



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

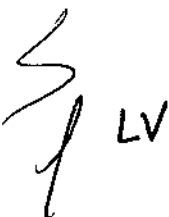
DISPOSICIÓN Nº **9 3 2 9**

BUENOS AIRES, **06 NOV 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010475-15-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AMLOC PLUS / AMLODIPINA - ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, BESILATO DE AMLODIPINA (equivalente a Amlodipina) 5 mg - ATORVASTATINA CALCICA (equivalente a Atorvastatina) 10 mg, BESILATO DE AMLODIPINA (equivalente a Amlodipina) 5 mg - ATORVASTATINA CALCICA (equivalente a Atorvastatina) 20 mg, BESILATO DE AMLODIPINA (equivalente a Amlodipina) 10 mg - ATORVASTATINA CALCICA (equivalente a Atorvastatina) 10 mg, BESILATO DE AMLODIPINA (equivalente a Amlodipina) 10 mg - ATORVASTATINA CALCICA (equivalente a Atorvastatina) 20 mg; aprobada por Certificado Nº 52.524.

Rp.  LV



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **9 3 2 9**

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 297 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AMLOC PLUS / AMLODIPINA - ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, BESILATO DE AMLODIPINA (equivalente a Amlodipina) 5 mg - ATORVASTATINA

Re.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **9329**

CALCICA (equivalente a Atorvastatina) 10 mg, BESILATO DE AMLODIPINA (equivalente a Amlodipina) 5 mg - ATORVASTATINA CALCICA (equivalente a Atorvastatina) 20 mg, BESILATO DE AMLODIPINA (equivalente a Amlodipina) 10 mg - ATORVASTATINA CALCICA (equivalente a Atorvastatina) 10 mg, BESILATO DE AMLODIPINA (equivalente a Amlodipina) 10 mg - ATORVASTATINA CALCICA (equivalente a Atorvastatina) 20 mg; aprobada por Certificado N° 52.524 y Disposición N° 5935/05, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 110 a 223.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5935/05 los prospectos autorizados por las fojas 110 a 147, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.524 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la

ff.

IS  
LV



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **9 3 2 9**

Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010475-15-5

DISPOSICIÓN N° **9 3 2 9**

Jfs

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten initials]*

*[Handwritten signature]*  
DR. LEONARDO VERNA  
SUBADMINISTRADOR NACIONAL  
DECRETO N° 1368/2015  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **9329** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.524 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AMLOC PLUS / AMLODIPINA - ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, BESILATO DE AMLODIPINA (equivalente a Amlodipina) 5 mg - ATORVASTATINA CALCICA (equivalente a Atorvastatina) 10 mg, BESILATO DE AMLODIPINA (equivalente a Amlodipina) 5 mg - ATORVASTATINA CALCICA (equivalente a Atorvastatina) 20 mg, BESILATO DE AMLODIPINA (equivalente a Amlodipina) 10 mg - ATORVASTATINA CALCICA (equivalente a Atorvastatina) 10 mg, BESILATO DE AMLODIPINA (equivalente a Amlodipina) 10 mg - ATORVASTATINA CALCICA (equivalente a Atorvastatina) 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5935/05.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008057-04-6.

Rp.  
LV



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 3023/15.	Prospectos de fs. 110 a 223, corresponde desglosar de fs. 110 a 147.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 52.524 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de **06 NOV 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-010475-15-5

DISPOSICIÓN N° **9 3 2 9**

Jfs

Ro  
f.

DR. LEONARDO VERNA  
SUBADMINISTRADOR NACIONAL  
DECRETO N° 1368/2015  
A.N.M.A.T.



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**AMLOC PLUS  
AMLODIPINA/ATORVASTATINA  
Comprimidos**

Venta bajo receta

Industria Alemana

**FORMULA**

Cada comprimido contiene:

	5 mg/ 10 mg	5 mg/ 20 mg	10mg/ 10 mg	10 mg/ 20 mg
Besilato de amlodipina (equivalente a amlodipina) (mg)	5	5	10	10
Atorvastatina cálcica (equivalente a atorvastatina) (mg)	10	20	10	20
Excipientes: carbonato de calcio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, polisorbato 80, hidroxipropil celulosa, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Opadry Blanco u Opadry Azul.				

**ACCION TERAPÉUTICA**

Antihipertensivo, antianginoso, hipolipemiante. Código ATC: C10BX03.

**INDICACIONES**

AMLOC PLUS (amlodipina y atorvastatina) está indicado en pacientes para quienes el tratamiento con amlodipina y con atorvastatina es apropiado.

**Amlodipina**

**Hipertensión:**

Amlodipina está indicada para el tratamiento de la hipertensión, para reducir la presión arterial. Esto último disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, principalmente apoplejías e infartos de miocardio. Estos beneficios se han observado en ensayos controlados de medicamentos antihipertensivos de una amplia variedad de clases farmacológicas, incluida la amlodipina.

El control de la presión arterial alta debe formar parte de un tratamiento íntegro de los riesgos cardiovasculares, incluidos, según corresponda, el control de lípidos, el tratamiento de la

LLD\_Arg\_USPI\_23Mar2015\_v1.0

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal



diabetes, el tratamiento antitrombótico, el cese de tabaquismo, los ejercicios y la ingesta limitada de sodio. Muchos pacientes requerirán más de un tratamiento para alcanzar los objetivos de presión arterial.

En estudios controlados aleatorizados, se ha demostrado que numerosos medicamentos antihipertensivos, desde una variedad de clases farmacológicas y con diferentes mecanismos de acción, reducen la morbilidad cardiovascular y la mortalidad, y se puede concluir que es la reducción de la presión arterial y no otra propiedad farmacológica de los medicamentos, los cuales son ampliamente responsables de estos beneficios. El beneficio más importante y constante sobre los resultados cardiovasculares ha sido una reducción en el riesgo de apoplejías, sin embargo, también se han observado regularmente reducciones de infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular.

Las elevaciones de presión sistólica y diastólica aumentaron el riesgo cardiovascular, y el aumento de riesgo absoluto por mmHg es superior ante presiones arteriales más altas, de modo que incluso las reducciones más modestas de hipertensión severa pueden proporcionar un beneficio sustancial. La disminución de riesgo relativo en la reducción de la presión arterial es similar entre las poblaciones con riesgo absoluto variable, por lo que el beneficio absoluto es superior en pacientes que se encuentran en mayor riesgo, independientemente de su hipertensión (por ejemplo, pacientes con diabetes o hiperlipidemia) y se esperaría que tales pacientes se beneficien de un tratamiento más intensivo para lograr una presión arterial más baja.

Algunos medicamentos antihipertensivos tienen menores efectos sobre la presión arterial (como monoterapia) en pacientes negros, y muchos medicamentos antihipertensivos tienen efectos e indicaciones aprobadas adicionales (p.ej., sobre la angina, insuficiencia cardíaca o nefropatía diabética). Estas consideraciones pueden conducir a la selección del tratamiento.

La amlodipina puede ser utilizada sola o en combinación con otros agentes antihipertensivos;

#### **Enfermedad Arterial Coronaria (CAD)**

**Angina crónica estable:** Amlodipina está indicada para el tratamiento sintomático de la angina crónica estable. Amlodipina puede ser usada sola o en combinación con otros agentes antianginosos;

LLD\_Arg\_USPI\_23Mar2015\_v1.0

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



**Angina vasoespástica (Angina Variante o de Prinzmetal):** Amlodipina está indicada para el tratamiento de la angina vasoespástica sospechada o confirmada. Amlodipina puede ser usada como monoterapia o en combinación con otras drogas antianginosas.

**Enfermedad Arterial Coronaria (CAD) documentada mediante Angiografía:** En pacientes con una CAD recientemente documentada mediante angiografía y además que no presenten insuficiencia cardíaca o una fracción de eyección < 40%, se les indica el Amlodipina a fin de reducir el riesgo de hospitalización por angina y para disminuir el riesgo a un procedimiento de revascularización coronaria.

**Atorvastatina:** La terapia con inhibidores de HMG Co-A reductasa (agentes que alteran los lípidos) deberá ser solo un componente de intervención de factores de riesgo múltiple en individuos con un riesgo considerablemente elevado de padecer una enfermedad vascular aterosclerótica debido a hipercolesterolemia. Se recomienda el uso de farmacoterapia como complemento de dieta cuando la respuesta a una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol y otras medidas no farmacológicas no hayan sido adecuadas. En pacientes con Enfermedad Cardíaca Coronaria (CHD) o múltiples factores de riesgo para CHD, se puede iniciar la administración simultánea de Atorvastatina con una dieta restringida.

**Prevención de Enfermedades Cardiovasculares:**

En pacientes adultos que no presentan una enfermedad coronaria clínicamente evidente, pero que cuentan con múltiples factores de riesgo de padecer de una enfermedad coronaria tales como la edad, hábito de fumar, hipertensión, un HDL-C bajo o antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana, se indica atorvastatina para:

- Reducir el riesgo de infarto al miocardio
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular
- Reducir el riesgo para procedimientos de revascularización y angina

En pacientes con diabetes tipo 2, sin una enfermedad coronaria clínicamente evidente, pero que cuentan con múltiples factores de riesgo de presentar una enfermedad coronaria tal como retinopatía, albuminuria, hábito de fumar o hipertensión, se indica atorvastatina para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular

En pacientes con una enfermedad coronaria clínicamente evidente, se indica atorvastatina para:

- Reducir el riesgo de infarto al miocardio no fatal



amlodipina de AMLOC PLUS inhibe el flujo transmembrana de los iones de calcio hacia el interior de la musculatura cardíaca y vascular lisa. El componente atorvastatina de AMLOC PLUS es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima de velocidad limitante que convierte la 3-hidroxi-3metilglutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol.

### Amlodipina

Datos experimentales indican que amlodipina se une a los sitios de unión dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. Los procesos contráctiles de la musculatura cardíaca y vascular lisa dependen del movimiento de iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos. Amlodipina inhibe el flujo de iones de calcio a través de las membranas celulares en forma selectiva, con un mayor efecto sobre las células de la musculatura vascular lisa que sobre las células de la musculatura cardíaca. Efectos inotrópicos negativos pueden ser detectados *in vitro* pero dichos efectos no han sido vistos en animales intactos con dosis terapéuticas. La concentración de calcio sérico no se ve afectada por la amlodipina. Amlodipina es un vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre la musculatura vascular lisa para causar una disminución en la resistencia vascular periférica y de la presión arterial.

Los mecanismos precisos por los cuales amlodipina alivia la angina no han sido completamente delineados, pero se supone que incluyen lo siguiente:

*Angina post-ejercicio:* En pacientes con angina post-ejercicio, amlodipina reduce la resistencia periférica total (post-carga) en contra de la cual trabaja el corazón y reduce el índice frecuencia cardíaca por presión arterial, y de este modo la demanda de oxígeno miocárdica disminuye a cualquier nivel de ejercicio.

