aspen

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL
NORVASTOR® 5/10 mg
NORVASTOR® 5/20 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Ingredientes Activos: Amlodipino besilato, atorvastatina cálcica
Las tabletas recubiertas para administración oral contienen amlodipino besilato y atorvastatina cálcica equivalentes a potencias de dosificación de amlodipino/atorvastatina, 5 mg/10 mg y 5 mg/20 mg, respectivamente.

3. FORMA FARMACÉUTICA
Tabletas recubiertas

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas
El producto combinado amlodipino/atorvastatina (denominado en lo sucesivo en este documento "amlodipino/atorvastatina") está indicado para las siguientes poblaciones de pacientes:

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

En estos pacientes que tienen múltiples factores de riesgo cardiovascular, la combinación amlodipino/atorvastatina está indicada para:
Hipertensión
El componente de amlodipino está indicado para el tratamiento de primera línea de la hipertensión y se puede usar como agente único para controlar la presión arterial (PA) en la mayoría de los pacientes. Los pacientes que no se controlan adecuadamente con un único agente antihipertensivo (diferente del amlodipino) se pueden beneficiar de la adición del componente de amlodipino/atorvastatina, de la misma forma que se beneficiarían de la adición de amlodipino solo.
El componente de amlodipino también está indicado para reducir el riesgo de la EC mortal y el Infarto de Miocardio (MI, por sus siglas en inglés) no mortal y para reducir el riesgo de derrame cerebral.
Enfermedad coronaria
El componente de amlodipino está indicado para reducir el riesgo de los procedimientos de revascularización coronaria y la necesidad de hospitalización a causa de angina en pacientes con enfermedad arterial coronaria (CAD, por sus siglas en inglés).
Angina crónica estable
El componente de amlodipino está indicado para el tratamiento de primera línea de la isquemia miocárdica, ya sea debida a obstrucción fija (angina estable) y/o vasoespasmo/vasoconstricción (angina de Prinzmetal o variante) de la arteria coronaria. Amlodipino/atorvastatina se puede usar cuando el cuadro clínico sugiere un posible componente de vasoespasmo/vasoconstricción, pero en donde no se ha confirmado el vasoespasmo/vasoconstricción. Amlodipino/atorvastatina se puede usar solo o en combinación con otros medicamentos antianginosos en pacientes con angina refractaria a nitratos y/o dosis adecuadas de betabloqueadores.
Dislipidemia
El componente de atorvastatina está indicado como adjunto de la dieta para el tratamiento de la elevación del colesterol total (C-total) el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL, por sus siglas en inglés) la apolipoproteína B (apo B) y los triglicéridos (TG) y para aumentar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia heterocigota familiar y no familiar), hiperlipidemia combinada (mixta) (*Fredrickson* Tipos IIa y IIb), elevación de los niveles séricos de triglicéridos (*Fredrickson* Tipo IV) y en pacientes con disbetalipoproteinemia (*Fredrickson* Tipo III) que no responden adecuadamente a la dieta.
El componente de atorvastatina también está indicado para la reducción del C-total y C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) homocigota.
Prevención de las complicaciones cardiovasculares
En pacientes que no tienen enfermedad cardiovascular clínicamente evidente (CVD, por sus siglas en inglés) con o sin dislipidemia, pero con múltiples factores de riesgo de EC como tabaquismo, hipertensión, diabetes, nivel bajo de C-HDL o antecedentes familiares de EC precoz, la atorvastatina está indicada para:
– Reducir el riesgo de EC mortal e IM no mortal,
– Reducir el riesgo de derrame cerebral,
– Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina de pecho.
En pacientes con EC clínicamente evidente, la atorvastatina está indicada para:
– Reducir el riesgo de IM no mortal,
– Reducir el riesgo de derrame cerebral mortal y no mortal,
– Reducir el riesgo de los procedimientos de revascularización,
– Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC),
– Reducir el riesgo de angina.
Niños (10-17 años de edad)
La atorvastatina está indicada como adjunto de la dieta para reducir los niveles de C-total, C-LDL y apo B en niños varones y en niñas después de la menarquia, de 10 a 17 años de edad, con HF heterocigota si después de un intento adecuado de terapia con dieta están presentes los siguientes hallazgos:
a. El C-LDL permanece ≥ 190 mg/dL o
b. El C-LDL permanece ≥ 160 mg/dL y:
- Existen antecedentes familiares positivos de CVD prematura o
- Dos o más factores de riesgo de CVD están presentes en el niño

