



23818/19122017
23761/19122017
23801/19122017
23786/19122017

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CADUET[®] Comprimidos Recubiertos 5mg/10mg
CADUET[®] Comprimidos Recubiertos 5mg/20mg
CADUET[®] Comprimidos Recubiertos 10mg/10mg
CADUET[®] Comprimidos Recubiertos 10mg/20mg
Amlodipino/Atorvastatina

1. NOMBRE

CADUET[®]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingredientes Activos: Besilato de Amlodipino, Atorvastatina cálcica trihidrato forma I cristalina

Los comprimidos para administración oral contienen Besilato de amlodipino y Atorvastatina cálcica trihidrato forma I cristalina equivalente a 5 mg/10 mg, 5 mg/20 mg, 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, como potencias de dosificación de amlodipino/atorvastatina, respectivamente.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicación Terapéutica

Indicado en pacientes para los cuales el tratamiento con ambos, atorvastatina y amlodipino es apropiado.

USOS:

Amlodipino¹

1. Hipertensión: Amlodipino está indicado para el tratamiento de la hipertensión. Puede emplearse sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos;
2. Angina estable crónica: Amlodipino está indicado para el tratamiento de la angina estable crónica, para el tratamiento de la angina vasoespástica confirmada o sospechada y para el tratamiento de la hipertensión. Amlodipino puede ser usado sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos o antianginosos.
3. Angina Vasoespástica (Angina Prinzmetal (o variante)): Amlodipino está indicado para el tratamiento de angina vasoespástica confirmada o sospechada. Amlodipino puede ser usado como monoterapia o en combinación con otras drogas antianginosas.

Atorvastatina²

1. Hipercolesterolemia heterocigota familiar y no familiar: Atorvastatina está indicada como un adyuvante a la dieta para reducir el C-total elevado, C-LDL, apo B y niveles de TG y para aumentar el HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta /Fredickson tipo IIa y IIb);
2. Niveles de TG séricos elevados: Atorvastatina está indicada como un adyuvante a la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles TG séricos elevados. (Fredickson tipo IV);
3. Disbetalipoproteinemia primaria: Atorvastatina está indicada para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Fredickson tipo III) que no responden apropiadamente a la dieta;
4. Hipercolesterolemia familiar homocigota: Atorvastatina está indicada para reducir C-total y C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como un adyuvante a otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo: aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no estuviesen disponibles;
5. Pacientes pediátricos: Atorvastatina está indicada como un adyuvante a la dieta para reducir el C-Total y niveles e apo B en niños y niñas postmenárquicas, entre 10 y 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigota si luego de una prueba apropiada de terapia basada en una dieta los siguientes hallazgos se encuentran presentes:
 - a) C-LDL se mantiene ≥ 190 mg/dL o
 - b) C-LDL se mantiene ≥ 160 mg/dL y
 - Existen antecedentes familiares que confirman enfermedad cardiovascular prematuro o
 - Dos o más factores de riesgo cardiovascular se encuentran presente en los pacientes pediátricos.
6. Tratamiento a pacientes hipertensos con colesterol normal o moderadamente elevado (menor a 250 mg/dL) y que tienen asociados al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular clásicos para:
 - Reducir el riesgo de enfermedad coronaria cardíaca fatal e infarto al miocardio no fatal
 - Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina pectoris.

4.2 Posología y Método de Administración

Consideraciones Generales^{1,2}

El amlodipino/atorvastatina es un producto de combinación cuyo objetivo es tratar condiciones cardiovasculares concomitantes, hipertensión/angina y dislipidemia.

El rango de dosificación para amlodipino/atorvastatina es de 5mg/10mg hasta una dosis máxima de 10mg/20mg una vez al día. Se deben individualizar las dosis de inicio y de mantención sobre la base de la efectividad y tolerancia de cada componente individual en el tratamiento de la hipertensión/angina y dislipidemia. Se deben consultar las pautas actuales de tratamiento para establecer los objetivos del tratamiento para los pacientes basándose en sus características basales. La dosis se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin alimento.

Como un componente que interviene en múltiples factores de riesgo, se debe utilizar el amlodipino/atorvastatina en forma conjunta con medidas no farmacológicas, incluyendo una dieta apropiada, ejercicio y una reducción del peso en pacientes obesos, abandono tabaquismo y tratamiento de problemas médicos subyacentes, cuando ha sido inadecuada la respuesta a estas medidas.

Después de iniciar el tratamiento y/o el ajuste de la dosis de amlodipino/atorvastatina, se deben analizar los niveles lipídicos y medir la presión arterial dentro de las 2 a 4 semanas, y de acuerdo con los resultados obtenidos se debe ajustar la dosis de los componentes amlodipino y atorvastatina. El ajuste para la respuesta de la presión arterial se puede efectuar en forma más rápida si se justifica desde el punto de vista clínico.

Terapia Inicial^{1,2}

Se puede utilizar el amlodipino/atorvastatina para iniciar el tratamiento en pacientes con hiperlipidemia y ya sea con hipertensión o angina. La dosis de inicio recomendada de amlodipino/atorvastatina se debe basar en la combinación apropiada de recomendaciones para los componentes amlodipino y atorvastatina considerados en forma separada. La dosis máxima del componente amlodipino de la asociación amlodipino/atorvastatina es de 10 mg una vez al día. La dosis máxima del componente atorvastatina de la asociación amlodipino/atorvastatina es de 20 mg una vez al día.

Terapia de Substitución^{1,2}

Se puede substituir el amlodipino/atorvastatina por sus componentes ajustados en forma individual. Se les puede administrar a los pacientes una dosis equivalente de amlodipino/atorvastatina o una dosis de amlodipino/atorvastatina con cantidades aumentadas de amlodipino, atorvastatina o ambas para los efectos antianginosos adicionales, disminución de la presión arterial o un efecto reductor de los lípidos.

Se puede usar amlodipino/atorvastatina para proporcionar una terapia adicional a aquellos pacientes que ya utilizaban uno de sus componentes. Como terapia inicial para una indicación y continuación del tratamiento para la otra, la dosis de inicio recomendada de amlodipino/atorvastatina se debe seleccionar sobre la base de la continuación del componente que está siendo utilizado previamente y la dosis de inicio recomendada para el componente que está siendo adicionado.

Medicación Concomitante (Ver también sección 4.5 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción)

El componente amlodipino del amlodipino/atorvastatina ha sido administrado concomitantemente en forma segura con diuréticos tiazidas, alfa-bloqueadores, beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), nitratos de acción prolongada y con nitroglicerina sublingual¹. También se ha administrado en forma segura el amlodipino/atorvastatina con los medicamentos antes mencionados.³

El componente atorvastatina del amlodipino/atorvastatina se puede utilizar en combinación con una resina fijadora del ácido biliar para el efecto aditivo sobre la disminución de los lípidos.² Se debe evitar la combinación de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) reductasa con fibratos (ver **sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso y la sección 4.5 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**).²

Poblaciones Especiales y Consideraciones Especiales para la Dosificación

Enfermedad Arterio Coronaria (EAC) (Estudios con Amlodipino)¹

Para pacientes con enfermedad arterio coronaria el rango de dosificación recomendada es de 5 mg a 10 mg de amlodipino 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 Amlodipino/Atorvastatina-Uso en pacientes con enfermedad arterio coronaria**).

Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada (Mixta) (Estudios de la Atorvastatina)²

La mayoría de los pacientes son controlados con 10 mg de atorvastatina una vez al día. Se evidencia una respuesta terapéutica dentro de dos semanas y se obtiene la respuesta máxima dentro de cuatro semanas.

La respuesta se mantiene durante la terapia crónica.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (Estudios de la Atorvastatina)²

En un estudio con fines humanitarios de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, la mayor parte de los pacientes tuvieron una respuesta con 80 mg de atorvastatina con una reducción superior al 15% en la LDL-C. (18%-45%).

Uso en Pacientes con Deterioro de la Función Hepática^{1,2}

No se debiera utilizar amlodipino/atorvastatina en pacientes con deterioro hepático. (ver **sección 4.3 Contraindicaciones y sección 4.4. Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso**).

Uso en Pacientes con Deterioro de la Función Renal²

En pacientes con la función renal deteriorada no se requiere ningún ajuste de la dosis. (ver **sección 4.4. Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso**)

Uso en Pacientes Ancianos

En pacientes de edad avanzada no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Uso en niños

No hay estudios que conduzcan a determinar la seguridad o efectividad de amlodipino/atorvastatina (producto combinado) en poblaciones pediátricas. Sin embargo, ha habido estudios en pacientes pediátricos con amlodipino solo y con atorvastatina sola (ver a continuación)

*Estudios con Amlodipino*¹:

La dosis oral antihipertensiva recomendada en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años es 2,5 mg a 5 mg una vez al día. Dosis que exceden los 5 mg diarios no han sido estudiadas en pacientes

pediátricos (Ver sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas y sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

El efecto de Amlodipino en la presión sanguínea en pacientes menores de 6 años no es conocido.

Estudios con Atorvastatina²:

Dislipidemias severas en pacientes pediátricos^{13,14,31}

En pacientes de 10 años o mayores, la dosis inicial recomendada de atorvastatina, en esta población, es 10 mg/día. La dosis puede ser aumentada a 80 mg diarios según la respuesta y tolerabilidad del paciente. Las dosis deben individualizarse de acuerdo a la meta recomendada de la terapia (ver *sección 4.1 Indicaciones Terapéuticas*, y *sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas*). Se deben realizar ajustes a intervalos de 4 semanas o más.

La experiencia adquirida en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad deriva de estudios abiertos (consulte la *sección 4.8 Reacciones Adversas*, la *sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas* y la *sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas – Poblaciones Especiales*).