*Angina vasoespástica:* Se ha demostrado que amlodipina bloquea la constricción y restablece el flujo sanguíneo en las arterias coronarias y arteriolas en respuesta al calcio, potasio, epinefrina, serotonina y al análogo de tromboxano A<sub>2</sub>, en modelos experimentales de animales y en vasos coronarios humanos *in vitro*. Esta inhibición del espasmo coronario es responsable de la eficacia de amlodipina en la angina vasoespástica (de Prinzmetal o variante).

### Atorvastatina

El colesterol y los triglicéridos circulan en la corriente sanguínea como parte de los complejos lipoproteínicos. Con la ultracentrifugación, estos complejos se dividen en fracciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad), IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (lipoproteínas de baja densidad), y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Los triglicéridos (TG) y el colesterol en el hígado se incorporan en VLDL y se liberan en el plasma para la distribución a los tejidos

LLD\_Arg\_USPI\_23Mar2015\_v1.0

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

periféricos. El LDL se forma del VLDL y es catabolizado principalmente a través del receptor LDL de alta afinidad.

Estudios clínicos y patológicos muestran que los niveles plasmáticos elevados de colesterol total (C-Total), colesterol LDL (C-LDL), y apolipoproteína B (apo B) promueven la aterosclerosis humana y son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, mientras que los niveles elevados de C-HDL están asociados con un menor riesgo cardiovascular.

Investigaciones epidemiológicas han determinado que la mortalidad y morbilidad cardiovascular varían directamente con el nivel de C-Total y C-LDL, e inversamente con el nivel de C-HDL.

En modelos de animales, atorvastatina disminuye los niveles plasmáticos de colesterol y lipoproteínas al inhibir la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol en el hígado y al aumentar el número de receptores LDL hepáticos sobre la superficie celular para aumentar la captación y catabolismo de las LDL; atorvastatina también reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL.

Atorvastatina reduce el C-Total, el C-LDL, y la apo B en pacientes con HF homocigota y heterocigota, formas no familiares de hipercolesterolemia, y dislipidemia mixta. Atorvastatina también reduce el C-VLDL y TG, y produce aumentos variables en el C-HDL y apolipoproteína A-1. Atorvastatina reduce el C-Total, el C-LDL, el C-VLDL, la apo B, TG, y el C-no-HDL, y aumenta el C-HDL en pacientes con hipertrigliceridemia aislada. Atorvastatina reduce el colesterol de lipoproteínas de densidad intermedia (C-IDL) en pacientes con disbetalipoproteinemia.

Al igual que las LDL, lipoproteínas ricas en triglicéridos y enriquecidas en colesterol, incluyendo VLDL, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y remanentes, pueden también promover la aterosclerosis. Los triglicéridos plasmáticos elevados son encontrados frecuentemente en una tríada con bajos niveles de C-HDL y partículas pequeñas de LDL, así como también en asociación con los factores de riesgo metabólicos no lípidos para el desarrollo de enfermedad coronaria. Como tal, los TG plasmáticos totales no han demostrado en forma consistente ser un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria. Además, el efecto independiente del HDL elevado o de TG menores con riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovasculares y coronarias no ha sido establecido.

## Farmacocinética y Metabolismo

### Absorción

*Estudios con amlodipina:* Luego de la administración oral de las dosis terapéuticas de amlodipina sola, la absorción produce concentraciones plasmáticas pico entre 6 y 12 horas. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada del 64% al 90%. La biodisponibilidad de amlodipina cuando se administra sola no es alterada por la presencia de alimentos.



LLD\_Arg\_USPI\_23Mar2015\_v1.0



Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

*Estudios con atorvastatina:* Luego de una administración oral sola, atorvastatina es rápidamente absorbida; las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en el término de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina (droga principal) es aproximadamente del 14% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria sobre la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30%. La disponibilidad sistémica baja se atribuye al clearance pre-sistémico en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo hepático de primer paso. Aunque los alimentos disminuyen el grado y la extensión de la absorción de la droga en aproximadamente un 25% y un 9%, respectivamente, cuando se evalúa por medio de la Cmax y AUC, la reducción del C-LDL es similar si atorvastatina se administra con o sin alimentos. Las concentraciones de atorvastatina plasmáticas son menores (aproximadamente 30% para la Cmax y AUC) luego de la administración vespertina del medicamento comparada con la matinal. Sin embargo, la reducción del C-LDL es la misma independientemente del momento del día en que se administre el medicamento (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

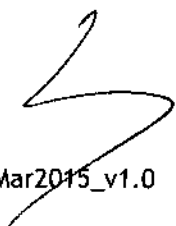
*Estudios con AMLOC PLUS:* Luego de la administración oral de AMLOC PLUS, las concentraciones plasmáticas pico de amlodipina y atorvastatina se observan en 6 a 12 horas y 1 a 2 horas después de la dosis, respectivamente. El grado y la extensión de la absorción (biodisponibilidad) de la amlodipina y la atorvastatina de AMLOC PLUS no son significativamente diferentes de la biodisponibilidad de amlodipina y atorvastatina administradas en forma separada (ver anteriormente).

La biodisponibilidad de la amlodipina de AMLOC PLUS no fue afectada por los alimentos. Aunque los alimentos disminuyen el grado y extensión de la absorción de la atorvastatina de AMLOC PLUS en aproximadamente un 32% y 11%, respectivamente, como lo hace cuando la atorvastatina se administra sola. La reducción del C-LDL es similar si atorvastatina es administrada con o sin alimentos.

### **Distribución**

*Estudios con amlodipina:* Estudios *ex vivo* han demostrado que aproximadamente el 93% de la amlodipina circulante se une a las proteínas plasmáticas en pacientes hipertensos. Los niveles plasmáticos de amlodipina en un estado estable son alcanzados luego de 7 a 8 días de administración diaria consecutiva.

*Estudios con atorvastatina:* El volumen medio de distribución de la atorvastatina es de aproximadamente 381 litros. Atorvastatina se une  $\geq 98\%$  a las proteínas plasmáticas. La relación sangre/plasma de aproximadamente 0,25 indica una escasa penetración de la droga en los glóbulos rojos. En base a observaciones efectuadas en ratas, la atorvastatina cálcica parece ser secretada en la leche materna (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Mujeres en período de lactancia).



Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



### **Metabolismo**

*Estudios con amlodipina:* Amlodipina es extensamente convertida (alrededor del 90%) en metabolitos inactivos a través del metabolismo hepático.

*Estudios con atorvastatina:* Atorvastatina es extensamente metabolizada a derivados orto- y parahidroxilados y a varios productos de beta-oxidación. La inhibición *in vitro* sobre la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante sobre la HMG-CoA reductasa es atribuida a los metabolitos activos. Los estudios *in vitro* sugieren la importancia del metabolismo de atorvastatina por el citocromo P450 3A4, consistentes con la elevación de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en humanos luego de la administración conjunta de eritromicina, un conocido inhibidor de esta isoenzima (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas). En animales, el metabolito orto-hidroxi es posteriormente glucuronizado.

### **Eliminación**

*Estudios con amlodipina:* La eliminación del plasma es bifásica con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 30-50 horas. Se elimina por orina un 10% como amlodipina (droga principal) y un 60% como metabolitos.

*Estudios con atorvastatina:* Atorvastatina y sus metabolitos son eliminados principalmente por la bilis luego del metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media de la eliminación plasmática promedio de atorvastatina en humanos es de aproximadamente 14 horas, pero la vida media de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2% de una dosis de atorvastatina se recupera en la orina después de la administración oral.

### **Poblaciones Especiales**

#### **Ancianos**

*Estudios con amlodipina:* Los pacientes mayores tienen un clearance de amlodipina reducido que genera un aumento en la AUC de aproximadamente un 40-60%, por lo que una menor dosis inicial de amlodipina puede ser requerida.

*Estudios con atorvastatina:* Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son mayores (aproximadamente 40% para la C<sub>max</sub> y 30% para la AUC) en individuos mayores sanos (edad  $\geq$  65 años) que en adultos jóvenes. Los datos clínicos sugieren un mayor grado de reducción del C-LDL con cualquier dosis de atorvastatina en la población de adultos mayores en comparación con los adultos jóvenes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Uso en Ancianos).

### **Pediatría**

*Estudios con amlodipina:* Sesenta y dos pacientes hipertensos de 6 a 17 años de edad recibieron dosis de amlodipina entre 1,25 mg y 20 mg. El clearance ajustado según el peso y el volumen de distribución fueron similares a los valores en adultos.

*Estudios con atorvastatina:* Los datos farmacocinéticos en la población pediátrica no se encuentran disponibles.

### **Sexo**

*Estudios con atorvastatina:* Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en mujeres difieren de las observadas en los hombres (aproximadamente un 20% más altas para la Cmax y un 10% menor para la AUC); sin embargo, no hay diferencias clínicamente significativas en la reducción del C-LDL con atorvastatina entre hombres y mujeres.

### **Insuficiencia renal**

*Estudios con amlodipina:* La farmacocinética de amlodipina no se encuentra significativamente influenciada por la insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal pueden, por lo tanto, recibir la dosis inicial de amlodipina habitual.

*Estudios con atorvastatina:* La enfermedad renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas o sobre la reducción de C-LDL de atorvastatina; de este modo, el ajuste de dosis de atorvastatina en pacientes con insuficiencia renal no es necesario (ver DOSIS Y ADMINISTRACION).


### **Hemodiálisis:**

Aunque no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, no es esperable que la hemodiálisis aumente significativamente el clearance de atorvastatina y/o amlodipina dado que las drogas se encuentran extensamente unidas a las proteínas plasmáticas.

### **Insuficiencia hepática**

*Estudios con amlodipina:* Los pacientes mayores y los pacientes con insuficiencia hepática tienen un clearance de amlodipina disminuido con un aumento resultante en la AUC de aproximadamente 40 - 60 %, por lo que una menor dosis inicial puede ser requerida.

*Estudios con atorvastatina:* En pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentan notablemente. La Cmax y la AUC son cuatro veces mayores en pacientes con enfermedad Childs-Pugh A. La Cmax y la AUC de atorvastatina aumentan aproximadamente 16 y 11 veces, respectivamente, en pacientes con la enfermedad Childs- Pugh B (ver CONTRAINDICACIONES).



### Insuficiencia cardíaca

**Estudios con amlodipina:** En pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa, el aumento en la AUC de amlodipina fue similar a la observada en adultos mayores y en pacientes con insuficiencia hepática.

### Efecto de otras drogas sobre AMLOC PLUS

#### Amlodipina

La co-administración de cimetidina, antiácidos de hidróxido de magnesio y aluminio, sildenafil y jugo de pomelo, no han demostrado tener ningún efecto sobre la amlodipina.