4.2. Posología y método de administración
Consideraciones generales
Amlodipino/atorvastatina es un producto combinado que tiene como blanco afecciones cardiovasculares concomitantes, hipertensión/angina y dislipidemia.
El intervalo de dosificación de amlodipino/atorvastatina es de 5 mg/10 mg hasta una dosis máxima de 10 mg/80 mg una vez al día. La dosis de inicio y la dosis de mantenimiento se deben individualizar con base tanto en la eficacia como en tolerancia de cada componente individual en el tratamiento de hipertensión/angina y dislipidemia. Se deben consultar las pautas actuales de tratamiento a fin de establecer las metas de tratamiento para los pacientes con base en sus características iniciales. Las dosis se pueden tomar a cualquier hora del día con o sin comida.
Como componente de la intervención de múltiples factores de riesgo, amlodipino/atorvastatina se deberá usar además de las medidas no farmacológicas, incluidas dieta adecuada, ejercicio y reducción del peso en pacientes obesos, cesación del tabaquismo y tratamiento de problemas médicos subyacentes, cuando la respuesta a estas medidas haya sido inadecuada.
Luego de la iniciación y/o la graduación de la dosis de amlodipino/atorvastatina se deberán analizar los niveles de los lípidos y medir la PA dentro de las siguientes 2 a 4 semanas y ajustar la dosificación de los componentes de amlodipino/atorvastatina de conformidad. La graduación de la dosis para la respuesta de la PA puede proceder más rápidamente si está clínicamente justificado.
Terapia inicial
Se puede usar amlodipino/atorvastatina para iniciar el tratamiento en pacientes con hiperlipidemia y ya sea hipertensión o angina. La dosis inicial recomendada de amlodipino/atorvastatina deberá basarse en la combinación adecuada de las recomendaciones para los componentes de amlodipino y atorvastatina considerados por separado. La dosis máxima del componente de amlodipino de amlodipino/atorvastatina es de 10 mg una vez al día. La dosis máxima del componente de atorvastatina de amlodipino/atorvastatina es de 80 mg una vez al día.
Terapia de reemplazo
Amlodipino/atorvastatina se puede reemplazar por sus componentes graduados de forma individual. Los pacientes pueden recibir la dosis equivalente de amlodipino/atorvastatina o una dosis de amlodipino/atorvastatina con cantidades mayores de amlodipino, atorvastatina o ambos en busca de efectos antianginosos, hipotensores o hipolipemiantes adicionales.
Amlodipino/atorvastatina se puede usar para dar terapia adicional a pacientes que ya toman alguno de sus componentes. Como terapia inicial para una indicación y continuación del tratamiento de la otra, la dosis inicial recomendada de amlodipino/atorvastatina se deberá seleccionar con base en la continuación del componente que se viene usando previamente y con la dosis de comienzo recomendada para el componente que se está añadiendo.
Medicamentos concomitantes (consulte también la Sección 4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción)
El componente amlodipino de amlodipino/atorvastatina se ha administrado sin problema conjuntamente con diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés), nitratos de acción prolongada y con nitroglicerina sublingual. Amlodipino/atorvastatina también se ha administrado sin problema con los medicamentos que se acaban de mencionar.
El componente de atorvastatina de amlodipino/atorvastatina se puede usar en combinación con una resina fijadora de ácidos biliares buscando un efecto hipolipemiante aditivo. En general debe evitarse la combinación de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa y fibratos (consulte la **Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso y sección 4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).
Poblaciones especiales y consideraciones especiales para la dosificación
Enfermedad coronaria (Estudios con amlodipino)
El intervalo recomendado de dosificación en pacientes con CAD, es de 5 mg a 10 mg amlodipino una vez al día. En los estudios clínicos la mayoría de los pacientes requirió 10 mg una vez al día (consulte la Sección **5.1. Propiedades farmacodinámicas - Farmacodinamia del amlodipino/Atorvastatina** – Uso en pacientes con Enfermedad coronaria).
Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta) (estudios con atorvastatina)
La mayoría de pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. La respuesta terapéutica se hace evidente al cabo de 2 semanas y la respuesta máxima se suele alcanzar a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante la terapia crónica.
Hipercolesterolemia familiar homocigota (estudios con atorvastatina)
En un estudio de uso compasivo con pacientes con FH homocigota, la mayoría de los pacientes respondió a 80 mg de atorvastatina con una reducción mayor del 15% en el C-LDL (18%–45%).
Uso en pacientes con deterioro de la función hepática
Amlodipino/atorvastatina no se debe usar en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. (Consulte la Sección **4.3. Contraindicaciones** y la Sección **4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso**).
Uso en pacientes con deterioro de la función renal
No es necesario hacer ajustes de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal (consulte la ***Sección 4.4.*** **Advertencias y precauciones especiales para el uso**).
Uso en ancianos
No es necesario hacer ajustes de la dosis en pacientes ancianos.
Uso en Niños
No se han realizado estudios para determinar la seguridad o la eficacia de amlodipino/atorvastatina (producto combinado) en poblaciones pediátricas. Sin embargo, se han llevado a cabo estudios en niños con amlodipino solo y atorvastatina sola (ver más adelante).
Estudios con amlodipino:
La dosis antihipertensiva oral recomendada en niños con edades de 6-17 años es de 2,5 mg a 5 mg una vez al día. En niños no se han investigado dosis por encima de 5 mg al día (consulte la ***Sección*** **5.1. Propiedades farmacodinámicas** y la ***Sección*** **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).
Se desconoce el efecto del amlodipino sobre la PA en pacientes menores de 6 años de edad.
Estudios con atorvastatina:
Uso en Pacientes Pediátricos con Dislipidemias Graves
Para los pacientes de 10 años de edad y mayores, la dosis inicial recomendada en esta población es de 10 mg de atorvastatina al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg diarios de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con la meta recomendada de la terapia (consulte la **Sección 4.1. Indicaciones terapéuticas** y la ***Sección*** **5.1. Propiedades farmacodinámicas**). Se deben hacer los ajustes a intervalos de 4 semanas o más.
La experiencia en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad se deriva de estudios abiertos (consulte la sección **4.8. Efectos indeseables,** la sección **5.1. Propiedades farmacodinámicas** y la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas -** *Poblaciones especiales*).
Uso en combinación con otros compuestos medicinales
Estudios con atorvastatina:
En los casos en los cuales se necesita la administración conjunta de atorvastatina con ciclosporina, telaprevir, la combinación tipranavir/ritonavir o glecaprevir/pibrentasvir, la dosis de atorvastatina no debe exceder los 10 mg.
No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que están tomando ledipasvir-sofosbuvir.
También se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas que resultan en un aumento de la concentración sistémica de atorvastatina con otros inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir y nelfinavir), inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir), claritromicina, itraconazol, and letermovir. Se debe tener cuidado al recetar conjuntamente atorvastatina; se recomienda hacer una evaluación clínica adecuada para asegurarse de emplear la dosis más baja necesaria de atorvastatina (ver la Sección **4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso** – *Efectos musculoesqueléticos* y la Sección **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).
4.3. Contraindicaciones
Amlodipino/atorvastatina está contraindicada en pacientes que:
1. Tienen hipersensibilidad conocida a dihidropiridinas*, amlodipino, atorvastatina o cualquier componente de este medicamento,
2. Tienen enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas >3 x el limite superior normal (LSN),
3. Están embarazadas, en período de lactancia o con posibilidades de concebir que no estén usando medidas anticonceptivas adecuadas.