4.3 Contraindicaciones

Amlodipino/atorvastatina está contraindicado en pacientes que tienen:

1. Conocida hipersensibilidad a dihidropiridinas*, amlodipino, atorvastatina o a cualquiera de los componentes de esta medicación,
2. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e inexplicadas de las transaminasas séricas que superan tres veces el límite superior normal,
3. O en pacientes embarazadas, que están amamantando o en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas apropiadas. Amlodipino/atorvastatina debiera ser administrada a mujeres en edad fértil sólo cuando resulta altamente improbable que tales pacientes puedan concebir y hayan sido informadas de los potenciales peligros para el feto. * Amlodipino es una dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio²⁵.

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso

Uso en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca¹

En un estudio por tiempo prolongado, controlado con placebo (PRAISE-2) de pacientes tratados con amlodipino con insuficiencia cardíaca NYHA III y IV de etiología no isquémica, amlodipino se asoció con un aumento de los reportes de edema pulmonar a pesar de no existir una diferencia significativa en la incidencia de un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca comparado con placebo (ver *sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas*).

Uso en Pacientes con Deterioro de la Función Hepática (Ver también sección 4.3 Contraindicaciones)

Efectos Hepáticos²

Como con otros agentes reductores de lípidos de la clase inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha reportado aumentos moderados (>3 x sobre el límite superior al normal [ULN]) de las

transaminasas séricas luego de la terapia con atorvastatina. Se monitoreó la función hepática durante los estudios clínicos de atorvastatina previo y posterior a la comercialización en dosis de 10, 20, 40 y 80 mg.

En el 0,7% de los pacientes que recibieron atorvastatina en estos estudios clínicos, se observaron aumentos persistentes de las transaminasas séricas (>3 x ULN en dos o más ocasiones). La incidencia de estas anormalidades fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3% para 10, 20, 40 y 80 mg respectivamente. Los aumentos no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas. Cuando se redujo la dosificación de atorvastatina o el tratamiento con la droga fue interrumpido o discontinuado, los niveles de transaminasas retornaron a los niveles previos al tratamiento sin secuelas. La mayoría de los pacientes continuaron su tratamiento con una dosis reducida de atorvastatina.

Las pruebas de función hepática debieran realizarse antes de iniciar el tratamiento y luego periódicamente (por ej. bianualmente). Se debieran realizar pruebas de función hepática a aquellos pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma que sugiera daño hepático. Se debiera monitorear a los pacientes que desarrollen niveles aumentados de transaminasas hasta que la(s) anormalidad(es) sea(n) resuelta(s). Se recomienda reducir la dosis o retirar el uso de amlodipino/atorvastatina si persiste un aumento de ALT o AST mayor que tres veces el límite superior al normal. La atorvastatina puede causar una elevación de las transaminasas (ver **sección 4.8 Efectos Indeseables**).

Se debe utilizar con precaución amlodipino/atorvastatina en pacientes que consumen cantidades substanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o aumentos persistentes inexplicados de las transaminasas, son contraindicaciones para el uso de amlodipino/atorvastatina (ver **sección 4.3 Contraindicaciones**).

Efectos Músculo Esquelético²

Se ha reportado mialgia en pacientes tratados con atorvastatina (ver **sección 4.8 Efectos Indeseables**). Una miopatía, definida como dolor muscular o debilidad muscular asociada con un aumento de los valores de creatina fosfoquinasa (CPK) >10 x ULN, debiera tenerse en consideración en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular y/o marcada elevación de la CPK. Se debiera aconsejar a los pacientes respecto a informar con prontitud cualquier inexplicable dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente si se acompaña de malestar o fiebre. Debiera discontinuarse la terapia con amlodipino/atorvastatina si se presentan niveles marcadamente elevados de CPK o si se diagnostica o se tiene sospecha de miopatía. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fibríco, eritromicina, niacina o antifúngicos azoles, colchicina, telapravir, boceprevir²⁶ o la combinación de tipranavir/ritonavir²⁴.

Muchas de estas drogas inhiben el metabolismo del citocromo P450 3A4 y/o el transporte de la droga. CYP 3A4 es de las principales isoenzimas hepáticas que está involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideran la terapia combinada con atorvastatina y derivados del ácido fibríco, eritromicina, drogas inmunosupresoras, antifúngicos

azoles o dosis de niacina reductoras de lípidos, deben sopesar cuidadosamente los potenciales beneficios y riesgos y debieran monitorear cuidadosamente a los pacientes en busca de cualquier signo o síntoma de dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente durante los meses iniciales de terapia y durante cualquier período de aumento de la dosificación de cualquiera de las drogas. Por lo tanto, también se deberán considerar dosis iniciales y de mantenimiento más bajas del componente atorvastatina cuando se lo tome junto con los medicamentos mencionados anteriormente. No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto se aconseja suspender momentáneamente la atorvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico (ver la **sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). En tales situaciones, se pueden considerar determinaciones periódicas de la creatina fosfoquinasa (CPK) aunque, no existe garantía que dicho monitoreo impedirá la aparición de miopatía severa (ver **sección 4.5 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**). La atorvastatina/amlodipino puede causar una elevación de la creatina fosfoquinasa debido al componente atorvastatina (ver **sección 4.8 Efectos Indeseables**).

Como con otras drogas de la clase de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han reportado casos raros de rabiomólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a una mioglobulinuria. Tener antecedentes de insuficiencia renal puede ser un factor de riesgo para la aparición de la rabiomólisis. Estos pacientes ameritan recibir un seguimiento más detallado de los efectos musculoesqueléticos¹⁹. Se debiera aplazar o discontinuar temporalmente la terapia con amlodipino/atorvastatina en cualquier paciente con una condición grave aguda que sugiere de una miopatía o que tenga un factor de riesgo predisponente para el desarrollo de una insuficiencia renal a una rabiomólisis, (por ejemplo, infección aguda severa, cirugía mayor, trauma, alteraciones metabólicas severas, endocrinas y de electrolitos y convulsiones incontroladas). Se debe mantener el control de la hipertensión con dosis apropiadas de amlodipino.

Accidente Cerebrovascular (ACV) hemorrágico²

Un análisis post-hoc de un estudio clínico en 4.731 pacientes sin EAC que habían sufrido una ACV o TIA dentro de los 6 meses anteriores y comenzaron con una dosis de 80 mg de atorvastatina, reveló una mayor incidencia de ACV hemorrágica en el grupo de 80 mg de atorvastatina en comparación con el placebo (55 del grupo atorvastatina en comparación con 33 del placebo). En el momento inicial, los pacientes con ACV hemorrágica parecían tener un mayor riesgo de padecer una ACV hemorrágica recurrente (7 en atorvastatina en comparación con 2 del placebo). Sin embargo, en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg, se han producido menos ACV de cualquier tipo (265 frente a 311), y menos eventos de EAC (123 frente a 204). (Véase la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas – ACV recurrente).

Función endócrina

Se han informado aumentos en la HbA1c y los niveles de glucosa sérica en ayuno con inhibidores de la reductasa HMG-CoA, incluida la atorvastatina. Sin embargo, el riesgo de hiperglicemia, supera la reducción del riesgo vascular con las estatinas²⁴.

4.5 Interacciones con otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Los datos provenientes de estudios de interacción droga-droga que involucraron 10 mg de amlodipino y 80 mg de atorvastatina en sujetos sanos indican que la farmacocinética de amlodipino no resulta alterada cuando las drogas se administran en forma concomitante. El efecto de amlodipino sobre la farmacocinética de la atorvastatina no mostró ningún efecto sobre la $C_{máx}$: 91% (intervalo de confianza del 90%: 80 a 103%), pero el ABC de la atorvastatina aumentó en 18% (intervalo de confianza del 90%: 109 a 127%) en presencia de amlodipino.⁴

No se han realizado estudios de interacción de droga con amlodipino/atorvastatina y otras drogas, aunque se han llevado a cabo estudios utilizando los componentes individuales amlodipino y atorvastatina, como se describe a continuación:

En Estudios con Amlodipino¹

Se ha administrado en forma segura amlodipino con diuréticos tiazida, alfa bloqueadores, beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, drogas antiinflamatorias no esteroideas, antibióticos y medicamentos hipoglicémicos orales.

Inhibidores de CYP3A4: La administración conjunta de 180 mg al día de diltiazem con 5 mg de amlodipino en pacientes hipertensos de la tercera edad (69 a 87 años) tuvo como resultado un aumento del 57 % en la exposición sistémica a amlodipino.²² La coadministración de eritromicina en voluntarios sanos (18 a 43 años) no modificó notablemente la exposición sistémica de amlodipino (22 % de aumento en el ABC).²¹ Si bien la importancia clínica de estos hallazgos es incierta, las variaciones farmacocinéticas pueden ser más marcadas en pacientes de la tercera edad.

Los inhibidores fuertes de la CYP3A4 (como el ketoconazol, el itraconazol y el ritonavir) podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipino en mayor medida que el diltiazem. Amlodipino se debe utilizar con precaución junto con los inhibidores CYP3A4.²⁵

Claritromicina: La claritromicina es un inhibidor de la CYP3A4. Existe un riesgo de hipotensión mayor en pacientes que reciben claritromicina con amlodipino. Se recomienda una estrecha observación de los pacientes cuando amlodipino se co-administra con claritromicina.²⁸

Inductores CYP3A4: No existen datos disponibles sobre el efecto de los inductores CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores CYP3A4 (como rifampicina, *hypericum perforatum*) podría producir una concentración plasmática inferior de amlodipino. Amlodipino se debe utilizar con precaución junto con los inductores CYP3A4.