**Inhibidores de CYP3A:** Co-administración de una dosis diaria de 180 mg de diltiazem con 5 mg de amlodipina en pacientes geriátricos hipertensos, dio como resultado un 60% de incremento de amlodipina sistémica. La co-administración con eritromicina en voluntarios sanos, no arrojó una diferencia significativa sobre la amlodipina sistémica. Sin embargo, los inhibidores de CYP3A fuertes (ej. itraconazol, claritromicina), pueden aumentar las concentraciones de amlodipina en plasma (ver Interacciones medicamentosas).

#### Atorvastatina

La siguiente tabla muestra los efectos de otras drogas sobre la farmacocinética de atorvastatina.

### Efecto de drogas co-administradas sobre la farmacocinética de atorvastatina

Droga co-administrada y esquema de dosificación	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en AUC	Cambio en C <sub>max</sub>
*Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg QD por 28 días	↑ 870%	↑ 1070%
*Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	10 mg, SD	↑ 940%	↑ 860%
*Telaprevir 750 mg q8h, 10 días	20 mg, SD	↑ 790%	↑ 1060
*Saquinavir 400 mg BID/ritonavir 400mg BID, 15 días	40 mg QD por 4 días	↑ 390%	↑ 430%
*Claritromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg QD por 8 días	↑ 440%	↑ 540%
*Darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg QD por 4 días	↑ 340%	↑ 230
*Itraconazol 200 mg QD, 4 días	40 mg SD	↑ 330%	↑ 20%
*Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg QD por 4 días	↑ 250%	↑ 280%
*Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	10 mg QD por 4 días	↑ 230%	↑ 400%
*Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg QD por 28 días	↑ 74%	↑ 220%
*Jugo de pomelo, 240 mL QD*	40 mg, SD	↑ 37%	↑ 16%
Diltiazem 240 mg QD, 28 días	40 mg, SD	↑ 51%	Sin cambios
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	↑ 33%	↑ 38%

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

Amlodipina 10 mg, una dosis	80 mg, SD	↑ 15%	↓ 12 %
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg QD por 2 semanas	↓ Menos que 1%	↓ 11%
Colestipol 10 mg BID, 28 semanas	40 mg QD por 28 semanas	No determinado	↓ 26%**
Maalox TC® 30 mL QD, 17 días	10 mg QD por 15 días	↓ 33%	↓ 34%
Efavirenz 600 mg QD, 14 días	10 mg por 3 días	↓ 41%	↓ 1%
<sup>#</sup> Rifampicina 600 mg QD, 7 días (co-administrada) †	40 mg SD	↑ 30%	↑ 2,7 veces
<sup>#</sup> Rifampicina 600 mg QD, 5 días (dosis separadas) †	40 mg SD	↓ 80%	↓ 40%
<sup>#</sup> Gemfibrozil 600 mg BID, 7 días	40mg SD	↑ 35%	↓ Menos que 1%
<sup>#</sup> Fenofibrato 160 mg QD, 7 días	40 mg SD	↑ 3%	↑ 2%
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	↑ 2,30 veces	↑ 2,66 veces

# Ver Advertencia y Precauciones e Interacciones medicamentosas para ver significancia clínica.

\* La mayor concentración AUC (más de 2,5 veces) y/o Cmax (más del 71%) han sido reportadas a causa de un consumo excesivo de jugo de pomelo (≥ 750 mL - 1,2 litros por día).

\*\* Las muestras fueron tomadas 8-16 horas luego de la dosis.

† La co-administración de atorvastatina con rifampicina es recomendada, debido a la doble interacción del mecanismo de rifampicina; ya que se ha asociado la administración de atorvastatina luego de la administración de rifampicina, con una reducción significativa de concentración de atorvastatina en plasma.

‡ La dosis de saquinavir más ritonavir en este estudio, no es la dosis utilizada clínicamente. El aumento de la exposición de atorvastatina cuando se usa de forma clínica, tiende a ser más alta de la observada en este estudio. Por lo tanto, se debe usar la menor dosis.

SD: dosis única

QD: una vez al día

BID: dos veces al día

q8h: cada 8 horas

#### Efecto de AMLOC PLUS sobre otras drogas

##### Amlodipina

Los datos in vitro indican que la amlodipina no tiene ningún efecto sobre la proteína del plasma humano de unión de la digoxina, fenitoína, warfarina, y la indometacina.

La co-administración de amlodipina no afecta a la exposición a la atorvastatina, digoxina, etanol y el tiempo de respuesta de protrombina de warfarina.





Ciclosporina: Un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal (N = 11) mostró en un promedio de 40% de aumento en los niveles de ciclosporina mínimas cuando son tratados concomitantemente con amlodipina (ver Interacciones medicamentosas).

Tacrolimus: Un estudio prospectivo en voluntarios chinos sanos (N = 9) que expresan CYP3A5 mostró un aumento 2,5 a 4 veces mayor, en la exposición tacrolimus cuando se administra concomitantemente con amlodipina en comparación con tacrolimus solo. Este hallazgo no se observó en la población que no expresa CYP3A5 (N = 6). Sin embargo, se ha informado de un aumento de 3 veces en la exposición plasmática de tacrolimus en un paciente con trasplante renal (que no expresa CYP3A5) al empezar el tratamiento de la hipertensión postrasplante con amlodipina, que resulto en la reducción de la dosis de tacrolimus. Independientemente del estado de genotipo CYP3A5, la posibilidad de una interacción no puede excluirse con estos fármacos (ver Interacciones medicamentosas).

**Atorvastatina**

La siguiente tabla muestra los efectos de la atorvastatina sobre la farmacocinética de otras drogas.

**Efecto de la atorvastatina sobre la farmacocinética de drogas co-administradas**

Atorvastatina	Droga co-administrada y esquema de dosificación		
	Droga/Dosis (mg)	Cambio en AUC	Cambio en Cmax
80 mg QD por 15 días	Antipirina, 600 mg SD	↑ 3%	↓ 11%
80 mg QD por 14 días	Digoxina 0,25 mg QD, 20 días	↑ 15%	↑ 20 %
40 mg QD por 22 días	Anticonceptivo oral QD, 2 meses - noretindrona 1mg - ethinyl estradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	↑ 23% ↑ 30%
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	Sin cambios	Sin cambios
10 mg QD por 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	↓27%	↓18%
10 mg QD por 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	Sin cambios	Sin cambios

**Farmacodinamia**

**Efectos hemodinámicos de Amlodipina:** Luego de la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipina produce vasodilatación dando como resultado una reducción de la presión arterial supina y de la presión arterial en posición vertical. Estas disminuciones de la presión arterial no son acompañadas por un cambio significativo de la frecuencia cardíaca de los niveles plasmáticos de catecolaminas con dosis crónicas. Aunque la

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



administración intravenosa aguda de amlodipina disminuye la presión arterial y aumenta la frecuencia cardíaca en estudios hemodinámicos de pacientes con angina crónica estable, la administración crónica de amlodipina por vía oral en ensayos clínicos no produjo cambios clínicamente significativos de la frecuencia cardíaca o de la presión arterial en pacientes normotensos con angina.

Con la administración oral crónica de amlodipina una vez al día, la eficacia antihipertensiva se mantiene durante por lo menos 24 horas. Las concentraciones plasmáticas están correlacionadas con el efecto tanto en pacientes jóvenes como en adultos mayores. La magnitud de la reducción de la presión arterial con amlodipina se encuentra también correlacionada con la magnitud de la elevación previa al tratamiento; de este modo, los individuos con hipertensión moderada (presión diastólica 105-114 mmHg) tuvieron una respuesta alrededor de un 50% mayor que los pacientes con hipertensión leve (presión diastólica 90-104 mmHg). Los individuos normotensos no experimentaron cambios clínicamente significativos de la presión arterial (+1/-2 mmHg).

En pacientes hipertensos con función renal normal, la dosis terapéutica de amlodipina dio como resultado una disminución de la resistencia vascular renal y un aumento en el índice de filtración glomerular y del flujo plasmático renal efectivo sin cambios en la fracción de filtración en la proteinuria.

Al igual que otros bloqueadores de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en el reposo y durante el ejercicio (o marca paseo) en pacientes con función ventricular normal tratada con amlodipina han demostrado generalmente un pequeño aumento en el índice cardíaco sin influencia significativa sobre la  $dP/dt$  o sobre el volumen o la presión diastólica del ventrículo izquierdo. En estudios hemodinámicos, amlodipina no ha estado asociada con un efecto inotrópico negativo cuando fue administrada en el rango de dosis terapéuticas en humanos y animales intactos, aun cuando fue administrada en forma conjunta con beta bloqueantes a humanos. Hallazgos similares, sin embargo, han sido observados en pacientes normales o en pacientes bien compensados con insuficiencia cardíaca tratados con agentes que poseen efectos inotrópicos negativos significativos.

**Efectos electrofisiológicos de Amlodipina:** Amlodipina no cambia la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en humanos o animales intactos. En pacientes con angina crónica estable, la administración intravenosa de 10 mg no alteró significativamente la conducción A-H y H-V ni el tiempo de recuperación del nódulo sinusal después del marca paseo. Resultados similares fueron obtenidos en pacientes que recibieron amlodipina y beta bloqueantes en forma concomitante. En estudios clínicos en los cuales amlodipina fue administrada en combinación con beta bloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, ningún efecto adverso fue observado en los parámetros electrocardiográficos. En ensayos clínicos realizados en pacientes

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

con angina de pecho sola, el tratamiento con amlodipina no alteró los intervalos electrocardiográficos ni produjo grados más altos de bloqueos AV.

**Reducción del C-LDL con Atorvastatina:** Atorvastatina, así como también algunos de sus metabolitos, son farmacológicamente activos en los humanos. El hígado es el sitio principal de acción y el sitio principal de síntesis del colesterol y clearance del C-LDL. La dosis de la droga más que la concentración sistémica de la droga está mejor correlacionada con la reducción del C-LDL. La individualización de la dosis de la droga debe estar basada en la respuesta terapéutica (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

#### Interacción con drogas

**Sildenafil:** Cuando se utilizan en combinación la amlodipina y el sildenafil, cada agente actúa de forma independiente sobre la presión sanguínea.

#### **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

La dosificación de AMLOC PLUS debe ser individualizada sobre la base de la eficacia y tolerancia para cada componente individual en el tratamiento de la hipertensión/angina e hiperlipidemia. Seleccionar las dosis de amlodipina y atorvastatina independientemente.

AMLOC PLUS puede ser sustituidos por sus componentes evaluados individualmente. Los pacientes pueden recibir la dosis equivalente de AMLOC PLUS o una dosis de AMLOC PLUS con una mayor cantidad de amlodipina, atorvastatina, o ambas para efectos antianginosos adicionales, disminución de la presión arterial, o el efecto hipolipemiante.