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

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso
Uso en pacientes con Insuficiencia cardíaca
En un estudio a largo plazo controlado con placebo (PRAISE-2) de pacientes tratados con amlodipino con insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la New York Heart Association (NYHA) de etiología no isquémica, el uso del amlodipino se asoció con un aumento de los informes de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la tasa de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo (consulte la Sección **5.1. Propiedades farmacodinámicas**).
Uso en pacientes con deterioro de la función hepática (Consulte también la Sección **4.3. Contraindicaciones**).
Efectos hepáticos
Igual que sucede con otros agentes hipolipemiantes de la clase de los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, se ha informado de elevaciones moderadas (>3 x LSN) de las transaminasas séricas luego de la terapia con atorvastatina. La función hepática se monitoreó durante la fase previa al mercadeo así como en estudios clínicos posteriores al mercadeo con atorvastatina administrada en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.
Los aumentos persistentes de las transaminasas séricas (>3 x LSN en dos o más ocasiones) se presentaron en 0,7% de los pacientes que recibieron atorvastatina en estos ensayos clínicos. La incidencia de estas anormalidades fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3% para 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg respectivamente. Los incrementos generalmente no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando la dosificación de atorvastatina se redujo o el tratamiento medicamentoso se interrumpió o terminó, los niveles de transaminasas regresaron a los niveles previos al tratamiento. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con una dosis reducida de atorvastatina sin secuelas. Las pruebas de función hepática se deben llevar a cabo antes de la iniciación del tratamiento y periódicamente en lo sucesivo. A los pacientes que presentan signos o síntomas sugestivos de lesión hepática se les deben hacer pruebas de función hepática. Los pacientes que presentan un aumento de los niveles de las transaminasas deben ser vigilados hasta cuando las anomalías se resuelvan. En caso de que persista el aumento de alanina transaminasa (ALT) o aspartato transaminasa (AST) por encima de >3 x LSN, se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción de amlodipino/atorvastatina. La atorvastatina puede causar una elevación de las transaminasas (consulte la ***Sección*** **4.8. Efectos indeseables**).
Amlodipino/atorvastatina se deberá usar con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de amlodipino/atorvastatina (consulte la Sección **4.3. Contraindicaciones**).
Efectos en el músculo esquelético
Se ha informado de mialgia en pacientes tratados con atorvastatina (consulte la Sección **4.8. Efectos indeseables**). La miopatía, que se define como dolores musculares o debilidad muscular en conjunto con aumentos de los valores de la fosfoquinasa de creatina (CPK, por sus siglas en inglés) >10 x LSN, deberá ser considerada en cualquier paciente que presenta mialgias difusas, dolor o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la CPK. Se deberá avisar a los pacientes que informen con prontitud si presentan dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicada, sobre todo si se acompañan de malestar general o fiebre. La terapia con amlodipino/atorvastatina deberá ser suspendida si se diagnostican o sospechan elevaciones marcadas de los niveles de CPK o miopatía. El riesgo de miopatía aumenta con la administración concurrente de medicamentos que aumentan la concentración sistémica de atorvastatina (ver sección **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción** y la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**). Muchos de estos medicamentos inhiben el metabolismo del citocromo P450 3A4 y/o el transporte de los medicamentos. CYP 3A4 es la principal isoenzima hepática que se sabe que está involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideran dar terapia combinada con atorvastatina y derivados del ácido fórmico, eritromicina, medicamentos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa de VIH/VHC, inhibidores de la NSSA/NSSB del VHC, letermovir, o dosis de niacina modificadoras de los lípidos deben ponderar con cuidado los posibles riesgos y beneficios y deben monitorear estrechamente los signos y síntomas de dolor, sensibilidad o debilidad musculares, sobre todo durante los primeros meses de la terapia y durante los períodos de graduación ascendente de la dosificación de cualquiera de los medicamentos. En consecuencia, también se deberán considerar las dosis más bajas de inicio y de mantenimiento del componente de atorvastatina cuando se toma al mismo tiempo con los medicamentos antes mencionados (ver sección **4.2. Posología y método de administración**). No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto, se aconseja la suspensión transitoria de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico (consulte la Sección **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**). Se pueden considerar las determinaciones periódicas de la CPK en esas situaciones, pero nada asegura que dicha vigilancia prevenga la aparición de la miopatía grave. La combinación amlodipino/atorvastatina puede causar una elevación de la CPK a causa del componente de atorvastatina (consulte la Sección **4.8. Efectos indeseables**).
Ha habido informes muy raros de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas (ver sección **4.8. Efectos indeseables**). La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y creatina cinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas, anticuerpos anti-HMG CoA reductasa positivos y mejoría con agentes inmunosupresores.
Igual que sucede con otros medicamentos en la clase de los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, se ha informado de unos pocos casos de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. Los antecedentes de deterioro de la función renal pueden constituir un factor de riesgo para el desarrollo de la rabdomiólisis. Esos pacientes ameritan una vigilancia más estrecha de los efectos sobre el músculo esquelético. La terapia con amlodipino/atorvastatina se debe suspender o interrumpir transitoriamente en cualquier paciente que presente una afección aguda seria sugestiva de miopatía o que tenga un factor de riesgo que lo predisponga a la aparición de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis, (p.ej., infección aguda grave, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos graves y cuadro convulsivo no controlado). El control de la hipertensión se puede continuar con la dosis adecuada de amlodipino.
No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que están tomando letermovir coadministrado con ciclosporina.
También se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas que resultan en un aumento de la concentración sistémica de atorvastatina con otros inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir y nelfinavir), inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir), claritromicina, itraconazol, and letermovir. Se debe tener cuidado al recetar conjuntamente atorvastatina; se recomienda hacer una evaluación clínica adecuada para asegurarse de emplear la dosis más baja necesaria de atorvastatina (ver la Sección **4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso** – *Efectos musculoesqueléticos* y la Sección **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).
4.3. Contraindicaciones
Amlodipino/atorvastatina está contraindicada en pacientes que:
1. Tienen hipersensibilidad conocida a dihidropiridinas*, amlodipino, atorvastatina o cualquier componente de este medicamento,
2. Tienen enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas >3 x el limite superior normal (LSN),
3. Están embarazadas, en período de lactancia o con posibilidades de concebir que no estén usando medidas anticonceptivas adecuadas.

