatorio, controlado con placebo, de supresión con duración de 8 semanas en 268 pacientes con hipertensión. Todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los brazos de tratamiento de 2.5 mg ó 5 mg y se les dio seguimiento 4 semanas después de lo cual fueron asignados aleatoriamente a continuar con 2.5 mg ó 5 mg de amlodipina o placebo por 4 semanas adicionales. En comparación con la línea basal el tratamiento una vez al día con amlodipina 5 mg produjo reducción estadísticamente significativa en PAS y PAD. La reducción media ajustada por placebo en PAS en posición sentada se estimó en 5.0 mmHg para la dosis de 5 mg de amlodipina y 3.3 mmHg para la dosis de 2.5 mg de amlodipina. Los análisis subgrupales indicaron que los pacientes pediátricos más jóvenes de 6 a 13 años de edad tuvieron resultados de eficacia comparables con los de los pacientes pediátricos mayores de 14 a 17 años.

Farmacodinamia de Atorvastatina[2]

Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de velocidad que convierte HMG-CoA a mevalonato, un precursor de los esteroles, incluyendo el colesterol. En pacientes con FH homocigoto y heterocigoto, formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta atorvastatina reduce el total-C, el LDL-C y la apo B.

Atorvastatina también reduce el colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C) y TG y produce incrementos variables en HDL-C.

Atorvastatina reduce el colesterol plasmático y los niveles de lipoproteína inhibiendo las HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol en hígado y aumentando el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular para aumento de la captación y catabolismo de LDL.

Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL. Atorvastatina produce un incremento profundo y sostenido en actividad de receptor LDL acoplada con cambio benéfico en la calidad de partículas LDL en circulación. Atorvastatina es eficaz para reducir LDL en pacientes con FH homocigoto, una población que normalmente no responde a medicamentos para reducción de lípidos.

Atorvastatina y algunos de sus metabolitos son farmacológicamente activos en humanos. El sitio primario de acción de atorvastatina es el hígado que es el principal sitio de síntesis de colesterol y depuración de LDL. La reducción de LDL-C se correlaciona mejor con la dosis de fármaco que con la concentración sistémica de fármaco. Debe usarse individualización de dosificación de fármaco basándose en respuesta terapéutica (ver sección **4.2. Posología y método de administración**).

En un estudio de dosis respuesta, atorvastatina (10 - 80 mg) redujo el colesterol total (30% - 46%), el LDL-C (41% - 61%), apo B (34% - 50%) y TG (14% - 33%). Estos resultados son congruentes en pacientes con FH heterocigoto, formas no familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mixta incluyendo pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina.

En pacientes con hipertrigliceridemia aislada atorvastatina reduce el total-C, LDL-C, VLDL-C apo B, TG y no HDL-C, e incrementa HDL-C. En pacientes con disbetalipoproteinemia atorvastatina reduce el colesterol de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL-C).

En pacientes con hiperlipoproteinemia *Fredrickson* Tipo IIa y IIb acumulados de 24 ensayos controlados los incrementos porcentuales medianos desde la línea basal en HDL-C para atorvastatina (10 – 80 mg) fueron 5.1% a 8.7% de manera no relacionada con la dosis. Además el análisis de estos datos acumulados demostró reducciones significativas relacionadas con la dosis en proporciones de colesterol total C/ HDL-C y LDL -C / HDL- C, que va de -29% a -44% y -37% a -55%, respectivamente.

Los efectos de atorvastatina sobre eventos isquémicos y mortalidad total fueron estudiados en el Estudio de Reducción de Isquemia del Miocardio con Reducción Agresiva del Colesterol (MIRACL). Este estudio multicéntrico aleatorio doble ciego controlado con placebo dio seguimiento a 3086 pacientes con síndromes coronarios agudos, angina inestable o IM no de ondas Q. Los pacientes fueron tratados con cuidados estándar incluyendo dieta y 80 mg al día de atorvastatina o placebo con una duración mediana de 16 semanas. Los niveles finales de LDL, colesterol total, HDL-C y TG fueron 72 mg/dL, 147 mg/dL, 48 mg/dL y 139 mg/dL en el grupo con atorvastatina, respectivamente y 135 mg/dL, 217 mg/dL, 46 mg/dL y 187 mg/dL, respectivamente, en el grupo con placebo. Atorvastatina redujo significativamente el riesgo de eventos sistémicos y muerte en 16%. El riesgo de experimentar rehospitalización por angina de pecho con evidencia documentada de isquemia del miocardio se redujo significativamente en 26%. Atorvastatina redujo el riesgo de eventos isquémicos y muerte en un grado similar a través del rango de LDL-C basal. Además atorvastatina redujo el riesgo de eventos isquémicos y muerte en grado similar en pacientes

con infarto del miocardio no de ondas Q y angina inestable y también en varones y hembras en pacientes ≤65 años y >65 años de edad.

Prevención de Complicaciones Cardiovasculares

El efecto de la atorvastatina sobre la CHD mortal y no mortal se examina en esta sección bajo el aparte *Estudios clínicos de la combinación de amlodipina y atorvastatina en pacientes con hipertensión y dislipidemia, Estudio anglo-escandinavo de desenlaces cardiacos,*

En el Estudio Colaborativo de Atorvastatina en Diabetes (CARDS), se evalúa el efecto de atorvastatina sobre CVD mortal y no mortal en 2838 pacientes con diabetes Tipo 2 de 40 - 75 años de edad sin historia previa de CVD y con LDL ≤4.14 mmol/L (160 mg/dL) y TG ≤6.78 mmol/L (600 mg/dL). De manera adicional todos los pacientes tenían por lo menos uno de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, tabaquismo, actual, retinopatía, microalbuminuria o macroalbuminiria. En este ensayo aleatorio doble ciego multicéntrico controlado con placebo los pacientes fueron tratados con atorvastatina, 10 mg diarios (n = 1428) o placebo (n = 1410) por una mediana de seguimiento de 3.9 años. Como el efecto del tratamiento con atorvastatina sobre el Criterio de valoración primario alcanzó las reglas predefinidas de detención para eficacia, el estudio CARDS, fue terminado 2 años antes de lo anticipado.