AMLOC PLUS puede ser usado para proporcionar terapia adicional sobre uno de sus componentes. AMLOC PLUS puede ser empleado como terapia inicial en pacientes con hiperlipidemia y también con hipertensión o angina.

#### **Amlodipina**

La dosis antihipertensiva oral usual de inicio de amlodipina es 5 mg una vez al día con una dosis máxima de 10 mg una vez al día.

Los pacientes pediátricos (edad > 6 años), pacientes adultos pequeños, o ancianos, o frágiles, o pacientes con insuficiencia hepática pueden comenzar con 2,5 mg una vez al día y esta dosis puede ser usada cuando se agrega amlodipina a otro tratamiento antihipertensivo.

Se debe ajustar la dosis de acuerdo a los objetivos de presión arterial. En general, esperar entre 7 a 14 días entre cada etapa de evaluación..

La titulación puede proceder más rápidamente, no obstante, si se garantiza clínicamente que el paciente sea evaluado frecuentemente.

**Angina:** La dosis recomendada de amlodipina para la angina vasoespástica o crónica estable es 5-10 mg, con dosis más baja sugerida en los ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática. La mayoría de los pacientes requerirán 10 mg para el efecto adecuado. **Enfermedad Arterial Coronaria:** El rango de dosificación recomendado de amlodipina para pacientes con enfermedad arterial coronaria es de 5-10 mg una vez al día. En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes requirieron una dosis de 10 mg.

**Pacientes pediátricos:** La dosis antihipertensiva oral de amlodipina en pacientes pediátricos de 6 - 17 años de edad es de 2,5 mg a 5 mg una vez al día. Las dosis mayores a 5 mg diarios no han sido estudiadas en pacientes pediátricos. Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

#### **Atorvastatina (Hiperlipidemia)**

##### ***Hiperlipidemia (Heterocigota Familiar y no Familiar) y Dislipidemia Mixta (Fredrickson Tipo Ila y Iib)***

La dosis inicial recomendada de atorvastatina es 10 ó 20 mg una vez al día. Los pacientes que requieren una reducción importante en el C-LDL (más de 45%) pueden comenzar con 40 mg una vez al día. El rango de la dosis de atorvastatina es de 10 a 80 mg una vez al día. Atorvastatina puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y la dosis de mantenimiento de atorvastatina deben ser individualizadas de acuerdo con las características del paciente tales como las metas de la terapia y la respuesta. Después del inicio y/o en la titulación de atorvastatina, los niveles de lípidos deben analizarse en un término de 2 a 4 semanas y se debe ajustar la dosis de acuerdo a los resultados.

##### ***Hipercolesterolemia Familiar Homocigota***

El rango de dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (FH) es de 10 a 80 mg diarios. Atorvastatina debe usarse como un complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (Ej. aféresis LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no están disponibles.

##### ***Terapia de reducción de lípidos Concomitante***

Atorvastatina puede usarse con resinas de ácidos biliares. Monitorear en busca de signos de miopatía en aquellos pacientes que reciben la combinación de inhibidores HMG-CoA reductasa (estatinas) y fibratos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas).

##### ***Dosis en Pacientes con Deterioro Renal***

La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción del C-LDL por la atorvastatina; de este modo, el ajuste de la dosificación en pacientes con disfunción renal no es necesario (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

**Uso con Ciclosporina, Claritromicina, Itraconazol u Ciertos Inhibidores de las Proteasas:** En pacientes que reciben ciclosporina o los agentes inhibidores de proteasas para VIH (tipranavir más ritonavir) o los inhibidores de proteasas para Hepatitis C (telaprevir) evitar la terapia con atorvastatina. En pacientes con VIH que reciben lopinavir más ritonavir, se debe usar la menor dosis posible de atorvastatina. En pacientes que reciben claritromicina, itraconazol o en pacientes con VIH que reciben una combinación de saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, o fosampenavir más ritonavir, se debe limitar la terapia con atorvastatina a 20 mg, y se debe realizar una apropiada evaluación clínica para garantizar que se emplea la dosis mínima necesaria de atorvastatina. En los pacientes que reciben el inhibidor de proteasas para VIH nelfinavir o el inhibidor de proteasas para hepatitis C boceprevir, limitar la terapia con atorvastatina 40 mg, y realizar una evaluación clínica adecuada para garantizar que se emplea la dosis mínima necesaria de atorvastatina (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas).

**Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en pacientes Pediátricos (10-17 años de edad)**

La dosis inicial recomendada de atorvastatina es 10 mg/día; la dosis máxima recomendada es 20 mg/día (dosis mayores a 20 mg no han sido estudiadas en esta población de pacientes). Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo con la meta terapéutica recomendada (ver INDICACIONES). Se deben realizar ajustes con intervalos de 4 semanas o más.

**CONTRAINDICACIONES**

AMLOC PLUS contiene atorvastatina y por lo tanto se encuentra contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, la que puede incluir elevaciones persistentes sin explicación de los niveles de transaminasas transaminasas hepáticas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

AMLOC PLUS se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este medicamento.

**Embarazo**

AMLOC PLUS contiene atorvastatina y por tanto, está contraindicado en mujeres que están embarazadas o que pudieran quedar embarazadas. El componente atorvastatina de AMLOC PLUS puede ocasionar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada. El colesterol y los

triglicéridos en suero aumentan durante un embarazo normal, y el colesterol o los derivados de éste son esenciales para el desarrollo del feto.

La aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de las drogas hipolipemiantes durante el embarazo debería tener poco impacto en los resultados del tratamiento a largo plazo de una hipercolesterolemia primaria. No hay ningún estudio adecuado y bien controlado del uso de atorvastatina durante el embarazo; no obstante, en algunos reportes poco frecuentes se observaron anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a estatinas. En estudios de reproducción animal con ratas y conejos, la atorvastatina no reveló ningún indicio de teratogenicidad.

AMLOC PLUS, que contiene atorvastatina, debe ser administrado a mujeres en edad fértil sólo cuando tales pacientes tengan muy pocas probabilidades de concebir y hayan sido informadas sobre los riesgos potenciales.

Si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente y se le debe informar sobre los riesgos potenciales al feto (ver Poblaciones especiales).

#### **Madres en Período de Lactancia**

No se sabe si la atorvastatina o la amlodipina se excretan en la leche materna; no obstante, una pequeña cantidad de otra estatina pasa a la leche materna. Dado que es posible que las estatinas tienen el potencial de provocar reacciones adversas serias en los lactantes, las mujeres que reciben AMLOC PLUS no deben amamantar a sus bebés (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### **Miopatía y Rabdomiólisis**

Raros casos de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria han sido informados con atorvastatina y con otras drogas de esta clase. Los antecedentes de la insuficiencia renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Dichos pacientes merecen recibir un monitoreo más cercano para detectar efectos sobre el músculo esquelético.

El componente atorvastatina de AMLOC PLUS, como otras estatinas, ocasionalmente causa miopatía, definida como dolores musculares o debilidad muscular junto con aumentos en los valores de la creatina fosfoquinasa (CPK) >10 veces el límite superior de lo normal (LSN).

El uso concomitante de dosis más altas de atorvastatina con determinados fármacos, tales como la ciclosporina e inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, itraconazol e inhibidores de la proteasa del VIH), aumenta el riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante inmunológicamente mediada (IMNM), una miopatía autoinmune asociada con el uso de la estatina. IMNM es caracterizada por: debilidad muscular proximal y quinasa de creatinina sérica elevada, que persisten a pesar de la





descontinuación del tratamiento con estatina; biopsia muscular mostrando miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejora con agentes inmunosupresores.

La miopatía debe ser considerada en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular, o marcada elevación de CPK. Se les debe advertir a los pacientes que deben informar de inmediato dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, particularmente si son acompañados de malestar o fiebre o si los signos y síntomas musculares persisten después de discontinuar el uso de AMLOC PLUS. El tratamiento con AMLOC PLUS debe interrumpirse si se observan niveles de CPK marcadamente elevados o si se sospecha o diagnostica miopatía.

El riesgo de miopatía aumenta durante el tratamiento concomitante con estatinas: ciclosporina, derivados del ácido fibríco, eritromicina, claritromicina, el inhibidor de proteasas para Hepatitis C telaprevir, combinaciones inhibidores de la proteasa de VIH, que incluyan saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, tipranavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, y fosamprenavir más ritonavir, niacina, o antifúngicos azólicos. Los médicos que consideren un tratamiento combinado con AMLOC PLUS y derivados del ácido fibríco, eritromicina, claritromicina, una combinación de saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, o fosamprenavir más ritonavir, antifúngicos azólicos, o dosis reductoras de los lípidos de niacina deben evaluar cuidadosamente los posibles riesgos y beneficios y deben monitorear cuidadosamente a los pacientes en busca de cualquier signo o síntoma de dolor muscular, sensibilidad, o debilidad, particularmente durante los primeros meses del tratamiento y durante cualquier período de titulación ascendente de la dosis de cualquiera de las drogas. Deben considerarse dosis bajas de atorvastatina al inicio y de mantenimiento cuando se administra de manera concomitante con los medicamentos mencionados anteriormente (ver Interacciones Medicamentosas). Las determinaciones periódicas de creatina fosfoquinasa (CPK) pueden considerarse en tales situaciones, aunque no hay seguridad de que dicho monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa.

Las recomendaciones posológicas para atorvastatina, un componente de AMLOC PLUS, y agentes de interacción se resumen en la Tabla 1 (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, Interacciones Medicamentosas y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

**TABLA 1. Interacciones Medicamentosas de Atorvastatina asociadas con un Mayor Riesgo de Miopatía/Rabdomiólisis**

Agentes de interacción	Recomendaciones posológicas
Ciclosporina, Inhibidores de las Proteasas de VIH (tipranavir más ritanavir), Inhibidores de las Proteasas de Hepatitis C (telaprevir)	Evitar Atorvastatina

  
Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal





Inhibidores de las Proteasas de VIH (lopinavir más ritonavir)	Usar con precaución a la mínima dosis necesaria
Claritromicina, Itraconazol, Inhibidores de las Proteasas de VIH (saquinavir más ritonavir*, darunavir mas ritonavir*, fosamprenavir, fosamprenavir mas ritonavir)	No exceder de 20 mg de atorvastatina diaria
Inhibidores de las Proteasas de VIH (nelfinavir), Inhibidores de las Proteasas de Hepatitis C (boceprevir)	No exceder de una dosis de 40 mg de Atorvastatina diaria.

\*Usar a la mínima concentración necesaria (12.3)

Casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, han sido reportados con atorvastatina coadministrada con colchicina, y debe tenerse precaución al prescribir atorvastatina con colchicina (ver Interacciones Medicamentosas).