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

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso
Uso en pacientes con Insuficiencia cardíaca
En un estudio a largo plazo controlado con placebo (PRAISE-2) de pacientes tratados con amlodipino con insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la New York Heart Association (NYHA) de etiología no isquémica, el uso del amlodipino se asoció con un aumento de los informes de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la tasa de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo (consulte la Sección **5.1. Propiedades farmacodinámicas**).
Uso en pacientes con deterioro de la función hepática (Consulte también la Sección **4.3. Contraindicaciones**).
Efectos hepáticos
Igual que sucede con otros agentes hipolipemiantes de la clase de los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, se ha informado de elevaciones moderadas (>3 x LSN) de las transaminasas séricas luego de la terapia con atorvastatina. La función hepática se monitoreó durante la fase previa al mercadeo así como en estudios clínicos posteriores al mercadeo con atorvastatina administrada en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.
Los aumentos persistentes de las transaminasas séricas (>3 x LSN en dos o más ocasiones) se presentaron en 0,7% de los pacientes que recibieron atorvastatina en estos ensayos clínicos. La incidencia de estas anormalidades fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3% para 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg respectivamente. Los incrementos generalmente no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando la dosificación de atorvastatina se redujo o el tratamiento medicamentoso se interrumpió o terminó, los niveles de transaminasas regresaron a los niveles previos al tratamiento. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con una dosis reducida de atorvastatina sin secuelas. Las pruebas de función hepática se deben llevar a cabo antes de la iniciación del tratamiento y periódicamente en lo sucesivo. A los pacientes que presentan signos o síntomas sugestivos de lesión hepática se les deben hacer pruebas de función hepática. Los pacientes que presentan un aumento de los niveles de las transaminasas deben ser vigilados hasta cuando las anomalías se resuelvan. En caso de que persista el aumento de alanina transaminasa (ALT) o aspartato transaminasa (AST) por encima de >3 x LSN, se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción de amlodipino/atorvastatina. La atorvastatina puede causar una elevación de las transaminasas (consulte la ***Sección*** **4.8. Efectos indeseables**).
Amlodipino/atorvastatina se deberá usar con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de amlodipino/atorvastatina (consulte la Sección **4.3. Contraindicaciones**).
Efectos en el músculo esquelético
Se ha informado de mialgia en pacientes tratados con atorvastatina (consulte la Sección **4.8. Efectos indeseables**). La miopatía, que se define como dolores musculares o debilidad muscular en conjunto con aumentos de los valores de la fosfoquinasa de creatina (CPK, por sus siglas en inglés) >10 x LSN, deberá ser considerada en cualquier paciente que presenta mialgias difusas, dolor o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la CPK. Se deberá avisar a los pacientes que informen con prontitud si presentan dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicada, sobre todo si se acompañan de malestar general o fiebre. La terapia con amlodipino/atorvastatina deberá ser suspendida si se diagnostican o sospechan elevaciones marcadas de los niveles de CPK o miopatía. El riesgo de miopatía aumenta con la administración concurrente de medicamentos que aumentan la concentración sistémica de atorvastatina (ver sección **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción** y la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**). Muchos de estos medicamentos inhiben el metabolismo del citocromo P450 3A4 y/o el transporte de los medicamentos. CYP 3A4 es la principal isoenzima hepática que se sabe que está involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideran dar terapia combinada con atorvastatina y derivados del ácido fórmico, eritromicina, medicamentos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa de VIH/VHC, inhibidores de la NSSA/NSSB del VHC, letermovir, o dosis de niacina modificadoras de los lípidos deben ponderar con cuidado los posibles riesgos y beneficios y deben monitorear estrechamente los signos y síntomas de dolor, sensibilidad o debilidad musculares, sobre todo durante los primeros meses de la terapia y durante los períodos de graduación ascendente de la dosificación de cualquiera de los medicamentos. En consecuencia, también se deberán considerar las dosis más bajas de inicio y de mantenimiento del componente de atorvastatina cuando se toma al mismo tiempo con los medicamentos antes mencionados (ver sección **4.2. Posología y método de administración**). No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto, se aconseja la suspensión transitoria de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico (consulte la Sección **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**). Se pueden considerar las determinaciones periódicas de la CPK en esas situaciones, pero nada asegura que dicha vigilancia prevenga la aparición de la miopatía grave. La combinación amlodipino/atorvastatina puede causar una elevación de la CPK a causa del componente de atorvastatina (consulte la Sección **4.8. Efectos indeseables**).
Ha habido informes muy raros de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas (ver sección **4.8. Efectos indeseables**). La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y creatina cinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas, anticuerpos anti-HMG CoA reductasa positivos y mejoría con agentes inmunosupresores.
Igual que sucede con otros medicamentos en la clase de los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, se ha informado de unos pocos casos de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. Los antecedentes de deterioro de la función renal pueden constituir un factor de riesgo para el desarrollo de la rabdomiólisis. Esos pacientes ameritan una vigilancia más estrecha de los efectos sobre el músculo esquelético. La terapia con amlodipino/atorvastatina se debe suspender o interrumpir transitoriamente en cualquier paciente que presente una afección aguda seria sugestiva de miopatía o que tenga un factor de riesgo que lo predisponga a la aparición de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis, (p.ej., infección aguda grave, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos graves y cuadro convulsivo no controlado). El control de la hipertensión se puede continuar con la dosis adecuada de amlodipino.