Jugo de Pomelo: La administración concomitante de 240 mL de jugo de toronja con una dosis única oral de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de la amlodipino. El estudio no admitió el análisis del efecto del polimorfismo genético en CYP3A4, la principal enzima responsable del metabolismo de amlodipino; por lo tanto, no se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo, ya que podría aumentar la biodisponibilidad en algunos pacientes, dando como resultado un menor efecto de reducción de la presión sanguínea.^{23,25}

Datos in vitro provenientes de estudios en plasma humano indican que amlodipino no tiene efecto sobre la unión a proteínas de las drogas analizadas (digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina).

En los siguientes estudios listados abajo no hubo cambios significativos en la farmacocinética ni de amlodipino ni de otra droga cuando fueron coadministradas.

Estudios Especiales: Efecto de otros agentes sobre amlodipino¹

Cimetidina: La administración concomitante de amlodipino con cimetidina no alteró la farmacocinética de amlodipino.

Aluminio/magnesio (antiácido): La administración concomitante de un antiácido aluminio/magnesio con una dosis única oral de amlodipino no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de amlodipino.

Sildenafil: Una dosis única de 100 mg de sildenafil en pacientes con hipertensión esencial no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de amlodipino. Cuando amlodipino y el sildenafil se utilizaron en combinación, cada agente ejerció en forma independiente su propio efecto reductor de la presión arterial.

Estudios Especiales: Efecto de amlodipino sobre otros agentes.

Digoxina: La administración concomitante de amlodipino con digoxina no cambió los niveles séricos de digoxina o depuración renal de digoxina en voluntarios sanos.

Etanol (alcohol): La administración de dosis únicas y múltiples de 10 mg de amlodipino no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética del etanol.

Warfarina: La administración concomitante de amlodipino con warfarina no cambió el tiempo de respuesta a la protrombina.

Tacrolimus: Cuando tacrolimus se co-administra con amlodipino hay un riesgo de aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimus. Con el fin de evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere un control de los niveles sanguíneos de tacrolimus y ajustar la dosis de tacrolimus cuando sea apropiado.²⁸

Inhibidores de la molécula diana de rapamicina en células de mamíferos (mTOR): los inhibidores de mTOR tales como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos de CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con la administración concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.³⁸

Ciclosporina: No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otras poblaciones a excepción de pacientes sometidos a trasplante renal. Varios estudios en pacientes sometidos a trasplante renal reportan que la coadministración de amlodipino con ciclosporina afecta a las concentraciones de ciclosporina desde ningún cambio a un aumento promedio de 40%. Se debe considerar el monitoreo de las

concentraciones de ciclosporina en pacientes sometidos a trasplante renal que estén utilizando amlodipino.²⁷

Interacciones Droga/Prueba de Laboratorio: Ninguna conocida.

En Estudios con Atorvastatina²

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con drogas inhibidoras de la HMG-CoA reductasa resulta incrementado con la administración concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fibrico, dosis lípidomodificantes de niacina o inhibidores del citocromo P450 3A4 (como la eritromicina y antimicóticos azoles). (Ver **continuación y también la sección 4.2 Dosis y vía de administración: Uso combinado con otros componentes medicinales y la sección 4.4 Advertencias y precauciones: Efectos musculoesqueléticos**).

Inhibidores del citocromo P450 3A4: La atorvastatina se metaboliza mediante el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del citocromo P450 3A4 puede provocar aumentos en las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina. El grado de interacción y los efectos de potenciación dependen del efecto de variabilidad sobre el citocromo P450 3A4.

Inhibidores del transportador: La atorvastatina y sus metabolitos son sustratos del transportador OATP1B1. Los inhibidores del OATP1B1 (como la ciclosporina) pueden aumentar la biodisponibilidad de la atorvastatina. La administración concomitante de atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5,2 mg/kg/día tuvo como resultado un aumento de la exposición a la atorvastatina. (relación de ABC: 8,7; ver también la **sección 4.2 Posología y método de administración - Uso combinado con otros componentes medicinales** y la **sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

Eritromicina/claritromicina: La administración concomitante de atorvastatina y eritromicina (500 mg cuatro veces al día) o claritromicina (500 mg dos veces al día) conocidos inhibidores del citocromo P450 3A4, estuvo asociada con concentraciones plasmáticas elevadas (40%)de atorvastatina (ver **sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso: Efectos Músculo Esquelético** y la **sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

Inhibidores de la Proteasa: La administración concomitante de atorvastatina e inhibidores de la proteasa, conocidos por inhibir el citocromo P450 3A4, estuvo asociada con elevaciones de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Hidrocloruro de diltiazem: La coadministración de atorvastatina (400 mg) con diltiazem (240 mg) estuvo asociada con mayores concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver la **sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

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

Itraconazol: La coadministración de atorvastatina (20 a 40 mg) con itraconazol (200 mg) no estuvo asociada con un aumento en la atorvastatina ABC (ver la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

Jugo de pomelo: Contiene uno o más componentes que inhiben el CYP 3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con un consumo excesivo de jugo de pomelo (> 1,2 L/ día) (ver la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

Inductores del citocromo P450 3A: La administración concomitante de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A (como el efavirenz, la rifampicina) puede provocar reducciones variables en las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina. Debido al mecanismo de doble interacción de la rifampicina, (citocromo P450 3A4 inducción e inhibición del transportador de absorción hepática OATP1B1), se recomienda que la coadministración simultánea de atorvastatina con rifampicina, sea la atorvastatina luego de la rifampicina, debido a que la administración de rifampicina ha sido asociada con una reducción significativa de la concentración plasmática de atorvastatina (ver la sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

Antiácidos: La administración concomitante de atorvastatina con una suspensión de antiácido oral que contiene hidróxido de magnesio y aluminio, disminuyó las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (proporción de ABC: 0,66); sin embargo, no resultó alterada la reducción de la LDL-C.

Antipirina: Debido a que la atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se espera interacciones con otras drogas metabolizadas a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol: Las concentraciones de atorvastatina fueron más bajas (relación de concentración: 0,74) cuando el colestipol se administró con atorvastatina. Sin embargo, los efectos de reductor de LDL-C fueron mayores cuando la atorvastatina fue administrada en forma concomitante con colestipol que cuando cualquiera de las drogas se administró sola.

Digoxina: Cuando se administraron concomitantemente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, no resultaron afectadas las concentraciones plasmáticas de digoxina en el estado de equilibrio. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron en (relación de ABC: 1,15) luego de la administración de digoxina con 80 mg de atorvastatina diariamente. Los pacientes que toman digoxina deben monitorearse de manera apropiada.

Azitromicina: La administración concomitante de atorvastatina (10 mg por día) y azitromicina (500 mg una vez al día) no alteró las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Anticonceptivos Orales: La administración concomitante con un anticonceptivo oral que contiene noretindrona y etinil estradiol aumentó los valores del área bajo la curva de la concentración versus el tiempo (ABC) para noretindrona (relación de ABC: 1,28) y etinil estradiol (relación de ABC: 1,19) respectivamente. Se deben considerar estos aumentos cuando se selecciona un anticonceptivo oral para una mujer que toma atorvastatina.

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

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

Colchicina²⁴: Si bien no se han realizado estudios de interacción entre atorvastatina y la colchicina, se han informado casos de miopatía con atorvastatina coadministrada con colchicina, y se debe tener cuidado cuando se prescriba atorvastatina con colchicina

Otras Terapias Concomitantes: En estudios clínicos, la atorvastatina se utilizó de manera concomitante con agentes antihipertensivos y terapia de reemplazo de estrógenos sin evidenciar interacciones adversas clínicamente significativas. No se han realizado estudios de interacción con agentes específicos.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Amlodipino/atorvastatina está contraindicada en el embarazo debido al componente atorvastatina.² Las mujeres en edad fértil debieran utilizar medidas anticonceptivas adecuadas.²

Amlodipino/atorvastatina debiera ser administrada a mujeres fértiles sólo cuando resulta altamente improbable que tales pacientes puedan concebir y hayan sido informadas de los potenciales peligros para el feto.²

Amlodipino/atorvastatina está contraindicada mientras se está amamantando debido al componente atorvastatina.² No se tiene conocimiento si la atorvastatina es excretada en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas en lactantes, las mujeres que toman amlodipino/atorvastatina no debieran amamantar.^{1,2}

No se ha establecido la seguridad de amlodipino en el embarazo o lactancia humana.¹ Amlodipino no ha demostrado ser tóxica en estudios de reproducción animal más que retraso en el dar a luz y un parto prolongado en ratas a un nivel de dosis cincuenta veces la dosis máxima recomendada en humanos¹. No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas con amlodipino (Ver **sección 5.3 - Datos preclínicos de seguridad**).

La experiencia en seres humanos indica que amlodipino se transfiere a la leche materna humana. La mediana de la relación de concentración de amlodipino en leche/plasma en 31 mujeres en período

de lactancia con hipertensión inducida por el embarazo fue de 0,85 después de la administración de amlodipino con una dosis inicial de 5 mg una vez al día que se ajustó según necesidad (dosis diaria promedio y dosis diaria ajustada según peso: 6 mg y 98,7 mcg/kg, respectivamente). La dosis diaria estimada de amlodipino en el lactante mediante la leche materna fue de 4,17 mcg/kg.³³

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Usar Máquinas

Sobre la base de la información disponible de amlodipino y atorvastatina, es poco probable que esta medicación afecte la capacidad del paciente para conducir y usar maquinarias.