Interrumpir o suspender el tratamiento en cualquier paciente con cuadro agudo y serio que sugiera miopatía o que tenga un factor de riesgo predisponente para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (ej. infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, alteraciones severas de electrolitos, desórdenes endocrinos y metabólicos, y crisis convulsivas no controladas).

#### Disfunción Hepática

Las estatinas, al igual que algunos otros tratamientos para reducir los lípidos, han sido asociados con anomalías bioquímicas de las funciones hepáticas. Las elevaciones persistentes de las transaminasas séricas (> 3 veces el límite superior de lo normal [LSN] que ocurren en 2 o más ocasiones) ocurrieron en el 0,7% de los pacientes que recibieron atorvastatina en ensayos clínicos. La incidencia de estas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6%, y 2,3% para 10, 20, 40 y 80 mg respectivamente.

Un paciente en los ensayos clínicos desarrolló ictericia. Los aumentos de las pruebas de la función hepática en otros pacientes no estuvieron asociados con ictericia ni con otros signos ni síntomas clínicos. Al disminuir la dosis, interrumpir o discontinuar la droga, los niveles de transaminasas retornaron a los valores del pretratamiento o a valores cercanos sin secuelas. Dieciocho de 30 pacientes con elevaciones persistentes de las pruebas de la función hepática continuaron el tratamiento con una dosis reducida de atorvastatina.

Se recomienda que las pruebas de la función hepática se realicen antes de iniciar la terapia con atorvastatina y luego repetir de acuerdo a como se indique clínicamente. Se han presentado

  
Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



algunos reportes poco frecuentes posteriores a la comercialización de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que estaban recibiendo estatinas, incluyendo atorvastatina. Si se presenta daño hepático con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con AMLOC PLUS, interrumpir inmediatamente la terapia. Si no se encuentra una alternativa etiológica, no retomar la toma de AMLOC PLUS.

La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes de transaminasas inexplicables son contraindicaciones para el uso de AMLOC PLUS (ver CONTRAINDICACIONES).

#### **Aumento de la angina e infarto de miocardio**

Se puede producir un empeoramiento de la angina de pecho e infarto agudo del miocardio luego de iniciar o aumentar la dosis de amlodipina, especialmente en pacientes con enfermedad arterial coronaria obstructiva.

#### **Hipotensión**

La hipotensión sintomática es posible con el uso de amlodipina, en particular en pacientes con estenosis aórtica severa. Debido a la aparición gradual de la acción, la hipotensión aguda es improbable.

#### **Función endócrina**

Los aumentos de HbA1c y los valores de glucosa en suero en ayunas han sido reportados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatina.

Las estatinas interfieren con la síntesis del colesterol y teóricamente pueden atenuar la producción de esteroides adrenales y/o gonadales. Los estudios clínicos han demostrado que la atorvastatina no reduce la concentración de cortisol plasmática basal ni deteriora la reserva adrenal. Los efectos de las estatinas en la fertilidad masculina no han sido estudiados en un número adecuado de pacientes. Los efectos, si hubiere, sobre el eje pituitario - gonadal en mujeres premenopáusicas son desconocidos. Evite el uso de estatinas con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

#### **Toxicidad SNC (Sistema Nervioso Central)**

Se observó hemorragia cerebral en un perro hembra tratado con atorvastatina cálcica durante 3 meses a 120 mg/kg/día. La hemorragia cerebral y la vacuolación del nervio óptico se observaron en otro perro hembra que fue sacrificado en condiciones moribundas después de 11 semanas de dosis incrementales de atorvastatina cálcica equivalentes hasta 280 mg/kg/día. La dosis de 120 mg/kg día como resultado una exposición sistémica de aproximadamente 16 veces el área bajo la curva



Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal





plasmática en humanos (AUC, 0-24 horas) basada en la dosis humana máxima de 80 mg/día. Se observó una convulsión tónica simple en dos perros macho (uno tratado con atorvastatina cálcica a 10 mg/kg/día y el otro con 120 mg/kg/día) en un estudio de dos años. No se han observado lesiones en el SNC (Sistema Nervioso Central) en ratones después de un tratamiento crónico de hasta 2 años con dosis de hasta 400 mg/kg/día, o en ratas con dosis hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis fueron de 6 a 11 veces (ratón) y 8 a 16 veces (rata) la AUC (0-24) humana basada en la dosis humana máxima recomendada de 80 mg de atorvastatina/día.

Lesiones vasculares del SNC (Sistema Nervioso Central), caracterizadas por hemorragias perivasculares, edema e infiltración celular mononuclear de espacios perivasculares, han sido observadas en perros tratados con otras estatinas. Una droga químicamente similar en esta clase produjo degeneración del nervio óptico (Degeneración Walleriana de fibras retinogeniculadas) en perros clínicamente normales en una forma dosis - dependiente con una dosis que produjo niveles plasmáticos de la droga de alrededor de 30 veces más altos que el nivel medio de la droga en humanos que tomaron la dosis recomendada más alta.

#### Accidente Cerebrovascular Hemorrágico

En un análisis post-hoc del estudio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Colesterol Levels) en el cual se administró atorvastatina de 80 mg vs placebo a 4731 sujetos sin CHD pero que presentaron accidente cerebrovascular o TIA dentro de los 6 meses precedentes, se observó una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de atorvastatina de 80 mg en comparación con el de placebo (55; 2,3% atorvastatina contra 33; 1,4% placebo; HR 1,68, CI del 95%: 1,09; 2,59; p=0,0168). La incidencia de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos fatales fue similar en todos los grupos del tratamiento (17 contra 18 para los grupos tratados con atorvastatina y placebo, respectivamente). La incidencia de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos no fatales fue significativamente mayor en el grupo tratado con atorvastatina (38; 1,6%) en comparación con el grupo tratado con placebo (16; 0,7%). Algunas características basales, incluyendo accidente cerebrovascular lacunar y hemorrágico al inicio del estudio, se asociaron con una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo tratado con atorvastatina (ver REACCIONES ADVERSAS).

#### Información a pacientes

Debido al riesgo de miopatía con estatinas, clase de droga a la cual pertenece atorvastatina, se les debe advertir a los pacientes que deben informar de inmediato dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, particularmente si son acompañados de malestar o fiebre.



Aconsejar a los pacientes que toman atorvastatina que el colesterol es una enfermedad crónica y deben adherirse a la medicación junto con una dieta recomendada, un programa de ejercicio apropiado y pruebas periódicas de perfil de lípidos en ayunas para determinar el logro de metas

Se debe aconsejar a los pacientes sobre las sustancias que no deben tomar concomitantemente con atorvastatina (ver Interacciones medicamentosas). Los pacientes deben informar a otros profesionales de la salud que les prescriban medicamentos nuevos que se encuentran tomando AMLOC PLUS.

**Dolor Muscular:** Aconsejar a los pacientes que inician el tratamiento con AMLOC PLUS sobre el riesgo de miopatía y que deben reportar rápidamente de cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad particularmente si es acompañada por malestar o fiebre o si estos signos o síntomas musculares persisten después de discontinuar el uso de AMLOC PLUS. El riesgo de que esto ocurra es mayor cuando se toman ciertos tipos de medicamentos o si se consumen cantidades importantes (> 1 litro) de jugo de pomelo. Ellos deben consultar sobre todos los medicamentos, tanto productos que requieran y los que no requieran prescripción médica, con el profesional de la salud.

**Enzimas hepáticas:** Aconsejar a los pacientes tratados con AMLOC PLUS que deben reportar con prontitud cualquier síntoma que puede indicar daño hepático, incluyendo la fatiga, anorexia, malestar abdominal superior derecho, orina oscura o ictericia.

**Embarazo:** Se debe aconsejar a mujeres en edad fértil de utilizar un método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo durante el uso de AMLOC PLUS. Discutir los planes futuros de embarazo con sus pacientes, y discutir cuándo detener el consumo de AMLOC PLUS si están tratando de concebir. Las pacientes deben ser advertidos de que si quedan embarazadas, deben dejar de tomar AMLOC PLUS y llamar a su médico.

**Lactancia:** Las mujeres que están amamantando deben ser advertidas de no utilizar AMLOC PLUS. Las pacientes que tienen un trastorno de lípidos y estén amamantando deben ser advertidas para discutir las opciones con su médico.

#### Interacciones medicamentosas

Los datos de un estudio de interacciones de drogas en el que se utilizaron 10 mg de amlodipina y 80 mg de atorvastatina en individuos sanos indican que la farmacocinética de amlodipina no está alterada cuando las drogas son coadministradas. El efecto de amlodipina en la farmacocinética de

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal



atorvastatina no mostró efectos sobre la C<sub>max</sub>: 91% (intervalo de confianza del 90%: 80 a 103%), pero la AUC de atorvastatina aumentó en un 18% (intervalo de confianza del 90%: 109 a 127%) en la presencia de amlodipina, lo cual no fue clínicamente significativo.

No se han realizado estudios de interacciones de drogas con AMLOC PLUS y otras drogas, aunque se han realizado estudios con los componentes individuales de amlodipina y atorvastatina, como se describe debajo:

### Amlodipina

#### Efecto de otras drogas sobre la amlodipina

##### Inhibidores de CYP3A

La administración conjunta con inhibidores del CYP3A (moderados y fuertes) resulta en el aumento de la exposición sistémica a la amlodipina y puede requerir reducción de la dosis. Se deben monitorear los síntomas de hipotensión y edema cuando la amlodipina es co-administrada con inhibidores de CYP3A para determinar la necesidad de un ajuste de dosis (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

##### Inductores de CYP3A

No existe información disponible sobre los efectos cuantitativos de inductores de CYP3A en la amlodipina. La presión arterial se debe supervisar de cerca cuando la amlodipina se co-administra con inductores del CYP3A.

##### Sildenafil

Se debe monitorear la hipotensión, cuando se co-administra la amlodipina con el sildenafil (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

#### Efecto de la amlodipina sobre otras drogas

##### Inmunosupresores

La amlodipina puede incrementar la exposición sistémica de tacrolimus o ciclosporinas cuando se las co-administra. Se debe monitorear frecuentemente los niveles de ciclosporinas y tacrolimus en sangre y se recomienda ajustar la dosis cuando se requiera (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

##### Atorvastatina

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con estatinas, aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibríco, dosis de niacina modificadoras de lípidos (ácido nicotínico), o inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, e itraconazol) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Inhibidores Potentes del CYP3A4: La atorvastatina es metabolizada por CYP3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores potentes del CYP3A4 puede conducir a aumentos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El grado de interacción y potenciación de los efectos dependen de la variabilidad del efecto sobre el CYP3A4.