Derrame Cerebral
Un análisis post-hoc de un estudio clínico realizado con 4.731 pacientes sin EC que sufrieron derrame cerebral o ataque isquémico transitorio (AIT) dentro de los 6 meses anteriores y a quienes se les inició tratamiento con atorvastatina 80 mg, reveló una incidencia más alta de derrame cerebral hemorrágico en el grupo de atorvastatina 80 mg en comparación con el de placebo (55 con atorvastatina frente a 33 con placebo). Los pacientes con derrame cerebral hemorrágico al ingreso parecieron estar en más alto riesgo de derrame cerebral hemorrágico recurrente (7 con atorvastatina frente a 2 con placebo). Sin embargo, en pacientes tratados con atorvastatina 80 mg se presentaron menos derrames cerebrales de cualquier tipo (265 atorvastatina frente a 311 placebo) y menos eventos de EC (123 atorvastatina frente a 204 placebo) (Consulte la Sección **5.1. Propiedades farmacodinámicas – *Derrame Cerebral recurrente*).**
Función endocrina
Han sido reportados aumentos en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y de glucosa en suero en ayunas con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, como la atorvastatina. El riesgo de hiperglucemia, sin embargo, se ve compensado por la reducción del riesgo vascular con las estatinas.
4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción
Los datos de un estudio de interacción medicamento-medicamento con 10 mg de amlodipino y 80 mg de atorvastatina en sujetos sanos indican que la farmacocinética del amlodipino no se altera cuando los medicamentos se administran conjuntamente. El efecto de amlodipino sobre la farmacocinética de la atorvastatina no mostró efecto sobre la C_{max}: 91% (intervalo de confianza [IC] del 90%: 80% - 103%), pero el ABC de la atorvastatina aumentó 18% (IC 90%: 109% - 127%) en presencia de amlodipino.
No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con amlodipino/atorvastatina y otros medicamentos, pero sí se han hecho estudios usando los componentes individuales de amlodipino y atorvastatina, como se describe a continuación:
Interacciones con Amlodipino
El amlodipino se ha administrado de manera segura con diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.
Inhibidores CYP3A4
La coadministración de diltiazem con amlodipino 5 mg en una dosis de 180 mg diarios en adultos mayores hipertensos (69 a 87 años de edad) resultó en un aumento del 57% en la exposición sistémica de amlodipino. La co-administración de Eritromicina en voluntarios sanos (18 a 43 años de edad) no cambió significativamente la exposición sistémica de amlodipino (22% de aumento en el ABC). A pesar de la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta, las variaciones farmacocinéticas pueden ser más pronunciadas en los ancianos.
Inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipino en mayor medida que diltiazem. Amlodipino debe utilizarse con precaución conjuntamente con inhibidores de CYP3A4.
Claritromicina
La claritromicina es un inhibidor de CYP3A4. Existe un aumento del riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina con amlodipino. Se recomienda una estrecha observación de los pacientes cuando el amlodipino se co-administra con claritromicina.
Inductores CYP3A4
No hay datos disponibles relacionados al efecto de inductores de CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*) puede dar una menor concentración plasmática de amlodipino. Amlodipino debe utilizarse con precaución junto con inductores de CYP3A4.
Jugo de Toronja
La administración concomitante de 240 mL de jugo de toronja con una dosis oral única de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de amlodipino. El estudio no permitió el examen de los efectos del polimorfismo genético de las enzimas CYP3A4, que es la principal enzima responsable del metabolismo de amlodipino, por lo tanto, la administración de amlodipino con la toronja o jugo de toronja no es recomendado ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes resultando en aumentos de los efectos reductores de la presión arterial.
Los datos *in vitro* de estudios con plasma humano indican que el amlodipino no tiene efecto sobre la unión a las proteínas de los medicamentos examinados (digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina).
En los estudios que se mencionan a continuación no hubo cambios significativos en la farmacocinética ya sea del amlodipino o de otro medicamento del estudio, cuando se administraron conjuntamente:
Estudios especiales: Efecto de otros agentes sobre el amlodipino
Cimetidina
La administración conjunta de amlodipino con cimetidina no alteró la farmacocinética del amlodipino.
Aluminio/magnesio (antiácido)
La administración conjunta de un antiácido de aluminio/magnesio con una dosis única de amlodipino no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética del amlodipino.
Sildenafil
Una dosis única de 100 mg de sildenafil en sujetos con hipertensión esencial no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos del amlodipino. Cuando se usaron amlodipino y sildenafil en combinación, cada agente por su parte ejerció su propio efecto hipotensor.
Estudios especiales: Efecto del amlodipino sobre otros agentes
Digoxina
La administración conjunta de amlodipino con digoxina no produjo cambios en los niveles séricos de digoxina o la depuración renal de la digoxina en voluntarios normales.
Etanol (alcohol)
Las dosis únicas y múltiples de 10 mg de amlodipino no tuvieron efecto significativo sobre la farmacocinética del etanol.
Warfarina
La administración conjunta de amlodipino con warfarina no produjo cambios en el tiempo de respuesta de protrombina a la warfarina.
Ciclosporina
No se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, con excepción de pacientes de trasplante renal. Varios estudios en pacientes de trasplante renal informan que la coadministración de amlodipino con ciclosporina afecta las concentraciones mínimas de ciclosporina desde ningún cambio hasta un aumento promedio del 40%. Debe considerarse el monitoreo de los niveles de ciclosporina en pacientes de trasplante renal que reciben amlodipino.
Tacrolimus
Existe un riesgo de aumento en los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se co-administra con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere un monitoreo de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de dosis de tacrolimus cuando resulte apropiado.
Inhibidores de la molécula diana de rapamicina en células de mamíferos (mTOR)
Los inhibidores de la mTOR, como el sirolimus, el temsirolimus y el everolimus, son sustratos de CYP3A.
El amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de los inhibidores de la mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de la mTOR.
Interacciones medicamento/exámenes de laboratorio
Ninguna conocida.
Interacciones con atorvastatina
El riesgo de miopatía aumenta el tratamiento con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fórmico, dosis de niacina modificadoras de los lípidos o inhibidores de transportadores/citocromo P450 3A4 (p.ej., eritromicina y antimicóticos azólicos). Ver más adelante y también la Sección **4.2. Posología y método de administración**. *Uso en combinación con otros compuestos medicinales* y la Sección **4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso**: *Efectos en el músculo esquelético*.
Inhibidores del citocromo P450 3A4
La atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores de citocromo P450

cardiaca no mortal, Derrame Cerebral no mortal, ataque isquémico transitorio (AIT), déficit neurológico isquémico reversible (RIND), trombosis de los vasos de la retina, enfermedad arterial periférica y procedimientos de revascularización
[C] EC mortal, IM no mortal (sintomático y silente), angina crónica estable, angina inestable, insuficiencia cardiaca mortal y no mortal
d: incluye RIND

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

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

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

La atorvastatina redujo la incidencia de los siguientes eventos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Farmacodinamia del amlodipino

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

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

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

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

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

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

Uso en pacientes con EC

Los efectos del amlodipino sobre la morbilidad y mortalidad cardiovasculares, el avance de la aterosclerosis coronaria y la aterosclerosis carotídea se estudiaron en la Evaluación aleatorizada prospectiva de los efectos vasculares de NORVASC (PREVENT). En este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo en 1.825 pacientes con enfermedad arterial coronaria documentada por angiografía durante tres años. La población incluyó pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM) (45%), angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) en condiciones iniciales (42%) o antecedentes de angina pectoris (94%). La gravedad de la EC fluctuó desde enfermedad de un vaso (45% de los pacientes) hasta enfermedad de +3 vasos (21%). Los pacientes que tenían hipertensión incontrolada (PAD > 95 mm Hg) se excluyeron del estudio. Los eventos cardiovasculares mayores fueron adjudicados por un comité de objetivo ciego. Si bien no hubo efectos demostrables sobre la incidencia del avance de las lesiones de las arterias coronarias, el amlodipino detuvo el avance del engrosamiento de la íntima-media de la carótida. Se observó una reducción significativa (-31%) en los pacientes tratados con amlodipino en el objetivo combinado de muerte cardiovascular, IM, derrame cerebral, ACTP, derivación de las arterias coronarias con injerto (CABG), hospitalización por angina inestable y empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (IC). También se observó una reducción significativa (-42%) de los procedimientos de revascularización (ACTP y CABG) en los pacientes tratados con amlodipino. Hubo menos hospitalizaciones (-33%) de pacientes con angina inestable del grupo de amlodipino.

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

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

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

* 1). Definido en el estudio CAMELOT como muerte cardiovascular, IM no mortal, paro cardiaco con reanimación, revascularización coronaria, hospitalización por angina de pecho, hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva, ACV Derrame cerebral mortal o no mortal o AIT, cualquier diagnosis de EVP en un sujeto sin diagnóstico previo de EVP o cualquier admisión para un procedimiento para el tratamiento de EVP.
2). El objetivo CV compuesto fue el objetivo primario de eficacia del CAMELOT.
[a] Comparación de amlodipino vs. enalapril con el limite de ocurrencias de trombosis.
[b] Cardiovascular.

Estudio de tratamiento para prevenir ataques cardiacos (ALLHAT)

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

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia cardiaca

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

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

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

Uso en niños (edades 6 a 17 años)

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

Farmacodinamia de la atorvastatina

La atorvastatina es un inhibidor selectivo, competitivo de la reductasa de la HMG-CoA, la enzima limitante de la velocidad que convierte la HMG-CoA en mevalonato, un precursor de los esteroles, incluido el colesterol. En pacientes que tienen hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota (FH), formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta, la atorvastatina reduce el C-total (colesterol total), el C-LDL (colesterol de las lipoproteínas de baja densidad) y la apo B (proteína principal del colesterol). La atorvastatina también reduce el C-VLDL (colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad) y los TG (triglicéridos) y produce aumentos variables del C-HDL (colesterol de las lipoproteínas de alta densidad).