4.8 Efectos Indeseables

En 1092 pacientes tratados en forma simultánea para hipertensión y dislipidemia se ha evaluado la seguridad de la terapia de combinación con amlodipino y atorvastatina en estudios controlados por placebo y doble ciego. En estudios clínicos, no se han observado eventos adversos característicos de la terapia de combinación amlodipino y atorvastatina. Los eventos adversos se han limitado a aquellos que fueron reportados anteriormente con amlodipino y/o atorvastatina (favor de ver a continuación las respectivas experiencias de evento adverso).^{5,6}

En general, la terapia de combinación con amlodipino y atorvastatina fue bien tolerada. Los eventos adversos han sido en su mayor parte leves o moderados en severidad. En estudios clínicos controlados, la discontinuación de la terapia debida a eventos adversos o valores de laboratorio fuera de lo normal fue sólo necesaria en un 5,1% de los pacientes tratados con amlodipino y atorvastatina, en comparación con el 4,0% de los pacientes que recibieron placebo.⁷

La siguiente información se basa en los estudios clínicos y la experiencia obtenida posterior a la comercialización con amlodipino y atorvastatina.^{1,2}

Experiencia con Amlodipino¹

Amlodipino es bien tolerada. En estudios clínicos controlados con placebo que involucraron pacientes con hipertensión o angina, los efectos laterales más comúnmente observados fueron:

Clase de órgano del sistema de MedDRA	Reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	dolor de cabeza, mareo, somnolencia
<i>Trastornos cardíacos</i>	palpitaciones
<i>Trastornos vasculares</i>	rubor
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	dolor abdominal, náuseas
<i>Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección</i>	edema, fatiga

En estos estudios clínicos, no se observaron patrones de anomalías en los análisis de laboratorio relacionados con amlodipino clínicamente significativas.

Las reacciones adversas menos comunes observadas en la experiencia de comercialización con la amlodipino incluyen:

Clase de órgano del sistema de MedDRA	Reacciones adversas
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	leucopenia, trombocitopenia
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	hiperglicemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	insomnio, alteraciones en el humor
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	hipertonia, hipoestesia/parestesia, neuropatía periférica, síncope, disgeusia, temblores, trastorno extrapiramidal ²⁸
<i>Trastornos oculares</i>	impedimento visual,
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	tinnitus
<i>Trastornos vasculares</i>	hipotensión, vasculitis
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	tos, disnea, rinitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	cambio en los hábitos intestinales, boca seca, dispepsia (incluida gastritis), hiperplasia gingival, pancreatitis, vómitos
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	alopecia, hiperhidrosis, púrpura, decoloración de la piel, urticaria
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	artralgia, dolor en la espalda, espasmos musculares, mialgia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	polaquiuria, trastorno miccional, incontinencia urinaria nocturna
<i>Trastornos del sistema reproductor y de las glándulas mamarias</i>	ginecomastia, disfunción eréctil
<i>Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección</i>	astenia, malestar, dolor
<i>Pruebas complementarias</i>	aumento/pérdida de peso

Los eventos informados raramente fueron reacciones alérgicas, como prurito, erupción, angioedema y eritema multiforme.

También se han informado casos de hepatitis, ictericia y elevaciones de la enzima hepática con muy poca frecuencia (la mayoría consistentes con la colestasis). Se han informado algunos casos asociados con el uso de amlodipino que fueron tan graves como para requerir hospitalización. En muchos casos, no está clara la asociación causal.

Como con otros bloqueadores del canal de calcio, los siguientes eventos adversos han sido informados en raras ocasiones y no se los puede distinguir de los antecedentes naturales de la enfermedad subyacente: infarto de miocardio, arritmia (que incluye bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación atrial) y dolor en el pecho.

Pacientes Pediátricos (6-17 años)

Amlodipino es bien tolerado en los niños. Eventos adversos fueron similares a los vistos en adultos. En un estudio de 268 niños, los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron:

Clase de órgano del sistema de MedDRA	Reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	dolor de cabeza, mareo
<i>Trastornos vasculares</i>	vasodilatación
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	epistaxis

<i>Trastornos gastrointestinales</i>	dolor abdominal
<i>Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección</i>	astenia

La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados. Eventos adversos severos (predominantemente dolor de cabeza) fueron experimentados por 7,2% con amlodipino 2,5mg, 4,5% con amlodipino 5 mg y 4,6% con placebo. La causa más común de discontinuación del estudio fue hipertensión no controlada. No hubo interrupciones debido a anomalías de laboratorio, No hubo cambios significativos en la razón cardíaca.

Experiencia con Atorvastatina²

La atorvastatina es generalmente bien tolerada. Las reacciones adversas han sido usualmente leves y transitorias. En la base de datos de estudios clínicos controlados por placebo de 16.066 (8755 con atorvastatina y 7311 con placebo) pacientes tratados con atorvastatina durante un promedio de 53 semanas, el 5,2 % de los pacientes que recibían atorvastatina la interrumpieron debido a reacciones adversas, en comparación con el 4,0 % de los pacientes que recibían el placebo.²⁰

Menos del 2% de los pacientes discontinuaron los estudios clínicos debido a efectos atribuidos a la atorvastatina.

Los efectos adversos más frecuentes (1%) asociados con la terapia con atorvastatina, en pacientes que participaron en los estudios clínicos controlados fueron:

Infecciones e infestaciones: nasofaringitis.

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición: hiperglicemia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dolor faringolaringeal, epistaxis.

Trastornos Gastrointestinales: náuseas, diarrea, dispepsia, flatulencia.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: mialgia, artralgia, dolor de extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, inflamación de las articulaciones.

Investigaciones: prueba anormal de la función hepática, aumento en la creatina fosfoquinasa sanguínea.

Los efectos adversos adicionales informados en ensayos clínicos de atorvastatina controlados por placebo incluyen:

Trastornos psiquiátricos: pesadillas.

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos del oído y el laberinto: tinnitus.

Trastornos gastrointestinales: molestias abdominales, eructos.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis, colestasis.

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo: urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: fatiga muscular, cervicalgia.

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

Investigaciones: detección positiva de glóbulos blancos en la orina.

No todos los efectos indicados anteriormente han sido asociados causalmente con una terapia con atorvastatina.

Pacientes Pediátricos (edad 10-17 años)

Pacientes tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar a aquellos pacientes tratados con placebo, las experiencias adversas más comúnmente observadas en ambos grupos, a pesar de la contribución de la causalidad, fueron las infecciones.¹³ No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la maduración sexual en un estudio de 3 años en niños de 6 años o más basado en la evaluación de la maduración y desarrollo general, la evaluación de la etapa de Tanner y la medida de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos.

Experiencia Post-comercialización

En la experiencia posterior a la comercialización se han reportado los siguientes efectos indeseables adicionales con atorvastatina:

Trastornos de la Sangre y Sistema Linfático: trombocitopenia.

Trastornos del Sistema Inmune: reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxis).

Lesiones, envenenamientos y complicaciones procedimentales: ruptura de tendones.

Trastornos del Metabolismo y Nutrición: aumento de peso.

Desórdenes del Sistema Nervioso: hipoestesia, amnesia, mareos, disgeusia.

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis²⁴.

Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema,²⁹ eritema multiforme, exantema buloso.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: rabdomiólisis, miopatía necrotizante autoinmune.²⁶ miositis,²⁹ dolor de espalda.

Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración: dolor al pecho, edema periférico, fatiga.

4.9 Sobredosis

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

Debido a que amlodipino y la atorvastatina se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas, no resulta esperable que una hemodiálisis aumente de manera significativa la depuración de amlodipino/atorvastatina^{1,2} (ver también la **sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas – Insuficiencia Renal**).

Datos adicionales acerca de la ingestión de amlodipino¹ sugieren que una sobredosis importante podría resultar en una excesiva vasodilatación periférica y posiblemente en una taquicardia refleja. Se ha reportado una notoria y probablemente prolongada hipotensión sistémica que podría llegar hasta un ataque con consecuencias fatales.

Se ha demostrado que la administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de 10 mg de amlodipino reduce significativamente la absorción de amlodipino.

En algunos casos puede resultar valioso realizar un lavado gástrico. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de amlodipino demanda un activo apoyo cardiovascular que incluye un monitoreo frecuente de la función cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades y atención al volumen de fluido circulante y diuresis. Puede ser de utilidad un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre que no exista contraindicación para su uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Datos adicionales sobre la ingestión de atorvastatina² sugieren que no existe un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. Si se produce una sobredosis, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y se deben establecer las medidas de apoyo que sean necesarias.

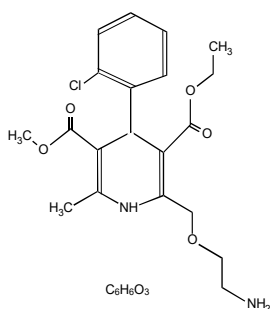
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

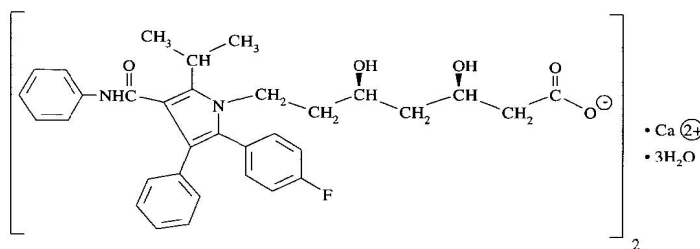
Farmacodinamia de Amlodipino/Atorvastatina^{1,2}

El componente besilato de amlodipino /atorvastatina se describe químicamente como (R.S.)3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoximetil)-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridinadicarboxilato bencenosulfonato. Su fórmula empírica es C₂₀H₂₅ClN₂O₅•C₆H₆O₃S. El componente atorvastatina cálcica de amlodipino/atorvastatina se describe químicamente como [R-(R*, R*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ(-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino) carbonil]-1 H pirrol-1-ácido heptanoico, sal

cálcica (2:1) trihidrato. La fórmula empírica de la atorvastatina cálcica trihidrato es $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$. Las fórmulas estructurales se muestran a continuación:



Besilato de Amlodipino



Atorvastatina cálcica

Mecanismo de Amlodipino/Atorvastatina^{1,2}

La atorvastatina/amlodipino combina dos mecanismos de acción: la acción antagonista de la dihidropiridina cálcica (antagonista del ión calcio o bloqueador de canal lento de calcio) de amlodipino y la inhibición de la HMG-CoA reductasa de la atorvastatina. El componente amlodipino de amlodipino/atorvastatina inhibe el influjo transmembrana de los iones calcio en el músculo liso vascular y en el músculo cardíaco. El componente atorvastatina de amlodipino/atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitadora de la velocidad que convierte la HMG-CoA a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol.