Claritromicina: El AUC de atorvastatina aumentó significativamente mediante la administración concomitante de 80 mg de atorvastatina con claritromicina (500 mg dos veces al día) en comparación con atorvastatina sola (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Por consiguiente, en pacientes que reciben claritromicina, se debe evitar la administración de dosis de atorvastatina > 20 mg (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Combinación de Inhibidores de la proteasa: El AUC de la atorvastatina aumentó significativamente con la administración concomitante de atorvastatina con diversas combinaciones de inhibidores de la proteasas de VIH, así como también con el inhibidor de proteasas de Hepatitis C telaprevir, comparado con atorvastatina como monoterapia (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). Por lo tanto, en pacientes que reciben inhibidores de la proteasa del VIH tipranavir más ritonavir, o el inhibidor de proteasas de Hepatitis C telaprevir, la administración concomitante de atorvastatina deberá ser evitada. En pacientes que toman inhibidores de la proteasa del VIH lopinavir más ritonavir, se debe tener precaución cuando se prescriba atorvastatina y la dosis mínima necesaria debe ser utilizada. En pacientes que toman inhibidores de la proteasa del VIH saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, o fosamprenavir más ritonavir, la dosis de atorvastatina no debe superar los 20 mg (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). En pacientes que toman el inhibidor de las proteasas para VIH nelfinavir o el inhibidor de las proteasas para la hepatitis C boceprevir, la dosis de atorvastatina no debe exceder los 40 mg, y se recomienda un estrecho monitoreo clínico.

Itraconazol: El AUC de la atorvastatina aumentó significativamente mediante la administración concomitante de 40 mg de atorvastatina y 200 mg de itraconazol (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). Por consiguiente, en pacientes que reciben itraconazol, se debe evitar las dosis de atorvastatina > 20 mg (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Jugo de pomelo: Contiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con el consumo excesivo de jugo de pomelo (> 1,2 litros por día).



Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal



9329

Ciclosporina: La atorvastatina y sus metabolitos son sustratos del transportador OATP1B1. Los inhibidores del OATP1B1 (por ejemplo, ciclosporina) pueden incrementar la biodisponibilidad de la atorvastatina. El AUC de la atorvastatina aumentó significativamente mediante la administración concomitante de 10 mg de atorvastatina y una dosis de 5,2 mg/kg/día de ciclosporina en comparación a la de atorvastatina sola (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). La administración concomitante de atorvastatina con ciclosporina deberá ser evitada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Gemfibrozil: Debido a un incremento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis cuando inhibidores de HMG-CoA reductasa son consumidos con gemfibrozil, se debe evitar la administración concomitante de atorvastatina con gemfibrozil (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Otros Fibratos: El riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa aumenta con la concurrenre administración de otros fibratos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Niacina: El riesgo de efectos en el músculo esquelético podría aumentarse cuando se emplea atorvastatina en combinación con niacina; considerar la reducción de la dosis de atorvastatina para este punto (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Rifampicina y otros Inductores del CYP3A4: La administración concomitante de atorvastatina con inductores del CYP3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina), puede conducir a disminuciones variables en las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, se recomienda la administración conjunta de atorvastatina con rifampicina, ya que se ha asociado una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina al administrarse en un tiempo posterior a la administración de rifampicina.

Digoxina: Cuando dosis múltiples de atorvastatina y digoxina fueron administradas en forma conjunta, las concentraciones plasmáticas de digoxina en un estado estable aumentaron aproximadamente un 20%. Monitorear los niveles de digoxina.

Anticonceptivos orales: La administración en forma conjunta de atorvastatina y un anticonceptivo oral aumentó los valores de AUC de noretindrona y etinil estradiol (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). Estos incrementos deben considerarse al seleccionar un anticonceptivo oral para una mujer que está recibiendo AMLOC PLUS.

  
Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal



Warfarina: Atorvastatina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre el tiempo de la protrombina cuando fue administrada en forma conjunta a pacientes que estaban recibiendo un tratamiento crónico con warfarina.

Colchicina: Casos de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis, han sido reportados con atorvastatina administrado de forma concomitante con colchicina.

#### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones de la Fertilidad**

Amlodipina: Ratas y ratones tratados con maleato de amlodipina en la dieta por hasta dos años, con concentraciones calculadas para proporcionar niveles de dosis diarias de 0,5; 1,25 y 2,5 mg de amlodipina/kg/día, no mostraron evidencia de un efecto carcinogénico de la droga. En el ratón, la dosis más alta, en una base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ , fue similar a la dosis humana máxima recomendada de 10 mg de amlodipina/día\*. En la rata, el nivel de dosis más alto fue, en una base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ , alrededor de dos veces la dosis\* humana máxima recomendada.

Los estudios de mutagénesis realizados con maleato de amlodipina no revelaron efectos relacionados con la droga en cualquiera de los niveles de genes o cromosomas.

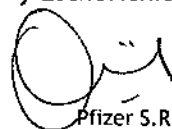
No hubo efectos sobre la fertilidad en ratas tratadas oralmente con maleato de amlodipina (machos por 64 días y hembras por 14 días previos al apareamiento) con dosis de hasta 10 mg de amlodipina/kg/día (8 veces\* la dosis humana máxima recomendada de 10 mg/día sobre una base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

\*Basado en un peso del paciente de 50 kg.

Atorvastatina: En un estudio de carcinogénesis con atorvastatina cálcica en ratas con niveles de dosis equivalentes a 10, 30 y 100 mg de atorvastatina/kg/día, 2 tumores raros fueron encontrados en los músculos de hembras tratadas con altas dosis: en uno, había un rhabdiosarcoma y, en el otro, había un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor de AUC (0-24) plasmático de aproximadamente 16 veces la exposición plasmática humana promedio a la droga, después de una dosis oral de 80 mg.

Un estudio carcinogénico de 2 años en ratones a los que se les administró atorvastatina cálcica con niveles de dosis equivalente a 100, 200, y 400 mg de atorvastatina/kg/día dio como resultado un aumento significativo de los adenomas en el hígado en machos tratados con altas dosis y carcinomas en el hígado en hembras tratadas con altas dosis. Estos hallazgos aparecieron en valores de AUC (0-24) plasmáticos de aproximadamente 6 veces la exposición plasmática humana promedio a la droga después de una dosis oral de 80 mg.

*In vitro*, atorvastatina no fue mutagénica ni clastogénica en los tests siguientes con o sin activación metabólica: el test Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, el test HGPRT ensayo de



Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



mutación en células de pulmón de hamsters chinos y el ensayo de aberraciones cromosómicas en células de pulmón de hamsters chinos. Atorvastatina dio un resultado negativo en el test *in vivo* de micronúcleos en ratón.

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas a las que se les administró atorvastatina cálcica con dosis de hasta 175 mg de atorvastatina/kg/día (15 veces la exposición humana). Hubo aplasia y aspermia en el epidídimo en 2 de 10 ratas tratadas con atorvastatina cálcica con dosis equivalentes a 100 mg de atorvastatina/kg/día durante 3 meses (16 veces la AUC humana con dosis de 80 mg); los pesos de los testículos fueron significativamente menores con 30 y 100 mg/kg/día y el peso epididimal fue menor con 100 mg/kg/día. Las ratas macho a las que se les dio el equivalente de 100 mg de atorvastatina/kg/día durante 11 semanas previas al apareamiento, tenían la motilidad del esperma reducida, la concentración espermática reducida y había aumentado el esperma anormal. Atorvastatina no causó efectos adversos en los parámetros del semen, o sobre la histopatología orgánica reproductiva en perros que recibieron dosis de atorvastatina cálcica equivalentes a 10, 40 ó 120 mg de atorvastatina/kg/día durante dos años.

### Embarazo

(Ver CONTRAINDICACIONES)

AMLOC PLUS contiene atorvastatina y, por tanto, está contraindicado en mujeres que están embarazadas o que pueden quedar embarazadas. AMLOC PLUS debe ser administrado a mujeres en edad fértil sólo cuando tales pacientes tengan muy pocas posibilidades de concebir y se les haya informado de los riesgos potenciales. Si la mujer queda embarazada mientras está tomando AMLOC PLUS, se debe discontinuar el medicamento inmediatamente y a la paciente se le debe advertir otra vez los riesgos potenciales para el feto, así como de la falta de un beneficio clínico conocido con su uso continuo durante el embarazo.

El colesterol y los triglicéridos en suero aumentan durante un embarazo normal, y los productos derivados del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto. La aterosclerosis es un proceso crónico y la suspensión de fármacos reductores de lípidos durante el embarazo debe repercutir levemente en los resultados a largo plazo de la terapia de hipercolesterolemia primaria.

### Amlodipina

No hay estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Amlodipina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

No se encontró ninguna evidencia de teratogenicidad u otra toxicidad embrio/fetal cuando ratas y conejos preñados fueron tratados oralmente con maleato de amlodipina con dosis de hasta 10 mg de amlodipina/kg/día (respectivamente 8 veces\* y 23 veces\* la dosis humana máxima recomendada de 10 mg/día sobre una base de mg/m<sup>2</sup>) durante sus períodos respectivos de organogénesis

  
Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal







principal. No obstante, el tamaño de la cría disminuyó significativamente (en alrededor del 50%) y el número de muertes intrauterinas aumentó significativamente (alrededor de 5 veces) en ratas que recibieron maleato de amlodipina con dosis de 10 mg de amlodipina/kg/día durante 14 días antes y durante el apareamiento y gestación. Se demostró que el maleato de amlodipina prolonga el período de gestación y la duración del trabajo de parto en ratas tratadas con esta dosis.

\*Basado en pacientes con un peso de 50 kg.

#### Atorvastatina

No hay estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de atorvastatina durante el embarazo. Se han notificado casos de rara frecuencia de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a las estatinas. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos prospectivamente en mujeres expuestas a otras estatinas, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales/ nacimiento de fetos muertos no superó la tasa esperada en la población general. Sin embargo, este estudio sólo pudo excluir un riesgo de tres a cuatro veces mayor de anomalías congénitas en la incidencia. En el 89% de estos casos, el tratamiento farmacológico comenzó antes del embarazo y se detuvo en el primer trimestre del embarazo cuando este fue identificado.

Atorvastatina atraviesa la placenta de la rata y alcanza un nivel en el hígado fetal equivalente al del plasma materno. Atorvastatina no fue teratogénica en ratas con dosis de hasta 300 mg/kg/día o en conejos con dosis de hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis dieron como resultado múltiplos de alrededor de 30 veces (ratas) o 20 veces (conejos) la exposición en humanos basada en el área de superficie ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) (ver CONTRAINDICACIONES).