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

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

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

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

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

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

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

Prevención de las complicaciones cardiovasculares

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

En el Estudio Cooperativo de Atorvastatina en Diabetes (CARDS), el efecto de la atorvastatina sobre la enfermedad cardiovascular mortal y no mortal se valoró en 2838 pacientes con diabetes tipo 2 de 40-75 años de edad, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y con LDL ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dL) y TG ≤ 6,78mmol/l (600 mg/dL). Además, todos los pacientes tenían por lo menos 1 de los siguientes factores de riesgo: Hipertensión, tabaquismo actual, retinopatía, microalbuminuria o macroalbuminuria. En este estudio aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, controlado con placebo, los pacientes fueron tratados bien sea con atorvastatina 10 mg al día (n=1428) o placebo (n=1410) durante una mediana del seguimiento de 3,9 años. Como el efecto del tratamiento con atorvastatina sobre el objetivo primario alcanzó las reglas de detención predefinidas para eficacia, el CARDS se terminó 2 años antes de lo previsto.

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

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

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

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

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

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

Ateurosclerosis

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

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

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

Derrame Cerebral Recurrente

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

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

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

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

Prevención secundaria de los eventos cardiovasculares

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

El tratamiento con atorvastatina 80 mg/día redujo significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MCVE) (434 eventos en el grupo de 80 mg/día frente a 546 eventos en el grupo de 10 mg/día) con una reducción del riesgo relativo de 22%.

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

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

a Atorvastatina 80 mg: Atorvastatina 10 mg
b componente de otros objetivos secundarios
* objetivo cardiovascular mayor (MCVE) = muerte debida a EC, infarto de miocardio no mortal, paro cardiaco con reanimación y derrame cerebral mortal y no mortal
** objetivos secundarios no incluidos en el objetivo primario
HR=coeficiente de riesgo; CI=intervalo de confianza; IM=infarto de miocardio; ICC=insuficiencia cardiaca congestiva; CABG=derivación de las arterias coronarias con injerto
Los intervalos de confianza para los objetivos secundarios no se ajustaron para comparaciones múltiples

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

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

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

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

Hipercolesterolemia familiar heterocigota en niños

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

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

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

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

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

Punto temporal	N	CT (S.D.)	C-LDL (D.E.)	C-HDL (D.E)	TG (D.E.)	Apo B (D.E.)#
Valor inicial	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)***
Mes 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Mes 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

CT = colesterol total; C-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad C; C-HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad C; TG = triglicéridos; Apo B = apolipoproteína B; *Mes 36/ET incluyeron los datos de la visita final de los sujetos que terminaron su participación antes del punto temporal programado de 36 meses, así como los datos de los 36 meses completos de los sujetos que completaron los 36 meses de participación; *** = el N del Mes 30 para este parámetro fue de 207; **** = el N del valor inicial para este parámetro fue de 240; **** = el N del Mes 36/ET para este parámetro fue de 243; *# = g/L para Apo B.

En un estudio doble-ciego, controlado con placebo, seguido de una fase a rótulo abierto, 187 niños varones y niñas después de la menarquia 10-17 años de edad (media de la edad 14,1 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (FH) o hipercolesterolemia grave se asignaron aleatoriamente a atorvastatina (n=140) o placebo (n=47) durante 26 semanas y luego todos recibieron atorvastatina durante 26 semanas. La inclusión en el estudio exigía 1) un nivel inicial de C-LDL ≥ 160 mg/dL o 2) un nivel inicial de C-LDL ≥ 160 mg/dL y antecedentes familiares positivos de FH o enfermedad cardiovascular prematura documentada en un pariente consanguíneo de primero o segundo grado. La media del valor inicial de C-LDL fue de 218,6 mg/dL (intervalo: 138,5-385,0 mg/dL) en el grupo de atorvastatina en comparación con 230,0 mg/dL (intervalo: 160,0-324,5 mg/dL) en el grupo de placebo. La dosificación de atorvastatina (una vez al día) fue de 10 mg durante las primeras 4 semanas y se elevó gradualmente hasta 20 mg si el nivel de C-LDL era > 130 mg/dL. El número de pacientes tratados con atorvastatina que requirieron ajustación hacia arriba de la dosis hasta 20 mg después de la semana 4 durante la fase doble-ciego fue de 78 (55,7%).

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

TABLA 3
Efectos hipolipemiantes de la atorvastatina en niños y niñas adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia grave (Media del cambio porcentual desde el valor inicial en el punto final en la población de intención de tratar)

Dosificación	N	C-Total[a]	C-LDL[b]	C-HDL[c]	TG[d]	Apo B[e]
Placebo