Estudios Clínicos de Terapia Combinada de Amlodipino y Atorvastatina en Pacientes con Hipertensión y Dislipidemia^{5,6}

En un estudio controlado con placebo, doble ciego de 1660 pacientes con hipertensión y dislipidemia co-mórbidas, se comparó el tratamiento de una vez al día de ocho dosis de combinación de amlodipino y atorvastatina (5/10 mg, 10/10 mg, 5/20 mg, 10/20 mg, 5/40 mg, 10/40 mg, 5/80 mg, o 10/80 mg) con la administración de amlodipino sola (5 mg o 10 mg), atorvastatina sola ((10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg) o placebo. Además de la hipertensión y dislipidemia concomitante, el 15% de los pacientes tenían diabetes mellitus, 22% eran fumadores y 14% tenían antecedentes familiares positivos de enfermedad cardiovascular. A las ocho semanas, la totalidad de los ocho grupos de tratamiento de combinación demostraron reducciones relacionadas con la dosis, estadísticamente significativas de la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y LDL-C comparado con placebo, sin modificaciones completas del efecto de ambos componentes sobre la PAS, PAD y LDL-C (ver tabla a continuación).

Eficacia en Términos de una Reducción de la Presión Arterial y LDL-C

Eficacia del Tratamiento Combinado en la Reducción de la PA^a Sistólica

Parámetro / Análisis	ATO ^b 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
----------------------	--------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------

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

^a Presión arterial

^b Atorvastatina

^c Amlodipino

Eficacia del Tratamiento Combinado en la Reducción de la PA^a Diastólica

Parámetro / Análisis		ATO ^b 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
AML ^c 0 mg	Cambio promedio (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 promedio (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 promedio (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 Amlodipino

Eficacia del Tratamiento Combinado para Reducir la LDL-C^a (% de cambio)

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

^a Colesterol – Lipoproteína de baja densidad

^b Atorvastatina

^c Amlodipino

En un estudio abierto, 1220 pacientes con comorbilidad de hipertensión y dislipidemia recibieron dosis electivas de ajuste con amlodipino/atorvastatina durante un período de 14 semanas. Para ingresar al estudio los pacientes requerían tener una presión arterial no controlada (hayan estado o no utilizando medicación antihipertensiva durante el reclutamiento; a los pacientes se les permitió continuar con su anterior antihipertensivo, menos bloqueadores del canal de calcio, durante un período de ajuste de la dosis de 14 semanas) aunque podían ingresar teniendo o no controlada la LDL-C. Como resultado, ningún paciente ingresó al estudio tanto con la presión arterial y la LDL-C controlada y ninguna estaba controlada en el 62% de los pacientes. El tratamiento con amlodipino/atorvastatina redujo la presión arterial promedio en -17,1 mmHg la sistólica y -9,6 mmHg la diastólica, y disminuyó la LDL-C en -32,7% dando como resultado el control de la presión arterial y de la LDL-C en un 58% de estos pacientes (presión arterial y LDL-C controlada se definen como <140/90 mmHg y <160 mg/dL, respectivamente para pacientes sólo con comorbilidad de hipertensión y dislipidemia; <140/90 mmHg y <130 mg/dL para pacientes con comorbilidad de hipertensión y dislipidemia más un adicional factor de riesgo cardiovascular, excluyendo una conocida enfermedad coronaria o diabetes mellitus; y <130/85 mmHg y <100 mg/dL para pacientes con comorbilidad de hipertensión y dislipidemia más una conocida cardiopatía, diabetes mellitus u otra enfermedad aterosclerótica). Sólo el 13% de los pacientes en este estudio utilizaron la combinación amlodipino/atorvastatina como terapia inicial para la comorbilidad de hipertensión y dislipidemia, mientras que el componente amlodipino de la combinación amlodipino/atorvastatina se usó como terapia agregada para tratar la hipertensión en el 56% de los pacientes, incluyendo aquellos para los que el componente atorvastatina de la combinación amlodipino/atorvastatina correspondió a la terapia inicial para la dislipidemia (20%), una sustitución de la atorvastatina tomada previamente (18%) o a un cambio a partir de otra estatina (18%). Cuando al momento de la inscripción, se evaluó de acuerdo al uso de medicaciones antihipertensivas y reductoras de lípidos, se demostró que la presión arterial y la LDL-C fueron controladas para el 65% de los pacientes que utilizaron amlodipino/atorvastatina como terapia inicial para la hipertensión y dislipidemia mórbidas concomitantes y para el 55% a 64% de los pacientes en que el componente amlodipino de la combinación amlodipino/atorvastatina constituyó una terapia adicional para la hipertensión (55% para aquellos pacientes que habían utilizado previamente medicaciones para disminuir los lípidos que no fuera atorvastatina, 58% para aquellos pacientes que habían utilizado previamente atorvastatina y un 64% para aquellos pacientes que no habían utilizado previamente medicaciones para reducir los lípidos).⁸

Farmacodinamia de Amlodipino¹

Amlodipino es un inhibidor del flujo de los iones calcio (bloqueador de canal lento o antagonista del ión calcio) e inhibe el influjo transmembrana de los iones calcio en el músculo cardíaco y músculo liso vascular.

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

1. Amlodipino dilata las arteriolas periféricas y, por lo tanto, reduce la resistencia periférica total (poscarga) contra la cual trabaja el corazón. Debido a que el ritmo cardíaco permanece estable, esta descarga del corazón reduce el consumo de energía del miocardio y los requerimientos de oxígeno.
2. El mecanismo de acción de amlodipino probablemente también involucra la dilatación de las arterias coronarias principales y de las arteriolas coronarias en las regiones normales e isquémicas. Esta dilatación aumenta la entrega de oxígeno del miocardio en pacientes con espasmo arterial coronario (angina de Prinzmetal o angina variante) y suaviza la vasoconstricción coronaria inducida por el fumar.

En pacientes con hipertensión, la administración de una dosis diaria proporciona disminuciones clínicamente significativas de la presión arterial en las posiciones supina y de pie durante un intervalo de 24 horas. Debido a la lenta aparición de la acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

En pacientes con angina, la administración de amlodipino una vez al día aumenta el tiempo de ejercicio total, el tiempo para la aparición de angina y el tiempo de depresión del segmento ST en 1 mm y disminuye la frecuencia de ataque de angina y el consumo de comprimidos de nitroglicerina.

Amlodipino no se ha asociado con ningún efecto metabólico adverso ni con cambios de los lípidos plasmáticos y resulta adecuada en pacientes con asma, diabetes y gota.

Uso en Pacientes con Arteriopatía Coronaria

Se estudiaron los efectos de amlodipino sobre la morbimortalidad cardiovascular, la evolución de aterosclerosis coronaria y la aterosclerosis de la carótida en la Evaluación Aleatorizada Prospectiva de los Efectos Vasculares del Estudio de NORVASC (PREVENT). Este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo realizado en 825 pacientes con arteriopatía coronaria definida arteriográficamente por tres años. La población incluyó pacientes con un infarto miocardio previo (MI) (45%), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) antes de iniciar el estudio (42%) o antecedentes de angina (69%). La severidad de la EAC fluctuó desde la enfermedad que compromete 1 vaso (45% de los pacientes) a la enfermedad que compromete 3 o más vasos (21% de los pacientes). Se excluyeron de este estudio los pacientes con hipertensión no controlada (DBP > 95 mmHg). Los eventos cardiovasculares mayores fueron juzgados por un comité de criterios de valoración, sin conocimiento del tratamiento (a ciegas). Aunque no hubo efectos demostrables sobre la velocidad de avance de las lesiones coronarias, la amlodipino detuvo

el avance del engrosamiento de la íntima-media de la carótida. Se observó una significativa reducción (-31%) en los pacientes tratados con amlodipino en el criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular, MI, derrame cerebral, PTCA, bypass arterial coronario con injerto (CABG), hospitalización por angina inestable y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Además, en los pacientes tratados con amlodipino se observó una reducción significativa (-42%) de los procedimientos de revascularización (PTCA y CABG). Se observó un número menor de hospitalizaciones (-33%) para angina inestable en pacientes tratados con amlodipino que en el grupo tratado con placebo.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Estudios hemodinámicos y estudios clínicos controlados basados en ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca clase II-IV NYHA han demostrado que amlodipino no conduce a un deterioro clínico de acuerdo a lo medido por la tolerancia a los ejercicios, fracción de expulsión ventricular izquierda y sintomatología clínica.

Un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar los pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV NYHA que recibieron digoxina, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) demostró que amlodipino no conduce a un aumento del riesgo de mortalidad o morbimortalidad combinada en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un estudio complementario, por tiempo prolongado y controlado por placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV NYHA sin síntomas clínicos o con hallazgos objetivos que sugirieran una enfermedad isquémica subyacente, con dosis estables de IECA, digitálicos y diuréticos, amlodipino no tuvo efecto sobre la mortalidad cardiovascular o total. En esta misma población amlodipino se asoció con un incremento de los informes de edema pulmonar a pesar de no existir una diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca comparada con placebo.