En un estudio en ratas a las que se les dio atorvastatina cálcica con dosis equivalentes a 20, 100 o 225 mg/kg/día, desde el 7° día de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), hubo una disminución de la sobrevivencia de la cría en el nacimiento, en etapa neonatal, de destete y de madurez en las crías de las madres con dosis de 225 mg/kg/día. El peso corporal disminuyó los días 4 y 21 en las crías de madres tratadas con dosis de 100 mg/kg/día; el peso corporal de la cría disminuyó en el nacimiento y en los días 4, 21, y 91 con dosis de 225 mg/kg/día. El desarrollo de la cría fue demorado (funcionamiento rotorod con 100 mg/kg/día y sobresalto acústico con 225 mg/kg/día; desprendimiento pinal y abrir de ojos con 225 mg/kg/día). Estas dosis de atorvastatina corresponden a 6 veces (100 mg/kg) y 22 veces (225 mg/kg) la AUC en humanos con 80 mg/diarios.

#### Parto y Nacimiento

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas sobre el efecto de AMLOC PLUS, amlodipina o atorvastatina en la madre o el feto durante el trabajo de parto o nacimiento, o sobre la duración del trabajo de parto o nacimiento. Se demostró que amlodipina prolonga la duración del parto en ratas.

95780

### Madres en período de lactancia

Se desconoce si laamlodipina es excretada en la leche materna. En ausencia de esta información, se recomienda que se suspenda la lactancia mientras AMLOC PLUS se administra. No se conoce si la atorvastatina se excreta en la leche materna; no obstante, una pequeña cantidad de otra estatina de esta clase pasa a la leche materna. Las crías de ratas en período de lactancia a las que se les administró atorvastatina tuvieron niveles de droga plasmáticos y en el hígado de 50% y 40%, respectivamente, de la que está presente en la leche de la madre. Es posible que los niveles del medicamento en la leche materna animal no reflejen con precisión los niveles de leche materna humana. Debido a que otro fármaco de esta clase pasa a la leche humana y que es posible que las estatinas causen reacciones adversas en los lactantes, se debe aconsejar a las mujeres que toman AMLOC PLUS no deben amamantara sus niños (ver CONTRAINDICACIONES).

### Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad de AMLOC PLUS en las poblaciones pediátricas no has sido establecidas.

*Amlodipina:* Amlodipina (de 2,5 a 5 mg diarios) es eficaz en la reducción de la presión arterial en pacientes de 6 a 17 años. Se desconoce el efecto de amlodipina sobre la presión arterial en pacientes menores de 6 años de edad.

*Atorvastatina:* La seguridad y efectividad en pacientes de 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota han sido evaluadas en ensayos clínicos controlados de 6 meses de duración en varones adolescentes y mujeres postmenarca. Los pacientes tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar a la de los pacientes tratados con placebo, las experiencias adversas más comunmente observadas en ambos grupos, sin tener en cuenta la evaluación de causalidad, fueron infecciones. Dosis mayores a 20 mg no han sido estudiadas en esta población de pacientes. En este estudio controlado limitado, no hubo efecto detectable sobre el crecimiento o maduración sexual en varones o en la extensión del ciclo menstrual en mujeres. Ver REACCIONES ADVERSAS, *Pacientes Pediátricos*; y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN. Las adolescentes femeninas deben ser aconsejadas sobre métodos anticonceptivos apropiados durante el tratamiento con atorvastatina (ver CONTRAINDICACIONES y Embarazo). Atorvastatina no ha sido estudiada en ensayos clínicos controlados en pacientes pre-puberales o pacientes con edades menores a los 10 años de edad. La eficacia clínica con dosis de atorvastatina de hasta 80 mg/día durante 1 año ha sido evaluada en un estudio no controlado de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota incluyendo 8 pacientes pediátricos.

### Uso en Ancianos

La seguridad y eficacia de AMLOC PLUS en poblaciones geriátricas no han sido establecidas.

  
Pfizer S. R. L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



**Amlodipina:** Los estudios clínicos de amlodipina no incluyeron suficiente número de sujetos de 65 años de edad y mayores para determinar si ellos responden en forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha hallado diferencias en las respuestas entre pacientes mayores y más jóvenes. En general, la selección de dosis del componente amlodipina de AMLOC PLUS para un paciente mayor debe ser cuidadosa, usualmente comenzando por la dosis más baja, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, cardíaca o renal, y de enfermedad concomitante o tratamiento concomitante con otra droga. Los pacientes mayores tienen un clearance de amlodipina disminuido con un aumento resultante de la AUC de aproximadamente 40-60%, y puede ser requerida una menor dosis inicial (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

**Atorvastatina:** De los 39.828 pacientes que recibieron atorvastatina en estudios clínicos, 15.813 (40%) tenían  $\geq 65$  años de edad y 2.800 (7%) tenían  $\geq 75$  años de edad. No se observaron diferencias generales en cuanto a seguridad o efectividad entre estos sujetos y otros más jóvenes, y en otra experiencia clínica reportada no se identificó diferencias en las respuestas entre sujetos de edad avanzada y otros más jóvenes; no obstante, no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos adultos mayores. La edad avanzada ( $\geq 65$  años) es un factor predisponente en cuanto a miopatía.

#### **Insuficiencia hepática**

AMLOC PLUS está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas hepáticas (ver CONTRAINDICACIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas graves se tratan con mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

La rabdomiólisis y miopatía (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Anormalidades de las Enzimas Hepáticas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### **Experiencia en Ensayos Clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no podrían compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y por lo tanto podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

#### **AMLOC PLUS**



Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal





AMLOC PLUS (besilato de amlodipina/atorvastatina cálcica) ha sido evaluado con respecto a su seguridad en 1092 pacientes en estudios controlados con placebo de doble ciego tratados por hipertensión y dislipidemia co-mórbidas. En general, el tratamiento con AMLOC PLUS fue bien tolerado. En su mayor parte, las reacciones adversas han sido leves a moderadas en cuanto a la severidad. En ensayos clínicos con AMLOC PLUS, ninguna reacción adversa característica de esta combinación ha sido observada. Las reacciones adversas son similares en términos de naturaleza, severidad y frecuencia a aquellas informadas previamente con amlodipina y atorvastatina. La siguiente información está basada en los episodios clínicos con amlodipina y atorvastatina.

### Amlodipina

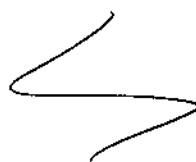
Amlodipina ha sido evaluada respecto a su seguridad en más de 11.000 pacientes en los Estados Unidos y ensayos clínicos extranjeros. En general, el tratamiento con amlodipina fue bien tolerado con dosis de hasta 10 mg diarios. La mayoría de las reacciones adversas informadas durante el tratamiento con amlodipina fueron de severidad leve a moderada. En ensayos clínicos controlados comparando directamente amlodipina (N = 1730) en dosis de hasta 10 mg contra placebo (N = 1250), la discontinuación de amlodipina debida a reacciones adversas fue requerida en sólo alrededor del 1,5% de los pacientes y no fue significativamente diferente de la del placebo (alrededor del 1%). Los efectos colaterales más comúnmente reportados que con placebo son mareos y edema. La incidencia (%) de los efectos colaterales que ocurrieron de un modo relacionado con la dosis son los siguientes:

EVENTO ADVERSO	AMLODIPINA			
	2,5 mg N = 275	5,0 mg N = 296	10,0 mg N = 268	Placebo N = 520
Edema	1,8	3,0	10,8	0,6
Mareos	1,1	3,4	3,4	1,5
Rubor	0,7	1,4	2,6	0,0
Palpitaciones	0,7	1,4	4,5	0,6

Otras reacciones adversas que no estuvieron claramente relacionadas con la dosis pero que fueron informadas con una incidencia mayor al 1,0% en ensayos clínicos controlados contra placebo incluyen las siguientes:

	Amlodipina (%) (N = 1730)	PLACEBO (N = 1250)
Fatiga	4,5	2,8
Náuseas	2,9	1,9
Dolor abdominal	1,6	0,3

  
Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal





Somnolencia	1,4	0,6
-------------	-----	-----

Edema, rubor, palpitations y somnolencia aparecen más comúnmente en mujeres que en hombres.

Los siguientes episodios ocurrieron en  $\leq 1\%$  pero  $\geq 0,1\%$  de los pacientes tratados con amlodipina en ensayos clínicos controlados o bajo condiciones de ensayos abiertos o tras la comercialización donde una relación causal es incierta; ellos están enumerados para alertar al médico sobre una posible relación:

**Cardiovascular:** arritmia (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación auricular), bradicardia, dolor de pecho, isquemia periférica, síncope, taquicardia, vasculitis.

**Sistema Nervioso Periférico y Central:** hipoestesia, neuropatía periférica, parestesia, temblor, vértigo.

**Gastrointestinal:** anorexia, constipación, disfagia, diarrea, flatulencia, pancreatitis, vómitos, hiperplasia gingival.

**General:** reacción alérgica, astenia, \*\*dolor de espalda, soflemas, malestar, dolor, rigidez, aumento de peso, disminución de peso.

**Sistema musculoesquelético:** artralgia, artrosis, calambres musculares, \*\*mialgia.

**Psiquiátrico:** disfunción sexual (masculina\*\* y femenina), insomnio, nerviosismo, depresión, sueño anormal, ansiedad, despersonalización.

**Sistema respiratorio:** disnea, \*\*epistaxis.

**Piel/Apéndices:** angioedema, eritema multiforme, prurito, \*\*rash, \*\*rash eritematoso, rash maculopapular.

**Sentidos Especiales:** visión anormal, conjuntivitis, diplopía, dolor ocular, tinnitus.

**Sistema Urinario:** frecuencia urinaria, trastorno urinario, nocturia.

**Sistema Nervioso Autónomo:** boca seca, aumento de sudoración.

**Metabólico y Nutricional:** hiperglucemia, sed.

**Hemopoyética:** leucopenia, púrpura, trombocitopenia.

\*\* Estos episodios ocurrieron en menos del 1% en ensayos controlados contra placebo, pero la incidencia de estos efectos colaterales fue entre el 1% y 2% en todos los estudios de dosis múltiples.

El tratamiento con amlodipina no ha sido asociado con cambios clínicamente significativos en tests de rutina de laboratorio. No se notaron cambios clínicamente relevantes en el potasio sérico, glucosa sérica, triglicéridos totales, colesterol total, colesterol HDL, ácido úrico, nitrógeno ureico plasmático o creatinina.

#### Atorvastatina



Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



En la base de datos del estudio clínico de atorvastatina controlado con placebo de 16.066 pacientes (8755 de atorvastatina contra 7311 de placebo; con rango de edad de 10 a 93 años; 39% mujeres, 91% caucásicos, 3% negros, 2% asiáticos y 4% otros) con una duración promedio de tratamiento de 53 semanas, el 9,7% de los pacientes que recibieron atorvastatina y el 9,5% de los pacientes que recibieron placebo interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas independientemente de la causalidad. Las cinco reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con atorvastatina que derivaron en la interrupción del tratamiento y que se produjeron con una tasa mayor que con el placebo fueron: mialgia (0,7%), diarrea (0,5%), náuseas (0,4%), aumento de la alanina aminotransferasa (0,4%) y aumento de enzimas hepáticas (0,4%).