El efecto de reducción de riesgo absoluto y relativo de atorvastatina es el siguiente:

Evento	**Reducción de Riesgo Relativo (%)**	**No. de Eventos (atorvastatina vs. placebo)**	**Valor p**
Eventos cardiovasculares mayores (AMI mortal y no mortal, MI silencioso, muerte CHD aguda, angina inestable, CABG, PTCA, revascularización, accidente cerebrovascular)	37%	83 vs.127	0.0010
IM (AMI mortal y no mortal, IM silencioso)	42%	38 vs. 64	0.0070
Accidente cerebrovascular (mortal y no mortal)	48%	21 vs. 39	0.0163
AMI= infarto agudo de miocardio; CABG= injerto de derivación de arteria coronaria CHD= enfermedad coronaria; IM= infarto del miocardio; PTCA= angioplastia coronaria transluminal percutánea.			

No hubo evidencia de diferencia en el efecto del tratamiento por género, edad o nivel LDL-C basal del paciente.

Se observó una reducción de riesgo relativo de muerte del 27% (82 muertes en el grupo de placebo en comparación con 61 muertes en el brazo de tratamiento) con significancia estadística limitante (p = 0.0592). La incidencia total de eventos adversos o eventos adversos graves fue similar entre los grupos de tratamiento.

Aterosclerosis

El Estudio para Inversión de Aterosclerosis con Reducción Agresiva de Lípidos (REVERSAL), se evalúa el efecto de 80 mg de atorvastatina y de 40 mg de pravastatina sobre aterosclerosis coronaria por ultrasonido intravascular (IVUS), durante angiografía en pacientes con CHD. En este estudio aleatorizado, doble ciego multicéntrico clínico controlado e IVUS fue realizado en la línea basal y a los 18 meses en 502 pacientes. En grupo con atorvastatina (n = 253), el cambio mediano porcentual, respecto a la línea basal, en volumen total de ateroma (el criterio primario del estudio) fue -0.4% (p = 0.98) en el grupo de atorvastatina y + 2.7% (p = 0.001) en grupo de pravastatina (n = 249). En comparación con pravastatina los efectos de atorvastatina fueron estadísticamente significativos (p = 0.02).

En el grupo con atorvastatina LDL se redujo a una media de 2.04 mmol/L ± 0.8 (78.9 mg/dL ± 30) respecto a la línea basal de 3.89 mmol/L ± 0.7 (150 mg/dL ± 28) y en el grupo de pravastatina LDL-C se redujo a una media de 2.85 mmol/L ± 0.7 (110 mg/dL ±26) respecto a la línea basal 3.89 mmol/L ± 0.7 (150 mg/dL ± 26) (p < 0.0001). Atorvastatina también redujo significativamente TC medio en 34.1% (pravastatina: - 18.4%, p < 0.0001), niveles medios de TG en 20% (pravastatina: - 6.8%, p = < 0.0009) y media de apo B en 39.1% (pravastatina: - 22.0%, p < 0.0001). Atorvastatina aumentó HDL-C medio en 2.9% (pravastatina: + 5.6%, p = *NS*). Hubo 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 del tratamiento fueron comparables.

Accidente Cerebrovascular Recurrente

En el estudio prevención de accidentes cerebrovascular por reducción agresiva de niveles de colesterol (SPARCL) se evalúa el efecto de atorvastatina, 80 mg al día o placebo sobre accidentes cerebrovascular en 4731 pacientes que padecieron accidentes cerebrovascular o TIA en los 6 meses anteriores y no tenían historia de CHD. Los pacientes fueron un 60% varones de 21 a 92 años de edad (la edad promedio fue 63 años) y tenían LDL basal promedio de 133 mg/dL (3.4 mmol/L). El LDL-C medio fue 73 mg/dL (1.9 mmol/L) durante el tratamiento con atorvastatina y 129 mg/dL (3.3 mmol/L) durante el tratamiento con placebo. La mediana de seguimiento fue 4.9 años.

80 mg de atorvastatina redujeron el riesgo del Criterio de valoración primario de accidente cerebrovascular mortal o no mortal en 15% (proporción de riesgo [HR] 0.85; 95% CI 0.72-1.00; p = 0.05 ó HR 0.84; 95% CI 0.71–0.99; p=0.03 tras ajuste tomando en cuenta factores basales) en comparación con placebo. 80 mg de atorvastatina redujeron significativamente el riesgo de eventos coronarios mayores (HR 0.67; 95% CI 0.51–0.89; p=0.006) cualquier evento CHD (HR 0.60; 95% CI 0.48–0.74; p<0.001) y procedimientos de revascularización (HR 0.57; 95% CI 0.44-0.74; p<0.001).

En un análisis post hoc, 80 mg de atorvastatina, redujeron la incidencia de accidentes cerebrovascular isquémico (218 / 2365, 9.2% vs. 274 / 2366, 11.6%, p = 0.01) y aumentaron la incidencia de accidentes cerebrovascular hemorrágico (55 / 2365, 2.3% vs. 33 / 2366, 1.4%, p = 0.02) en comparación con placebo. La incidencia de accidentes cerebrovascular hemorrágico mortal fue similar entre grupos (17 atorvastatina vs. 18 placebo). La reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares con 80 mg de atorvastatina se demostró en todos los grupos de pacientes excepto en aquellos que entraron al estudio con accidente cerebrovascular hemorrágico y tuvieron recaída

del mismo (7 con atorvastatina vs. 2 con placebo), en cuyo caso el número de eventos fue demasiado pequeño para discernir el riesgo o beneficio.

En pacientes tratados con 80 mg de atorvastatina, hubo menos accidentes cerebrovascular de cualquier tipo (265 atorvastatina vs. 311 placebo) y menos eventos CHD (123 atorvastatina vs. 204 placebo). La mortalidad total fue similar a través de grupos de tratamiento (216 atorvastatina vs. 211 placebo). La incidencia total de eventos adversos y eventos adversos graves fue similar entre grupos de tratamiento.

Prevención secundaria de Eventos Cardiovasculares

En el Estudio de Tratamiento Hasta Nuevas Metas (TNT), se evalúa en efecto de 80 mg/día de atorvastatina vs. 10 mg/día de atorvastatina sobre la reducción de eventos cardiovasculares en 10,001 sujetos (94% blancos, 81% varones, 38% ≥65 años) con CHD clínicamente evidente que habían alcanzado un nivel meta de LDL-C < 130 mg/dL tras completar un período de inducción de fase abierta de 8 semanas con 10 mg/día de atorvastatina. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a 10 mg/día ó 80 mg/día de atorvastatina y seguimiento por una duración mediana de 4.9 años. La mediana de los niveles de LDL-C, TC, TG, colesterol no HDL y HDL a las 12 semanas fueron 73 mg/dL, 145 mg/dL, 128 mg/dL, 98 mg/dL y 47 mg/dL, respectivamente, durante el tratamiento con 80 mg de atorvastatina y 99 mg/dL, 177 mg/dL, 152 mg/dL, 129 mg/dL y 48 mg/dL, respectivamente durante el tratamiento con 10 mg de atorvastatina.

El tratamiento con 80 mg/día de atorvastatina redujo significativamente la tasa de MCVE (434 eventos en el grupo de 80 mg/día vs. 548 eventos en el grupo de 10 mg/día) con reducción de riesgo relativo de 22%.

80 mg de atorvastatina redujeron significativamente el riesgo de lo siguiente:

Criterio de valoración Significativo	**Atorvastatina 10 mg (N = 5006)**		**Atorvastatina 80 mg (N = 4995)**		**HR[a] (95% CI)**
Criterio de valoración primario *	n	%	n	%	
Primer Criterio de valoración cardiovascular mayor	548	10.9	434	8.7	0.78 (0.69, 0.89)
Componente del Criterio de valoración Primario					
MI no mortal no relacionado con el procedimiento	308	6.2	243	4.9	0.78 (0.66, 0.93)
Accidente cerebrovascular (mortal y no mortal)	155	3.1	117	2.3	0.75 (0.59, 0.96)
Criterio de valoración secundario**					
Primer CHF con hospitalización	164	3.3	122	2.4	0.74 (0.59, 0.94)
Primer CABG u otro procedimiento de revascularización coronaria[b]	904	18.1	667	13.4	0.72 (0.65, 0.80)

Primer Criterio de valoración 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 criterios de valoración secundarios
* Evento cardiovascular mayor (MCVE)= muerte por CHD, infarto del miocardio no mortal, paro cardiaco con reanimación y accidente cerebrovascular mortal y no mortal
** criterios de valoración secundarios no incluidos en el Criterio de valoración primario
HR= proporción de riesgos; IC= intervalo de confianza; IM= infarto del miocardio; CHF= insuficiencia cardiaca congestiva; CABG= injerto de derivación de la arteria coronaria
Los intervalos de confianza para los criterios de valoración secundarios no fueron ajustados para comparaciones múltiples.

No hubo diferencias significativa entre los grupos de tratamiento para mortalidad por todas las causas: 282 (5.6%) en el grupo de 10 mg/día de atorvastatina vs. 284 (5.7%) en el grupo de 80 mg/día de atorvastatina. Las proporciones de sujetos que experimentó muerte cardiovascular incluyendo los componentes de muerte CHD y accidente cerebrovascular mortal fueron numéricamente más bajos en el grupo de 80 mg de atorvastatina que en el de 10 mg de atorvastatina. Las proporciones de sujetos que experimentaron muerte no cardiovascular fueron numéricamente mayores en el grupo de tratamiento con 80 mg de atorvastatina que en el grupo de tratamiento con 10 mg de atorvastatina.

En el Estudio de Reducción Incremental de Puntos Finales A Través de Reducción Agresiva de Lípido (IDEAL) el tratamiento con 80 mg/día de atorvastatina se comparó con tratamiento con 20 mg/día a 40 mg/día de simvastatina en 8888 sujetos hasta de 80 años de edad con historia de CHD para evaluar si era posible lograr reducir el riesgo CV. Los pacientes eran principalmente varones (81%), blancos (99%), con edad promedio de 61.7 años y un LDL-C promedio de 121.5 mg/dL en la asignación aleatoria; 76% estaban recibiendo terapia con estatinas. Este estudio prospectivo aleatorio de fase abierta con Criterio de valoración ciego (PROBE) sin período de inducción realizó seguimiento de los sujetos una mediana de duración de 4.8 años. La media de los niveles de LDL-C, TC, TG, colesterol HDL y no HDL en la Semana 12 fue 78 mg/dL, 145 mg/dL, 115 mg/dL, 45 mg/dL y 100 mg/dL, respectivamente, durante el tratamiento con 80 mg de atorvastatina y 105 mg/dL, 179 mg/dL, 142 mg/dL, 47 mg/dL y 132 mg/dL, respectivamente, durante el tratamiento con 20 mg a 40 mg de simvastatina.

No hubo diferencia significativa entre grupos de tratamiento para el criterio de valoración primario, la tasa de primer evento coronario mayor (CHD mortal, MI no mortal y paro cardiaco con reanimación): 411 (9.3%) del grupo de 80 mg/día de atorvastatina vs. 463 (10.4%) en el grupo de 20 mg a 40 mg/día de simvastatina, HR 0.89; 95% CI 0.78, 1.01, p=0.07.

No hubo diferencias significativas entre grupos de tratamiento para mortalidad por todas las causas: 366 (8.2%) en el grupo de 80 mg/día de atorvastatina vs. 374 (8.4%) en el grupo de 20 mg a 40 mg/día de simvastatina. La proporción de sujetos que experimentó muerte CV ó no CV fue similar para el grupo de 80 mg de atorvastatina y el grupo de 20 mg a 40 mg de simvastatina.

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigoto en Pacientes Pediátricos[14,31]

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.[31]

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.[31]

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.[31]

TABLA 2 Efectos Hipolipemiantes de Atorvastatina en Niños y Niñas Adolescentes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (mmol/L)[31]

Punto temporal	**N**	**CT (D.E.)**	**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 por una fase abierta, 187 muchachos y muchachas en postmenarquia de 10 a 17 años de edad (edad media 14.1 años) con FH heterocigoto ó hipercolesterolemia severa fueron aleatorizados a atorvastatina (n = 140) o placebo (n = 47) por 26 semanas y después todos recibieron atorvastatina por 26 semanas. Para la inclusión en el estudio se requirió 1) un nivel LDL -C basal ≥190 mg/dL ó 2) un LDL - C basal ≥160 mg/dL e historia familiar positiva de FH ó CVD prematura documentada en pariente de primer o de segundo grado. El valor basal medio de LDL-C fue 218.6 mg/dL (rango: 138.5-385.0 mg/dL) en el grupo de atorvastatina en comparación con 230.0 mg/dL (rango: 160.0-324.5 mg/dL) en el grupo de placebo. La dosis de atorvastatina (una vez al día) fue 10 mg durante las 4 primeras semanas y se tituló a 20

mg cuando el nivel de LDL-C fue > 130 mg/dL. El número de pacientes tratados con atorvastatina que requiere una titulación ascendente hasta 20 mg tras la Semana 4 durante la fase doble ciego fue 78 (55.7%).

Atorvastatina redujo significativamente los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-C, TG y apo B durante la fase doble ciego de 26 semanas (ver Tabla 3).

TABLA 3 Efectos Hipolipemiantes de la Atorvastatina en Niños y Niñas Adolescentes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota o Hipercolesterolemia Grave

(Media del cambio de porcentaje 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] Colesterol total
[b] Colesterol de lipoproteína de baja densidad
[c] Colesterol de lipoproteína de alta densidad
[d] Glicéridos totales
[e] Apolipoproteína B

El valor medio alcanzado de LDL-C fue 130.7 mg/dL (rango: 70.0–242.0 mg/dL) en el grupo de atorvastatina, en comparación con 228.5 mg/dL (rango: 152.0–385.0 mg/dL) en el grupo con 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.[31]

Se realizó un estudio abierto de 8 semanas para evaluar la farmacocinética, la farmacodinamia, 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.[31]

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.[31]

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.[31]

La eficacia a largo plazo de terapia con atorvastatina en la niñez para reducir la morbilidad y la mortalidad en etapa adulta no se ha establecido.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética y Metabolismo

Absorción

En estudios con Amlodipina / atorvastatina[9,10]

Tras administración oral de amlodipina / atorvastatina se observaron dos concentraciones plasmáticas máximas distintas. La primera, entre 1 y 2 horas de la administración, es atribuible atorvastatina; la segunda, de 6 y 12 horas tras la dosificación, es atribuible amlodipina. La tasa y grado de absorción (biodisponibilidad) de amlodipina y atorvastatina para el compuesto amlodipina / atorvastatina no difiere significativamente de la biodisponibilidad de amlodipina y atorvastatina por coadministración de tabletas de amlodipina y atorvastatina según se evaluó por $C_{máx}$: 101% (90% CI: 98, 104) y ABC: 100% (90% CI: 97, 103) para el componente de amlodipina y $C_{máx}$: 94% (90% CI: 85, 104) y ABC: 105% (90% CI: 99, 111) para el componente de atorvastatina respectivamente.

La biodisponibilidad del componente de amlodipina en el compuesto amlodipina / atorvastatina no se vio afectada en estado de estómago lleno evaluado por $C_{máx}$: 105% (90% CI: 99, 111) y ABC: 101% (90% CI: 97, 105) en relación con el estado de ayunas.[11] Aunque el alimento reduce la tasa y el grado de absorción de atorvastatina en el compuesto amlodipina / atorvastatina aproximadamente en 32% y 11%, respectivamente, según se evaluó por $C_{máx}$: 68% (90% CI 60, 79) y ABC: 89% (90% CI 83, 95) en relación con el estado en ayunas se han observado reducciones similares,[11] en concentraciones plasmáticas en estado de estómago lleno con atorvastatina como monoterapia sin reducción en el efecto sobre LDL-C (ver a continuación).

En estudios con Amlodipina[1]

Tras administración oral de dosis terapéuticas amlodipina es bien absorbido con niveles sanguíneos máximos de 6 a 12 horas post dosis. La biodisponibilidad absoluta se ha estimado como entre 64% y 80%. El volumen de distribución es alrededor de 21 L/kg. Estudios *in vitro* han demostrado que aproximadamente 97.5% de amlodipina en circulación está enlazada con proteínas plasmáticas.

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

En estudios con atorvastatina[2]

Atorvastatina es absorbida con rapidez tras administración oral: ocurren concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 2 horas después. El grado de absorción en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumenta en proporción con la dosis de atorvastatina. Las tabletas de atorvastatina tienen biodisponibilidad de 95% a 99% en comparación con las soluciones.[34,35,36,37] La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es aproximadamente 14% y la disponibilidad sistémica

de actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa es aproximadamente de 30%. La disponibilidad sistémica baja se atribuye a depuración presistémica en la mucosa digestiva y / o metabolismo hepático de primer paso. Aunque los alimentos disminuyen la velocidad y el grado de absorción de fármaco aproximadamente en 25% y 9%, respectivamente medido por $C_{máx}$ y ABC la reducción de LDL-C es similar cuando atorvastatina se da con o sin alimentos. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son más bajas (aproximadamente 30% para $C_{máx}$ y ABC) tras administración del fármaco por la noche en comparación con la mañana. Sin embargo, la reducción de LDL-C es la misma sin importar la hora del día en que se administra el fármaco (ver sección **4.2. Posología y Método de Administración**).

Distribución

En estudios con atorvastatina[2]

El volumen medio de distribución de atorvastatina es aproximadamente 381 L. Atorvastatina se enlaza ≥98% con las proteínas plasmáticas. Una proporción entre eritrocitos / plasma de aproximadamente 0.25 indica mala penetración del fármaco a los eritrocitos.

Metabolismo y excreción

En estudios con Amlodipina[1]

La vida media de eliminación terminal plasmática es aproximadamente de 35 a 50 horas y es congruente con dosificación una vez al día. Se alcanza niveles plasmáticos de estado estable tras 7 a 8 días de dosificación consecutiva. Amlodipina se metaboliza de manera extensa en el hígado a metabolitos inactivos y se excreta en orina 10% del compuesto original y 60% de los metabolitos.

En estudios con atorvastatina[2]

Atorvastatina es metabolizada de manera extensa a derivados orto - y para - hidroxilados y diversos productos de beta – oxidación. La inhibición *in vitro* de HMG-CoA reductasa por metabolitos orto y para hidroxilados equivale a la atorvastatina. Aproximadamente 70% de la actividad inhibitoria en circulación para HMG-CoA reductasa es atribuible a los metabolitos activos. Estudios *in vitro* sugieren la importancia del metabolismo de atorvastatina por citocromo P450 3A4 hepático congruente con aumento de concentraciones plasmáticas de atorvastatina en humanos tras coadministración con eritromicina, inhibidor conocido de esta isoenzima. Estudios *in vitro* también indican que atorvastatina es inhibidor débil de citocromo P450 3A4. La coadministración de atorvastatina no produjo efecto clínicamente significativo en concentraciones plasmáticas de terfenadina, compuesto metabolizado principalmente por citocromo P450 3A4; por lo tanto es poco probable que atorvastatina altere significativamente la farmacocinética de otros sustratos de citocromo P450 3A4 (ver sección **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**). En animales, el metabolito orto – hidroxilado experimenta glucoronidación posterior.

Atorvastatina y sus metabolitos son eliminados principalmente en bilis tras metabolismo hepático y / o extra hepático; sin embargo, el fármaco no parece experimentar si trae circulación enterohepática. La media de la vida media de eliminación plasmática de atorvastatina en humanos es aproximadamente 14 horas, pero la vida media de actividad inhibitoria para HMG-CoA reductasa es

de 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2% de una dosis de atorvastatina se recupera en orina tras administración oral.[2]

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Hepática

En estudios con atorvastatina[2]

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina se incrementan notablemente (aproximadamente 16 veces para $C_{máx}$ y 11 veces para ABC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Child–Pugh B) (ver sección **4.3. Contraindicaciones**).

Insuficiencia Renal

Ver sección **4.2. Posología y método de administración**

En estudios con Amlodipina[1]

Los cambios de concentración plasmática de amlodipina no se correlacionan con el grado de afección renal. Amlodipina no es dializable.

En estudios con atorvastatina[2]

La enfermedad renal no influye en las concentraciones plasmáticas o efectos de atorvastatina sobre los lípidos. Por lo tanto no se requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal.

Género

En estudios con atorvastatina[2]

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en mujeres difieren ($C_{máx}$ es aproximadamente 20% más alta y ABC es 10% más baja) respecto a la de varones. Sin embargo, no hubo diferencias clínicamente significativas en efectos sobre lípidos entre varones y mujeres.

Personas de Edad Avanzada

En estudios con Amlodipina[1]

El tiempo para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas de amlodipina es similar en sujetos de edad avanzada y más jóvenes. La depuración de amlodipina tiende a disminuir produciéndose aumentos resultantes en ABC y vida media de eliminación en pacientes de edad avanzada. Los incrementos en ABC y vida media de eliminación en pacientes con CHF fueron según se esperaba para el grupo estudiado de pacientes de esa edad. Amlodipina empleado a dosis similares en pacientes de edad avanzada o más jóvenes es igual de bien tolerada.

En estudios con atorvastatina[2]

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son más altas ($C_{máx}$ aproximadamente 40% y ABC 30%) en sujetos saludables de edad avanzada (≥65 años) que en adultos jóvenes. El estudio ACCESS evaluó de manera específica pacientes de edad avanzada con respecto a alcanzar sus metas de tratamiento ENCP. El estudio incluyó 1087 pacientes de menos de 65 años, 815 de más de 65 años y 185 de más de 75 años. No se observaron diferencias en seguridad, eficacia o metas de tratamientos para lípidos entre pacientes de edad avanzada y la población general.

Pediatría

En estudios con Amlodipina[1]

En un estudio clínico de exposición crónica 73 pacientes pediátricos hipertensos de edad desde 12 meses hasta menor o igual de 17 años, amlodipina se dosificó a una dosis diaria promedio de 0.17 mg/kg. La depuración para sujetos con el peso mediano de 45 kg fue 23.7 L/h y 17.6 L/h para varones y mujeres respectivamente. Esto se encuentra en un rango similar a las estimaciones publicadas de 24.8 L/h en un adulto de 70 kg, La estimación promedio para el volumen de distribución para un paciente de 45 kg fue 1130 L (25.11 L/kg). La preservación del efecto sobre la PA durante el intervalo de dosificación de 24 horas se observó con poca diferencia en efecto de variación desde el máximo hasta el mínimo. Al comparar con la farmacocinética histórica en adultos, los parámetros observados en este estudio indican que la dosificación una vez al día es adecuada.

En estudios con atorvastatina[31]

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 su 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/ ritonavir 200 mg BID[b], 7 días	10 mg, SD[c]	9.4	8.6
[#]Telaprevir 750 mg q8h, 10 días	20 mg, SD	7.9	10.6
[#]Boceprevir 800 mg TID[d], 7 días[26]	40 mg, SD	2.3	2.7
[#]Lopinavir 400 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg QD durante 4 días	5.9	4.7
[#,‡]Saquinavir 400 mg BID/ritonavir 400 mg BID, 15 días	40 mg QD durante 4 días	3.9	4.3
[#]Claritromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg QD durante 8 días	4.5	5.4
[#]Darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg QD durante 4 días	3.4	2.2
[#]Itraconazol 200 mg QD, 4 días	40 mg SD	3.3	1.20
[#]Fosamprenavir 700 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 4 días	2.5	2.8
[#]Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 4 días	2.3	4.0
[#]Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 28 días	1.74	2.2
[#]Zumo de Toronja, 240 mL QD *	40 mg SD	1.37	1.16
Diltiazem 240 mg QD durante 28 días	40 mg SD	1.51	1.00
Eritromicina 500 mg QID[e], durante 7 días	10 mg SD	1.33	1.38
Amlodipina 10 mg, single dosis	80 mg SD	1.18	0.91
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg QD durante 2 semanas	1.00	0.89
Colestipol 10 g BID, 24[39] semanas	40 mg QD durante 8 semanas	NA	0.74**
Maalox TC® 30 mL QID, 17 días	10 mg QD durante 15 días	0.66	0.67
Efavirenz 600 mg QD, 14 días	10 mg durante 3 días	0.59	1.01

Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de la atorvastatina			
Medicamento Administrado Conjuntamente y Régimen de Dosificación	**Atorvastatina**		
[#]Rifampicina 600 mg QD, 7 días (administrada conjuntamente) [†]	40 mg SD	1.12	2.9
[#]Rifampicina 600 mg QD, 5 días (dosis separadas) [†]	40 mg SD	0.20	0.60
[#]Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	1.35	1.00
[#]Fenofibrato 160 mg QD durante 7 días	40 mg SD	1.03	1.02

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

[#] Ver sección **4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso** y la sección **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción** para la importancia clínica

***** Se ha informado de mayores aumentos del ABC (proporción del ABC de hasta 2.5) y/o la $C_{máx}$ (hasta 0.71 veces) con el consumo excesivo de zumo de toronja (≥750 mL – 1.2 L/día).

****** Proporción con base en una muestra única tomada de 8-16 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 más ritonavir en este estudio no es la dosis utilizada clínicamente. El aumento de la exposición a la atorvastatina cuando se utiliza clínicamente es probablemente más alto que lo observado en este estudio. Por lo tanto, debe tenerse la debida precaución y utilizar la dosis necesaria más baja posible.

[a] una vez al día.
[b]. dos veces al día.
[c] dosis única.
[d] tres veces al día.
[e] cuatro veces al día.

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[b]	1.03	0.89
80 mg QD durante 10 días	Digoxina 0.25 mg QD durante 20 días[#]	1.15	1.20
40 mg QD durante 22 días	Anticonceptivo oral QD, 2 meses - Noretindrona 1mg - Etinilestradiol 35µg	 1.28 1.19	 1.23 1.30
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID[c] durante 7 días	1.08	0.96
10 mg, QD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	0.73	0.82
10 mg QD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	0.99	0.94

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

[#] Ver sección **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción** para la importancia clínica.
[a] una vez al día.
[b] dosis única.
[c] dos veces al día.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Carcinogénesis

En estudios con Amlodipina[1]

Ratas y ratones tratados con amlodipina en la dieta durante 2 años, en concentraciones que se calcula suministra niveles diarios de dosificación de 0.5, 1.25 y 2.5 mg/kg/día, no demostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (en ratones, que es similar y para ratas el doble* de la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg con base en mg/m^2) fue cercana a la dosis máxima tolerada en ratones pero no en ratas.

En estudios con atorvastatina[2]

Atorvastatina no fue carcinogénica en ratas. La dosis máxima usada fue 63 veces más alta que la dosis más alta en humanos (80 mg/día) con base en mg/kg de peso del cuerpo y de 8 a 16 veces más alta basándose en valores de ABC (0 - 24). En un estudio a 2 años en ratón, las incidencias de adenoma hepatocelular en machos y carcinomas hepatocelular en hembras incrementaron con la dosis máxima empleada que fue 250 veces más alta que la dosis más alta en humanos con base en mg/kg de peso del cuerpo. La exposición sistémica fue de 6 a 11 veces más alta basada en ABC (0-24).

Todos los demás fármacos químicamente similares en esta clase han inducido a tumores tanto en ratón como en rata a múltiplos de 12 a 125 veces su dosis clínica más alta recomendada, con base en mg/kg de peso del cuerpo.

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

Mutagénesis

En estudios con Amlodipina[1]

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el fármaco a nivel de genes o cromosomas.

En estudios con atorvastatina[2]

Atorvastatina no demostró potencial mutagénico o clastogénico en cuatro pruebas *in vitro* con y sin activación metabólica ni en un ensayo *in vivo*. Fue negativa en la prueba de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* y en el ensayo *in vitro* de hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) de mutación hacia delante en células de pulmón de hámster Chino. Atorvastatina no produjo incremento significativo de aberraciones cromosomales en el ensayo de células pulmonares de hámster Chino *in vitro* y fue negativo en la prueba de micronúcleo de ratón *in vivo*.

Deterioro de la Fertilidad

En estudios con Amlodipina[1]

No hubo efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas con amlodipina (machos durante 64 días y hembras 14 días antes del apareamiento) a dosis hasta de 10 mg/kg/ día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg con base en mg/m^2).

* Basado en peso de paciente de 50 kg.

En estudios con atorvastatina[2]

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas macho que recibieron dosis de atorvastatina hasta de 175 mg/kg/día en ratas hembra que recibieron dosis hasta de 225 mg/kg/día. Estas dosis son de 100 a 140 veces la dosis máxima recomendada en humanos con base en mg/kg. Atorvastatina no provocó efectos adversos sobre parámetros de espermatozoides

o semen ni sobre histopatología de órganos reproductivos en perros que recibieron dosis de 10 mg/kg, 40 mg/kg, ó 120 mg/kg por 2 años.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

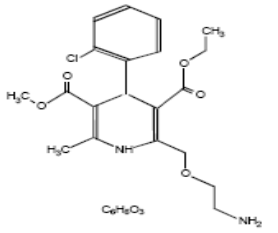
6.1. Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente a no más de 30 °C y en un lugar seco. Proteger de la luz.

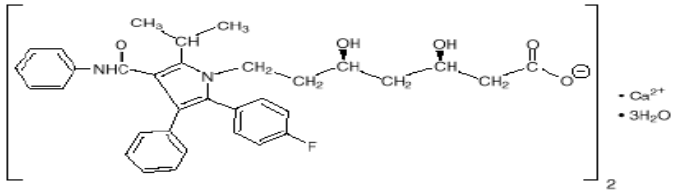
6.2. Estructura química y nombre

Amlodipina: bencensulfonato de (R.S.) 3 - etil - 5 - metil - 2 - (2 - aminoetoximetil) - 4 - (- 2 - clorofenil) - 1, 4 - dihidro - 6 - metil - 3, 5 - piridinodicarboxilato.

Atorvastatina cálcica: sal cálcica trihidratada de [R - (R * R*) - 2 - (4 -fluorofenil) - ß, δ - dihidrixi - 5 - (1 - metiletil) -3 - fenil - 4 (fenilamino) carbonil)] - 1 H - pirrol - 1 - ácido heptanoico.



Besilato de Amlodipina



Atorvastatina cálcica

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amlodipine Core Data Sheet (CDS) dated April 21, 2005.

2. Atorvastatin Core Data Sheet (CDS) dated July 25, 2007.

3. The GEMINI Study (A3841012) Phase III Final Study Report: *Clinical Utility of Amlodipine/Atorvastatin to Improve Concomitant Cardiovascular Risk Factors of Hypertension and Dyslipidemia*.

4. Final Clinical Study Report (A0531029) March 13, 2003: *Phase I Open Study Designed to Evaluate a Drug Interaction Between Atorvastatin and Amlodipine*.

5. The AVALON Study (A3841001) May 29, 2003 Final Study Report: *Amlodipine / Atorvastatin dual therapy protocol A3841001, double-blind phase a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, and open-label evaluation of the safety and efficacy of dual therapy with atorvastatin plus amlodipine when compared to either therapy alone in the treatment of patients with simultaneous hyperlipidemia and hypertension*.

6. The RESPOND Trial (A3841003) October 3, 2003 Final Study Report: *Amlodipine / Atorvastatin dual therapy protocol A3841003, double-blind phase a multi-national, prospective, randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled study to evaluate efficacy and safety of a fixed combination therapy of amlodipine and atorvastatin in the treatment of concurrent hypertension and hyperlipidemia*.

7. Amlodipine/Atorvastatin Study Discontinuation Tables.
   a. Amlodipine/Atorvastatin Protocol SCS Panel 11; Subjects who discontinued from the Study.
   b. Amlodipine/Atorvastatin Protocol A3841001DB Table 4.1.1; Discontinuations from Study: Double-Blind Phase.
   c. Amlodipine/Atorvastatin Protocol A3841012 Table 4.1; Discontinuations from Study.
   d. Amlodipine/Atorvastatin Protocol A3841003 Table 4.1; Discontinuations from Study.

8. CADUET CTD Module 2.7.3, November 10, 2003 Summary of Clinical Efficacy; sections 2.7.3.2.3, 2.7.3.2.3.1, and 2.7.3.2.3.3.

9. Amlodipine/Atorvastatin Clinical Trial Protocol A3841009 (January 24, 2002): *A Single Dose Bioequivalence Study Comparing a 10 mg Amlodipine/80 mg Atorvastatin Combination Tablet to Coadministration of 10 mg Amlodipine and 80 mg Atorvastatin Tablets*.

10. Amlodipine/Atorvastatin Clinical Trial Protocol A3841010: *A Single Dose Bioequivalence Study Comparing a 5 mg Amlodipine/10 mg Atorvastatin Combination Tablet to Coadministration of 5 mg Amlodipine and 10 mg Atorvastatin Tablets*.

11. Amlodipine/Atorvastatin Clinical Trial Protocol A3841007 (March 6, 2002): *A Comparative Bioavailability Study of Amlodipine (10mg)/Atorvastatin (80mg) Combination Tablet Following a Single Dose Under Fed and Fasted Conditions*.

12. Atorvastatin - Fusidic Acid Drug Interaction. Data on file. Pfizer Pharmaceuticals 27 May 2009.

13. Final Study Report: Atorvastatin Protocol 981-080, A multicenter, open-label, compassionate-use study to assess the efficacy and safety of atorvastatin in patients with severe hypercholesterolemia who have not achieved an adequate response with conventional lipid-lowering therapy.

14. Pfizer Final Study Report: Atorvastatin Protocol 981-147, *A 1-Year Study in Children and Adolescents with Familial or Severe Hypercholesterolemia comparing Atorvastatin to Placebo (6-Month Double-Blind Treatment), followed by Atorvastatin Open-Label Treatment for 6 Months,* November 27, 2001.

15. Final Study Report: Amlodipine Protocol AML-NY-96-008: *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA); Antihypertensive Arm Factorial Study of the Prevention of Coronary Herat Disease and Vascular Events by Blood Pressure Lowering (Comparing Beta-Blocker-Based with Amlodipine-Based Therapy) and by Blood Cholesterol Lowering (Comparing Atorvastatin with Placebo);* June 7, 2006.

16. Interim Study Report: Amlodipine Protocol AML-NY-96-008 *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT): Factorial Study of the Prevention of Coronary Heart Disease and Vascular Events by Blood Pressure Lowering (Comparing Beta-Blocker-Based with Amlodipine-Based Therapy) and by Blood Cholesterol Lowering (Comparing Atorvastatin with Placebo);* September 19, 2003.

17. Clinical Overview: Atorvastatin in the Prevention of CHD, Associated Events and Stroke: Factorial Study of the Prevention of Coronary Heart Disease and Vascular Events by Blood Pressure Lowering (Comparing Beta-Blocker-Based with Amlodipine-Based Therapy) and by Blood Cholesterol Lowering (Comparing Atorvastatin with Placebo); September 26, 2003.

18. Supplementary Report to the Interim Study Report of 19 September 2003: *Amlodipine Protocol AML-NY-96-008: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT): Lipid-Lowering Arm 2 x 2 Analysis; Factorial Study of the Prevention of Coronary Heart Disease and Vascular Events by Blood Pressure Lowering (Comparing Beta-Blocker-Based with Amlodipine-Based Therapy) and by Blood Cholesterol Lowering (Comparing Atorvastatin with Placebo) (ASCOT-2 x 2);* April 6, 2006.

19. Atorvastatin use in patients reporting a history of renal impairment. Data on file. Pfizer Pharmaceuticals April 2009.

20. Summary of Data Analyses and Resulting Proposed Changes to Section 4.8 of Atorvastatin Calcium Core Data Sheet. Data on file. Pfizer Pharmaceutical 27 May 2009.

21. Final Study Report: Protocol 053-018: *The Effect of Erythromycin on the Pharmacokinetics of Amlodipine in Healthy Male Subjects;* December 5, 2002.

22. Sasaki M, Maeda A, Fujimura A. Influence of diltiazem on the pharmacokinetics of amlodpine in elderly hypertensive patients. Eur J Clin Pharmacol 2001; 57 (1): 85-6.

23. Cumulative Analysis Report: A Review of Amlodipine Cases Reporting Drug Interaction with Grapefruit/Grapefruit Juice, September 2, 2009.

24. Clinical Overview Supporting Atorvastatin CDS revisions, March 2012.

25. Pfizer Inc. Clinical Overview: Amlodipine besilate CDS update for simvastatin interaction and editorial updates. Medical Documentation and Labeling; January 2012.

26. Clinical Overview CDS Updates for CDS_USPI_SPC_Addition of Boceprevir DDI and INMN to CDS, November 2012.

27. Clinical Overview, Amlodipine Besylate - Atorvastatin Calcium CDS update, Addition of Cyclosporin DDI, April 2013.

28. June 2014 Amlodipine and Amlodipine Containing Products 2 5 Clinical Overview to Support DDI Updates and Extrapyramidal disorder to CDS.

29. Clinical Overview, Amlodipine Besylate- Atorvastatin Calcium CDS update - Addition of myositis and angioedema, November 2014.

30. Clinical Overview for Non-Renewal Amlodipine Besylate- Atorvastatin Calcium (CDS updates) - Fusidic Acid DDI, September 2015.

31. Clinical Overview to Support Changes to the Atorvastatin Tables and Amlodipine-Atorvastatin Tablets Core Data Sheets: Revision Based on Results of Studies A2581172 and A2581173, January 2016.

32. Clinical Overview in Support of Atorvastatin and Amlodipine-Atorvastatin tablets Core Data Sheet Revisions to Harmonize Presentation of Drug Interaction Data, March 2016.

33. Clinical Overview, Amlodipine Besylate- Atorvastatin Calcium CDS update for amlodipine in breast milk, November 2016.

34. Final Study Report RR 744-00243: Protocol 981-078-0: Study utilizing a stable isotope technique to provide information for the design of pivotal atorvastatin tablet bioequivalence studies, April 1996.

35. Final Study Report RR 744-00256: Protocol 981-112: Single dose bioequivalence study comparing 40-mg market image (and nonmarket-image Atorvastatin Tablets prepared from crystalline-I bulk drug lots to 40-mg Atorvastatin Tablets from a lot used in clinical trials relative to a stable isotope labeled internal standard, April 1996.

36. Final Study Report RR 744-00232: Protocol 981-111: Single-dose bioequivalence study comparing 10-mg market image Atorvastatin Tablets prepared from a crystalline 1 bulk drug lot to 10-mg Atorvastatin tablets from a lot used in protocol 981-008 relative to a stable isotope labeled internal standard, March 1996.

37. Final Study Report RR 744-00268: Protocol 981-143: Single-dose bioequivalence study comparing 40-mg market image Atorvastatin Tablets manufactured in Freiburg to 40-mg market image Atorvastatin Tablets manufactured in Lititz, April 1996.

38. Clinical Overview: 2.5 CO amlodipine for mTOR CDS update, March 2017.

39. 2.5 Clinical Overview, To Support Amendments to Atorvastatin and Amlodipine Besylate/Atorvastatin Calcium Tablets Core Data Sheets, July 2017