Uso en pacientes pediátricos (6 - 17 años)

La eficacia de amlodipino en pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 17 años de edad se demostró en un estudio de 8 semanas, aleatorizado, de retiro, doble ciego, placebo controlado en 268 pacientes con hipertensión. Todos los pacientes fueron aleatorizados en ramas de 2,5 o 5 mg de amlodipino o placebo para unas 4 semanas adicionales. Comparado con la línea base, el tratamiento con amlodipino 5 mg una vez al día, resultó en reducciones estadísticamente significativas en presiones sanguíneas sistólicas y diastólicas. Placebo-Ajustado, reducción promedio en la presión sistólica sanguínea establecida, fue estimada para ser 5,0 mm Hg para la dosis de 5 mg de Amlodipino y 3,3 mg de Hg para la dosis de 2,5 mg de amlodipino. Un subgrupo de análisis indicó que pacientes pediátricos más jóvenes entre 6 y 13 años, tuvieron una eficacia de resultados comparables a aquellos de los pacientes pediátricos entre 14 y 17 años.

Farmacodinamia de la Atorvastatina²

La atorvastatina es un inhibidor competitivo selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitadora de la velocidad encargada de la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un precursor de los

esteroles, incluido el colesterol. En pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota (FH), formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta, la atorvastatina reduce el Colesterol total (C-total) el colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (LDL-C) y la apolipoproteína B (apo B). La atorvastatina también reduce el colesterol unido a lipoproteína de muy baja densidad (VLDL-C) y los triglicéridos (TG) y produce aumentos variables del colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (HDL-C).

La atorvastatina disminuye los niveles de colesterol plasmático y lipoproteína mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol en el hígado y por el aumento del número de receptores hepáticos de LDL sobre la superficie celular para incrementar la captura y catabolismo de la LDL.

La atorvastatina reduce la producción de la LDL y el número de partículas de LDL. La atorvastatina produce un profundo y sostenido incremento de la actividad de los receptores LDL junto con un cambio ventajoso en la calidad de las partículas LDL circulantes. La atorvastatina es efectiva en la reducción de la LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, una población que no responde normalmente a una medicación hipolipemiente.

La atorvastatina y algunos de sus metabolitos son farmacológicamente activos en humanos. El sitio de acción principal de la atorvastatina es el hígado, que es el sitio principal de síntesis de colesterol y depuración de LDL. La reducción de LDL-C se correlaciona mejor con la dosis de la droga que con la concentración sistémica de la droga. La individualización de la dosificación de la droga debe basarse en la respuesta terapéutica (ver **sección 4.2 Posología y Método de Administración**).

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

En pacientes con hipertrigliceridemia aislada, la atorvastatina reduce el C-total, la LDL-C, la VLDL-C, la apo B, los TG y el colesterol no unido a HDL, aumentando la HDL-C. En pacientes con disbetalipoproteinemia, la atorvastatina reduce el colesterol unido a lipoproteína de densidad intermedia (IDL-C).

En pacientes con hiperlipoproteinemia Tipos IIa y IIb *Fredrickson* reunidos en 24 estudios controlados, los aumentos porcentuales promedio respecto al valor basal de la HDL-C para atorvastatina (10-80 mg) fueron de 5,1-8,7%, no relacionados con la dosis. Adicionalmente, los análisis de este conjunto de datos demostraron disminuciones significativas relacionadas con la dosis en las relaciones HDL-C/C-total y LDL-C/HDL-C, que fluctuaron desde -29% a -44% y -37% a -55%, respectivamente.

Los efectos de la atorvastatina sobre los eventos isquémicos y la mortalidad total fueron estudiados en el estudio Reducción de la Isquemia al Miocardio con Disminución Intensiva del Colesterol (MIRACL). Este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo se realizó en 3086 pacientes con síndromes coronarios agudos; angina inestable o infarto al miocardio sin

onda Q. Los pacientes fueron tratados con atención médica estándar que incluye dieta y ya sea 80 mg diarios de atorvastatina o placebo por un promedio de 16 semanas. Los niveles finales de LDL-C, C-total, HDL-C y TG fueron respectivamente 72 mg/dL, 147 mg/dL, 48 mg/dL y, 139 mg/dL en el grupo atorvastatina y 135 mg/dL, 217 mg/dL, 46 mg/dL y 187 mg/dL respectivamente en el grupo placebo. La atorvastatina redujo significativamente el riesgo de eventos isquémicos y muerte en un 16%. Se redujo significativamente en un 26% el riesgo de experimentar una rehospitalización por angina de pecho con evidencia documentada de isquemia miocárdica. La atorvastatina redujo el riesgo de eventos isquémicos y muerte en un grado similar dentro del rango de la LDL-C basal. Además, la atorvastatina redujo el riesgo de eventos de isquemia y muerte en grados similares en pacientes con MI sin onda Q y angina inestable, así como en pacientes hombres y mujeres y en pacientes <65 años y >65 años de edad.

Aterosclerosis

En el estudio REVERSAL (Reversión de la Aterosclerosis con dosis agresivas para reducir los lípidos), el efecto de atorvastatina 80 mg y pravastatina 40 mg en aterosclerosis coronaria fue determinado por ultrasonido intravascular (IVUS), durante angiografía, en pacientes con enfermedad coronaria cardíaca. En este estudio clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado, IVUS fue realizado a línea base y a 18 meses en 502 pacientes. En el grupo de atorvastatina (n=253), el cambio porcentual promedio desde la línea base en el volumen de ateroma total (principal criterio del estudio) fue del -0,4% (p=0,98) en el grupo de atorvastatina y + 2,7% (p=0,001) en el grupo de pravastatina (n=249). Los efectos de la atorvastatina fueron estadísticamente significativos comparados con la pravastatina (p=0,02).

En el grupo de atorvastatina, el LDL-C fue reducido en un promedio de 2,04 mmol/L \pm 0,8 (78,9 mg/dL \pm 30) desde una línea base de 3,89 mmol/L \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 28) y en el grupo de la pravastatina, el LDL-C fue reducido a un promedio de 2,85 mmol/L \pm 0,7 (110mg/dL \pm 26) desde la línea base 3,89 mmol/L \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 26) (p<0,0001). Atorvastatina también redujo significativamente el promedio de CT en 34,1% (pravastatina: -18,4%, p<0,0001), el promedio de los niveles de TG en 20% (pravastatina: - 6,8%, p <0,0009) y la apolipoproteína B en 39,1% (pravastatina: - 22,0%, p <0,0001). Atorvastatina incrementó el HDL-C promedio en 2,9% (pravastatina: + 5,6 %, p=NS). Hubo un 36,4% de reducción promedio en CRP en el grupo de la atorvastatina comparado a una reducción a 5,2% en el grupo de la pravastatina (p<0,0001).

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

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en Pacientes Pediátricos^{14,31}

Los siguientes estudios exclusivos de pacientes pediátricos se han completado con atorvastatina.

En un estudio abierto de un solo grupo, se inscribió a 271 niños con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HeFH) de sexo masculino y femenino, de 6 a 15 años de edad y se les trató con atorvastatina por hasta 3 años. La incorporación al estudio requería HeFH confirmada y un nivel inicial de LDL-C \geq 4 mmol/L (aprox. 152 mg/dL). El estudio incluyó a 139 niños en estadio 1 de desarrollo de Tanner (por lo general, con un rango de 6 a 10 años de edad). La dosis de atorvastatina (una vez al día) inició en 5 mg (tableta masticable) en niños menores de 10 años de

edad. Los niños de 10 años de edad y más iniciaron con una dosis de 10 mg de atorvastatina (una vez al día). Todos los niños podían cambiar a dosis más altas para lograr un objetivo de LDL-C <3,35 mmol/L. La dosis ponderada media para niños de 6 a 9 años de edad fue de 19,6 mg y la dosis ponderada media para niños de 10 años de edad y más fue de 23,9 mg.³¹

El valor inicial medio (+/- DE) de LDL-C fue de 6,12 (1,26) mmol/L el cual fue de aproximadamente 233 (48) mg/dL. Consulte la tabla 2 más adelante para los resultados finales.³¹

Los datos fueron coherentes sin efecto del medicamento sobre ninguno de los parámetros de crecimiento y desarrollo (es decir, estatura, peso, IMC, Estadio de Tanner, Evaluación del Investigador de Maduración y Desarrollo General) en sujetos pediátricos y adolescentes con HeFH que recibieron tratamiento con atorvastatina durante el estudio de 3 años. No se observó ningún efecto del medicamento evaluado por el investigador en la estatura, peso, IMC por edad o por sexo en las visitas.³¹

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

Punto temporal	N	CT (DE)	LDL-C (DE)	HDL-C (DE)	TG (DE)	Apo B (DE)#
Período 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; LDL-C=colesterol de lipoproteína de baja densidad-C; HDL-C= colesterol de lipoproteína de alta densidad-C; TG=triglicéridos; Apo B=apolipoproteína B; "Mes 36/ET" incluyó los datos de la visita final de sujetos que finalizaron la participación antes del punto temporal de 36 meses programado, así como también los datos de 36 meses completos de sujetos que completaron la participación de 36 meses; "*" =la N del Mes 30 para este parámetro fue de 207; "***" = la N del período inicial para este parámetro fue de 270; "****" =la 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 en régimen abierto, 187 niños y niñas postmenárgicas entre 10 a 17 años de edad (edad promedio 14,1 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (FH) o hipercolesterolemia severa fueron distribuidos aleatoriamente con atorvastatina (n=140) o placebo (n=47) por 26 semanas y luego todos recibieron atorvastatina por 26 semanas. Para la inclusión en el estudio se requería 1) un nivel basal de LDL-C \geq 190 mg/dL o 2) un nivel basal de LDL-C \geq 160 mg/dL y antecedentes familiares positivos de FH o enfermedad cardiovascular prematura confirmada en un pariente de primer o segundo grado. El valor basal promedio de LDL-C fue 218,6 mg/dL (rango: 138,5-385,0 mg/dL) en el grupo con atorvastatina comparado con 230,0 mg/dL (rango: 160,0-324,5 mg/dL) en el grupo placebo. La dosificación de atorvastatina (una vez al día) fue de 10 mg por las primeras 4 semanas elevándose a 20 mg si el nivel de LDL-C era $>$ 130 mg/dL. El número de pacientes tratados con atorvastatina que necesitó elevar la dosis a 20 mg después de la Semana 4 durante la fase doble ciego fue 78 (55,7%).

La atorvastatina redujo significativamente los niveles plasmáticos de C-total, LDL-C, triglicéridos y apolipoproteína B durante las 26 semanas de la fase doble ciego (ver Tabla a continuación).

Efectos Reductores de Lípidos de la Atorvastatina en niños y niñas adolescentes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota o Hipercolesterolemia Severa						
(Cambio Porcentual Promedio respecto al Valor Basal del Criterio de Valoración en la Población con Intención-de-Tratar)						
DOSIS	N	C-Total ^a	LDL-C ^b	HDL-C ^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-Lipoproteína de baja densidad.

^c Colesterol-Lipoproteína de alta densidad.

^d Triglicéridos

^e Apolipoproteína-B

El valor promedio de LDL-C alcanzado fue 130,7 mg/dL (rango: 70,0-242,0 mg/dL) en el grupo con atorvastatina comparado con 228,5 mg/dL (rango: 152,0-385,0 mg/dL) en el grupo placebo durante las 26 semanas de la fase doble ciego. En este estudio de 1 año, no hubo efectos detectables sobre el crecimiento o la maduración sexual en niños ni tampoco sobre la duración del ciclo menstrual en niñas.³¹

Se realizó un estudio abierto de 8 semanas para evaluar la farmacocinética, farmacodinámica y seguridad y tolerabilidad de atorvastatina en 39 pacientes, de 6 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota confirmada genéticamente y LDL-C inicial ≥ 4 mmol/L. La cohorte A incluyó a 15 pacientes, de 6 a 12 años de edad y en Estadio 1 de Tanner. La cohorte B incluyó a 24 pacientes, de 10 a 17 años de edad y en Estadio ≥ 2 de Tanner.³¹

La dosis inicial de atorvastatina fue de 5 mg al día de una tableta masticable en la Cohorte A y de 10 mg al día de una formulación de tableta en la Cohorte B. Se permitió doblar la dosis de atorvastatina si un paciente no había logrado el LDL-C objetivo $< 3,35$ mmol/L en la Semana 4 y si atorvastatina era bien tolerada.³¹

Los valores medios de LDL-C, CT, VLDL-C y Apo B disminuyeron en la Semana 2 entre todos los pacientes. En el caso de aquellos pacientes a quienes se les dobló la dosis, se observaron disminuciones adicionales desde las dos semanas, en la primera evaluación, luego del aumento de la dosis. Las disminuciones porcentuales medias en los parámetros de lípidos fueron similares para ambas cohortes, independiente de si los pacientes permanecieron con su dosis inicial o si doblaron la dosis inicial. En la Semana 8, en promedio, el cambio porcentual desde el período inicial en LDL-C y CT fue de aproximadamente un 40% y un 30%, respectivamente, sobre el rango de exposiciones.³¹

No se ha establecido que la eficacia a largo plazo de la terapia con atorvastatina en la niñez reduzca la morbilidad y mortalidad en la adultez.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Farmacocinética y Metabolismo

Absorción

En estudios con amlodipino/atorvastatina:^{9,10} Después de la administración oral de amlodipino/atorvastatina, se observaron dos concentraciones plasmáticas máximas distintas. La primera dentro de 1 a 2 horas de la administración que se atribuye a la atorvastatina y la segunda, entre 6 y 12 horas después de la administración que se atribuye a amlodipino. La rapidez y grado de absorción (biodisponibilidad) de amlodipino y atorvastatina de la combinación amlodipino/atorvastatina no son considerablemente diferentes de la biodisponibilidad de amlodipino y la atorvastatina provenientes de la administración concomitante de comprimidos de amlodipino y atorvastatina, según la evaluación por $C_{m\acute{a}x}$: 101% (90% IC: 98, 104) y ABC: 100% (90% IC: 97, 103) para el componente amlodipino y $C_{m\acute{a}x}$: 94% (90% IC: 85, 104) y ABC: 105% (90% IC: 99, 111) para el componente atorvastatina, respectivamente.

La biodisponibilidad del componente amlodipino de la combinación amlodipino/atorvastatina no resultó afectada bajo el estado de alimentación según la evaluación por $C_{m\acute{a}x}$: 105% (90%IC: 99, 111) y ABC: 101% (90%IC: 97, 105) en ayunas. Aunque el alimento disminuye la rapidez y el grado de absorción de la atorvastatina proveniente de amlodipino/atorvastatina aproximadamente en un 32% y 11%, respectivamente, según la evaluación por $C_{m\acute{a}x}$: 68% (90%IC: 60, 79) y ABC: 89% (90%IC: 83, 95) en ayunas¹¹, se han observado reducciones similares en las concentraciones plasmáticas en el estado de alimentación con la atorvastatina administrada como monoterapia sin una reducción del efecto sobre la LDL-C (ver más abajo).

En estudios con amlodipino:¹ Amlodipino se absorbe bien luego de la administración oral de dosis terapéuticas, alcanzando niveles sanguíneos máximos entre 6 y 12 horas después de la dosis. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta se encuentra entre un 64 y 80%. El volumen de distribución es de aproximadamente 21 L/kg. Estudios in vitro han mostrado que aproximadamente el 97,5% del amlodipino circulante está unido a proteínas plasmáticas. La absorción de amlodipino no se ve alterada por el consumo de alimento.

En estudios con atorvastatina:² La atorvastatina se absorbe rápidamente después de la administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas se presentan dentro de una a dos horas. La magnitud de la absorción y las concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentan en proporción a la dosis de atorvastatina. Los comprimidos de atorvastatina son entre un 95% a un 99% biodisponibles comparados con soluciones.^{34,35,36,37} La biodisponibilidad absoluta de la atorvastatina es de aproximadamente 14% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a la depuración presistémica en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo de primer paso hepático. Aunque el alimento disminuye la rapidez y grado de absorción del fármaco en aproximadamente un 25% y 9%, respectivamente, según la evaluación de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC, la reducción de LDL-C es similar, ya sea que la atorvastatina se administre con o sin alimentos. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son menores (aproximadamente 30% para $C_{m\acute{a}x}$ y ABC) después de la administración del fármaco en 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 administró el fármaco (ver **sección 4.2 Posología y Método de Administración**).

Distribución

En estudios con atorvastatina:² El volumen promedio de distribución de la atorvastatina es de aproximadamente 381 L. La atorvastatina se une a las proteínas plasmáticas en $\geq 98\%$. Una proporción sangre/plasma de aproximadamente 0,25 indica una penetración deficiente del fármaco en los glóbulos rojos. Basado en observaciones en ratas, es probable que la atorvastatina cálcica sea excretada en la leche humana.

Metabolismo y Excreción

En estudios con amlodipino:¹ La vida media de eliminación plasmática terminal es de aproximadamente 35 a 50 horas y es consistente con la administración una vez al día. Los niveles plasmáticos del estado estacionario se alcanzan después de 7 a 8 días de una administración consecutiva de la dosis. Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos inactivos con un 10% de compuesto de partida y un 60% de metabolitos excretados en la orina.

En estudios con atorvastatina:² la atorvastatina se metaboliza ampliamente a derivados orto y parahidroxilados y varios productos de beta oxidación. La inhibición *in vitro* de la HMG-CoA reductasa mediante los metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la de la atorvastatina. Aproximadamente un 70% de la actividad inhibitoria circulante para la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos.

Estudios *in vitro* sugieren la importancia del metabolismo de la atorvastatina a través del citocromo hepático P450 3A4, lo que es consistente con aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en humanos luego de la administración concomitante con eritromicina, un conocido inhibidor de esta isoenzima. Además, se indica en estudios *in vitro* que la atorvastatina es un inhibidor débil del citocromo P450 3A4. La administración concomitante de atorvastatina no produjo un efecto clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de terfenadina, un compuesto metabolizado predominantemente por el citocromo P450 3A4; por lo tanto, es improbable que la atorvastatina altere significativamente la farmacocinética de otro sustrato del citocromo P450 3A4 (ver **sección 4.5 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**). En animales, el metabolito orto-hidroxi sufre una posterior glucuronidación.

La atorvastatina y sus metabolitos se eliminan principalmente en la bilis luego del metabolismo hepático y extrahepático, sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media promedio de eliminación plasmática de la atorvastatina en humanos es de aproximadamente 14 horas, aunque la vida media de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos de un 2% de la dosis de atorvastatina se recupera en la orina luego de la administración oral.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Hepática

En estudios con atorvastatina:² Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces en $C_{m\acute{a}x}$ y 11 veces en ABC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Childs-Pugh B) (ver **sección 4.3 Contraindicaciones**).

Insuficiencia Renal (ver sección 4,2 Posología y Método de Administración)

En estudios con amlodipino:¹ Los cambios de las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de deterioro renal. Amlodipino no es dializable.

En estudios con atorvastatina:² La enfermedad renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas de atorvastatina o sus efectos sobre los lípidos. De este modo, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal.

Género

En estudios con atorvastatina:² Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en mujeres difieren (aproximadamente 20% mayor para $C_{m\acute{a}x}$ y 10% menor para ABC) de los valores que presentan los hombres. Sin embargo, no hubo diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos entre hombres y mujeres

Ancianos

En estudios con amlodipino:¹ El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en ancianos y pacientes jóvenes. En pacientes ancianos la depuración de amlodipino tiende a disminuir lo que resulta en aumentos de ABC y vida media de eliminación. Los aumentos en el ABC y la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados. Amlodipino es igualmente bien tolerada cuando se utiliza en dosis similares en ancianos o pacientes jóvenes.

En estudios con atorvastatina:² Las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina son mayores (aproximadamente 40% para $C_{m\acute{a}x}$ y 30% para ABC) en sujetos ancianos sanos (≥ 65 años) que en adultos jóvenes sanos. El estudio ACCESS evaluó específicamente pacientes ancianos respecto a alcanzar sus metas de tratamiento NCEP. El estudio incluyó 1087 pacientes menores de 65 años de edad, 815 pacientes mayores de 65 años de edad y 185 pacientes sobre 75 años de edad. No se observaron diferencias en seguridad, eficacia o el logro de la meta en el tratamiento de lípido entre pacientes ancianos y la población total.

Pediátrica

En estudios con amlodipino:¹ En un estudio clínico de exposición crónica, 73 pacientes pediátricos hipertensos entre 12 meses y 17 años de edad, amlodipino fue dosificado en un promedio diario de 0,17 mg/kg. La depuración para sujetos con un peso medio de 45 Kg fueron 23,7 l/h y 17.6 l/h para hombres y mujeres respectivamente. Este es un rango similar al publicado que estima 24,8 l/h en un adulto de 70 Kg. El promedio estimado para el volumen de distribución para un paciente de 45 Kg fue 1130 L (25,11 L/Kg). El mantenimiento del efecto de la presión sanguínea sobre el intervalo de 24 horas de dosificación fue observado con pocas diferencias en el pico y en la dispersión de la variación del efecto. Al comparar con los parámetros farmacocinéticas de adultos con los de este estudio se indicó que una dosificación diaria de una vez al día es apropiada.

En estudios con atorvastatina:³¹ En un estudio abierto de 8 semanas, los pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) en Estadio 1 de Tanner (N=15) y Estadio ≥ 2 de Tanner (N=24) con hipercolesterolemia familiar heterocigota y LDL-C inicial ≥ 4 mmol/L fueron tratados con 5 mg o 10 mg de tabletas masticables de atorvastatina o 10 mg a 20 mg de tabletas recubiertas de atorvastatina una vez al día, respectivamente. El peso corporal fue la única covariable significativa en el modelo de PK poblacional con atorvastatina. La depuración oral aparente de atorvastatina en sujetos pediátricos pareció ser similar a la de los adultos cuando escaló de forma alométrica según el peso corporal. Las disminuciones coherentes en LDL-C y CT se observaron sobre el rango de exposiciones de atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina.

Interacciones medicamentosas

En estudios con atorvastatina: El efecto de los fármacos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de atorvastatina, así como el efecto de la atorvastatina sobre la farmacocinética de los fármacos administrados conjuntamente se resume a continuación (véase la **sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y la sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Efecto de los fármacos administrados conjuntamente en la farmacocinética de la atorvastatina

Coadministración de fármacos y régimen de dosificación	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Relación de ABC ^{&}	Relación de 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 ^{bc}	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, /ritonavir 400mg, 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
#Itraconazole 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

Coadministración de fármacos y régimen de dosificación	Atorvastatina		
#Jugo de toronja, 240 ml QD *	40 mg, SD	1,37	1,16
Diltiazem 240 mg QD, 28 días	40 mg, SD	1,51	1,00
Eritromicina 500 mg QID ^c , 7 días	10 mg, SD	1,3	1,38
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	1.18	0,91
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg QD durante 2 semanas	1,00	0,89
Colectipol 10 g, BID, 28 ³⁹ semanas	40 mg QD durante 28 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
#Rifampicina 600 mg QD, 7 días (coadministrado) †	40 mg, SD	1,12	2,9
#Rifampicina 600 mg QD, 5 días (dosis separada) †	40 mg, SD	0,20	0,60
#Gemfibrozil 600mg, BID, 7 días	40mg, SD	1,35	1,00
#Fenofibrate 160mg QD, 7 días	40mg, SD	1,03	1,02

[&] Representa la relación de los tratamientos (fármaco coadministrado más atorvastatina versus atorvastatina sola);

Véase la **sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y la sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** para la significación clínica

* Los mayores aumentos en ABC (relación de ABC hasta 2,5) y / o C_{máx} (relación de C_{máx} hasta 1,71) han sido informados con el consumo excesivo de toronja (≥ 750 ml - 1,2 L/día).

** Relación basada en una sola muestra tomada 8 a 16 horas después de la dosis

† Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, la coadministración simultánea de atorvastatina con rifampicina se recomienda, dado que el retraso en la administración de atorvastatina después de la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

‡ La dosis de saquinavir más ritonavir en este estudio no es la dosis clínicamente utilizada. El aumento de la exposición a atorvastatina cuando se utiliza clínicamente es probable que sea más alto que lo que se observó en este estudio. Por lo tanto se debe tener precaución y se debe utilizar la dosis mínima necesaria.

^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 fármacos administrados conjuntamente

Atorvastatina	Coadministración de fármacos y régimen de dosificación		
	Fármaco/dosis (mg)	Cambio en Relación de ABC^{&}	Cambio en Relación de C_{máx}^{&}
80 mg QD ^a durante	Antipirina, 600 mg SD ^b	1,03	0,89

15 días			
80 mg QD durante 10 días	#Digoxina 0,25mg QD, 20 días#	1,15	1,20
40 mg QD durante 22 días	Anticonceptivos orales QD, 2 meses - noretindrona 1 mg -etinilestradiol 35µg	1,28 1,19	1,23 1,30
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg, BID/ritonavir 200 mg, BID ^c , 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 relación de los tratamientos (fármaco coadministrado más atorvastatina versus atorvastatina sola)

Véase la **sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** para la significación clínica.

^a una vez al día

^b dosis única

^c dos veces al día

5.3 Datos Preclínicos de Seguridad

Carcinogénesis

En estudios con amlodipino:¹ Las ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta por dos años, a concentraciones calculadas para proporcionar niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25; y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (para ratones, similar a, y para ratas el doble* de la dosis máxima clínicamente recomendada de 10 mg basada en mg/m²) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para ratones pero no para ratas.

En estudios con atorvastatina:² La atorvastatina no fue carcinogénica en ratas. La dosis máxima utilizada fue 63 veces mayor que la más alta dosis en humanos (80 mg/día) basada en mg/kg de peso corporal y 8 a 16 veces mayor basada en valores de ABC (0-24). En un estudio de 2 años en ratones, la incidencia de adenomas hepatocelulares en machos y de carcinomas hepatocelulares en hembras aumentó con la dosis máxima utilizada, la cual fue 250 veces mayor que la dosis más elevada en humanos basada en mg/kg de peso corporal. La exposición sistémica fue 6 a 11 veces mayor basada en ABC (0-24).

La totalidad de las otras drogas químicamente similares en esta clase han inducido tumores en ratones y ratas en múltiplos de 12 a 125 veces las más altas dosis clínicamente recomendadas, sobre la base de mg/kg de peso corporal.

*Basado en un peso de 50 kg por paciente

Mutagénesis

En estudios con amlodipino:¹ Los estudios de mutagénesis no revelaron efectos relacionados con la droga ya sea a nivel de genes o de cromosomas.

En estudios con atorvastatina:² La atorvastatina no demostró potencial mutagénico o clastogénico en cuatro análisis *in vitro* con y sin activación metabólica o en 1 prueba *in vivo*. Resultó negativa en la prueba Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, y en el análisis de mutación precoz hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) *in vitro* en células pulmonares de hámster chino. La atorvastatina no produce aumentos significativos de las aberraciones cromosómicas en la prueba *in vitro* con células de pulmón de hámster chino y resultó negativa en la prueba *in vivo* de micronúcleo de ratón.

Alteración de la Fertilidad

En estudios con amlodipino:¹ No hubo efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos tratados por 64 días y hembras tratadas por 14 días antes del apareamiento) en dosis de hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis humana máxima recomendada de 10 mg sobre la base de mg/m²).

*Sobre la base de un peso del paciente de 50 kg.

En estudios con atorvastatina:² No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción en ratas macho a los que se administraron dosis de atorvastatina de hasta 175 mg/kg/día o en ratas hembra a las que se administró dosis de hasta 225 mg/kg/día. Estas dosis son 100 a 140 veces la dosis máxima humana recomendada sobre la base de mg/kg. La atorvastatina no causó efectos adversos sobre la esperma o parámetros seminales o sobre la histopatología del órgano reproductivo en perros a los que se administró dosis de 10 mg/kg, 40 mg/kg o 120 mg/kg por dos años.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

CADUET[®] 5mg/10mg y CADUET[®] 5mg/20mg:

Carbonato de calcio, Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Polisorbato 80, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, Dióxido de titanio, Macrogol 3000, Talco, Colorante FD &C azul N°2, laca aluminica, c.s

CADUET[®] 10mg/10mg y CADUET[®] 10mg/20mg:

Carbonato de calcio, Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Polisorbato 80, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, Dióxido de titanio, Macrogol 3000, Talco, Colorante FD &C azul N°2, laca aluminica, c.s

6.2 Incompatibilidades



23818/19122017
23761/19122017
23801/19122017
23786/19122017

No aplicable

6.3 Período de eficacia

36 meses

6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar a no más de 30°C

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Los comprimidos de CADUET[®] se presentan en envases con blíster de PA-Al-PVC/Al que contienen 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 o 200 comprimidos recubiertos.

No todos los tamaños de envase pueden encontrarse comercializados.

6.6 Instrucciones de Uso y Manipulación y Eliminación

No hay requisitos especiales.

Documento Referencia utilizado para la actualización: CDS 22.0

Para mayor información, se puede contactar con:

**Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Teléfono: 2-22412035**

7. REFERENCIAS

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. Not applicable
16. Not applicable
17. Not applicable
18. Not applicable
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 amlodipine 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 Bosceprivir DDI and INMN to CDS, November 2012.



23818/19122017
23761/19122017
23801/19122017
23786/19122017

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 Extrapyrimal 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 RR744-00256: 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 744-00234: 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.