Las reacciones adversas que se reportaron con mayor frecuencia (incidencia  $\geq 2\%$  y mayor que con el placebo) independientemente de la causalidad, en pacientes tratados con atorvastatina en ensayos controlados con placebo (n=8755) fueron: nasofaringitis (8,3%), artralgia (6,9%), diarrea (6,8%), dolor en las extremidades (6,0%) e infección de las vías urinarias (5,7%).

En la Tabla 2 se resume la frecuencia de las reacciones adversas clínicas, independientemente de la causalidad, que se reportaron en  $\geq 2\%$  y con una tasa mayor que con el placebo en los pacientes tratados con atorvastatina (n=8755), de diecisiete ensayos controlados con placebo.

**Tabla 2. Reacciones adversas clínicas que se produjeron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con cualquier dosis de atorvastatina y con una incidencia mayor que la del placebo independientemente de la causalidad (% de pacientes).**

Reacción adversa*	Cualquier dosis N= 8755	10 mg N= 3908	20 mg N=188	40 mg N=604	80 mg N=4055	Placebo N=7311
Nasofaringitis	8,3	12,9	5,3	7,0	4,2	8,2
Artralgia	6,9	8,9	11,7	10,6	4,3	6,5
Diarrea	6,8	7,3	6,4	14,1	5,2	6,3
Dolor en extremidades	6,0	8,5	3,7	9,3	3,1	5,9
Infección de las vías urinarias	5,7	6,9	6,4	8,0	4,1	5,6
Dispepsia	4,7	5,9	3,2	6,0	3,3	4,3
Náuseas	4,0	3,7	3,7	7,1	3,8	3,5
Dolor musculoesquelético	3,8	5,2	3,2	5,1	2,3	3,6
Espasmos musculares	3,6	4,6	4,8	5,1	2,4	3,0
Mialgia	3,5	3,6	5,9	8,4	2,7	3,1
Insomnio	3,0	2,8	1,1	5,3	2,8	2,9
Dolor faringolaríngeo	2,3	3,9	1,6	2,8	0,7	2,1

  
Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal



\* Reacción adversa  $\geq$  2% en cualquier dosis mayor que el placebo

Otras reacciones adversas reportadas en estudios controlados con placebo incluyen:

*Cuerpo en General:* fiebre, malestar. *Sistema Digestivo:* molestias abdominales eructos, flatulencia, hepatitis, colestasis. *Sistema musculoesquelético:* dolor musculoesquelético, fatiga muscular, dolor de cuello, inflamación de articulaciones; *Alteraciones Nutricionales y Metabólicas:* aumento de las transaminasas, resultados anormales en pruebas de la función hepática, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la creatina fosfoquinasa, hiperglucemia; *Sistema Nervioso:* pesadillas; *Sistema Respiratorio:* epistaxis; *Piel y apéndices:* urticaria; *Sentidos especiales:* visión borrosa, acúfenos; *Aparato genitourinario:* leucocitos en orina positivo.

#### *Estudio de Nuevos Objetivos de Tratamiento (TNT)*

En el estudio TNT que incluyó 10.001 sujetos (rango de edad de 29-78 años, 19% mujeres; 94,1% caucásicos, 2,9% negros, 1,0% asiáticos, 2,0% otros) con CHD clínicamente evidente, tratados con atorvastatina 10 mg por día (n=5006) o Atorvastatina 80 mg por día (n=4995), se observaron un número mayor de reacciones adversas serias e interrupciones debido a las reacciones adversas que se incrementan con la dosis. Se produjeron elevaciones persistentes de las transaminasas ( $\geq$  3 x el doble de ULN en un lapso de 4-10 días) en 62 (1,3%) individuos con atorvastatina de 80 mg y en nueve (0,2%) individuos con atorvastatina de 10 mg. En general, las elevaciones de CK ( $\geq$  10 x ULN) fueron bajas; no obstante, éstas fueron elevadas en el grupo de tratamiento con atorvastatina de dosis más alta (13; 0,3%) en comparación con el grupo tratado en dosis más bajas de atorvastatina (6; 0,1%).

#### *Prevención de Accidente Cerebrovascular por Reducción Agresiva de los Niveles de Colesterol (SPARCL)*

El estudio SPARCL incluyó 4.731 sujetos (rango de edad de 21-92 años, 40% mujeres, 93,3% caucásicos, 3,0% negros, 0,6% asiáticos, 3,1% otros) los cuales no presentaban CHD clínicamente evidente pero que habían sufrido un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio (TIA) dentro de los 6 meses anteriores al tratamiento con atorvastatina 80 mg (n=2365) o con placebo (n=2366) durante una mediana de seguimiento de 4,9 años, hubo una mayor incidencia de elevaciones persistentes de las transaminasas hepáticas ( $\geq$  3 x el doble de ULN en un lapso de 4-10 días) en el grupo tratado con atorvastatina (0,9%) en comparación con el grupo tratado con placebo (0,1%). Las elevaciones de CK ( $>$ 10 x ULN) fueron poco frecuentes, aunque fueron más altas en el grupo tratado con atorvastatina (0,1%) en comparación con el tratado con placebo (0,0%). Se reportó diabetes como una reacción adversa en 144 sujetos (6,1%) en el grupo tratado con

  
Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

atorvastatina y en 89 sujetos (3,8%) en el grupo tratado con placebo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En un estudio post-hoc, atorvastatina 80 mg redujo la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico (218/2365, 9,2% contra 274/2366, 11,6%) y aumentó la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico (55/2365; 2,3% contra 33/2366; 1,4%) en comparación con el placebo. La incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico fatal fue similar entre los grupos (17, atorvastatina contra 18, placebo). La incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico no fatal fue significativamente mayor en el grupo tratado con atorvastatina (38 accidentes cerebrovasculares hemorrágicos no fatales) en comparación con el grupo tratado con placebo (16 accidentes cerebrovasculares hemorrágicos no fatales). Los sujetos que ingresaron al estudio y que presentaban accidente cerebrovascular hemorrágico parecían correr un mayor riesgo de padecer un accidente cerebrovascular hemorrágico [7 (16%) atorvastatina vs 2 (4,0%) placebo].

No se observó ninguna diferencia significativa entre los grupos de tratamiento con respecto todas las causas de mortalidad: 216 (9,1%) en el grupo tratado con atorvastatina 80 mg/día frente a 211 (8,9%) en el grupo tratado con placebo. La proporción de sujetos que murieron por causas cardiovasculares fue numéricamente menor en el grupo de atorvastatina 80 mg (3,3%) que en el grupo del placebo (4,1%). La proporción de sujetos que murieron por causas no cardiovasculares fue numéricamente mayor en el grupo de atorvastatina 80 mg (5,0%) que en el grupo del placebo (4,0%).

#### **Pacientes Pediátricos**

En un estudio controlado de 26 semanas en varones y mujeres postmenarca (n = 140), la seguridad y el perfil de tolerancia de atorvastatina 10 a 20 mg diarios fueron generalmente similares a los del placebo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Uso pediátrico*).

#### **Experiencia Post-Comercialización**

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en etapa posterior a la aprobación de amlodipina y atorvastatina. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal ante la exposición al fármaco.

#### **Amlodipina**

Los siguientes eventos han sido informados tras la comercialización en forma infrecuente, donde una relación causal es incierta: ginecomastia. En la experiencia post-comercialización, han sido



Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal





informadas ictericia y elevaciones de enzimas hepáticas (principalmente consistente con colestasis o hepatitis) con el uso de amlodipina, en algunos casos lo suficientemente severas como para requerir hospitalización.

Los informes posteriores a la comercialización también revelaron una posible asociación entre el trastorno extrapiramidal y la amlodipina.

Amlodipina ha sido usada con seguridad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva bien compensada, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus y perfiles lipídicos anormales.

#### **Atorvastatina**

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con atorvastatina informados desde la introducción al mercado que no están enumerados anteriormente, independientemente de la evaluación de causalidad, incluyen los siguientes: anafilaxia, edema angioneurótico, rash bullosos (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens - Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica), rhabdomiólisis, miositis, fatiga, ruptura de tendones, insuficiencia hepática fatal y no fatal, mareos, depresión, neuropatía periférica y pancreatitis.

Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante inmunológicamente mediada, miopatía asociada con el uso de estatinas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se han notificado casos raros de deterioro cognitivo luego de la post-comercialización (por ejemplo, pérdida de memoria, falta de memoria, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Estos problemas cognitivos se han reportado para todas las estatinas. Los reportes son generalmente no serios, y reversibles tras la interrupción de estatina, con tiempos variables a inicio de los síntomas (de 1 día a años) y resolución de los síntomas (promedio de 3 semanas).

#### **SOBREDOSIS**

No hay información de sobredosis con AMLOC PLUS en humanos.

#### **Amlodipina**

La sobredosis podría causar vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente taquicardia refleja. En humanos, la experiencia con sobredosis intencional de amlodipina es limitada.

Dosis orales únicas de maleato de amlodipina equivalentes a 40 mg de amlodipina/kg y 100 mg de amlodipina/kg en ratones y ratas, respectivamente, causaron muertes. Dosis orales únicas de

  
Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

maleato de amlodipina equivalentes a 4 mg o más de amlodipina/kg en perros (11 veces o más la dosis clínica máxima recomendada sobre una base de mg/m<sup>2</sup>) causaron una marcada vasodilatación periférica e hipotensión.

Si ocurriera una sobredosis con amlodipina, iniciar un monitoreo respiratorio y cardíaco activo. Realizar mediciones frecuentes de la presión arterial. Si ocurriera hipotensión, iniciar un apoyo cardiovascular incluyendo elevación de las extremidades y la administración juiciosa de líquidos. Si la hipotensión permanece sin respuesta a estas medidas conservadoras, considerar la administración de vasopresores (tales como fenilefrina) con especial atención al volumen circulante y eliminación de orina. Dado que amlodipina está extensamente unida a las proteínas, no es probable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

### Atorvastatina

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. En caso de una sobredosis, el paciente debe ser tratado en forma sintomática, y deberán instituirse las medidas de soporte que se requieran. Debido a la extensa unión a las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis aumente significativamente el clearance de atorvastatina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas (011) 4658-7777 / 4654-6648

### CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 30° C.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento

### PRESENTACIONES

AMLOC PLUS comprimidos se presenta en envases que contienen 30 comprimidos.

Especialidad medicinal aprobada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.524

Elaborado por Pfizer GmbH Gödecke - Freiburg - Alemania

Importado por Pfizer SRL - Carlos Berg 3669 - Buenos Aires

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

  
Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



9329

Fecha de la última revisión: .../.../...

LPD: 23/Marzo/2015

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal