FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amlodipino/Atorvastatina Krka 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Amlodipino/Atorvastatina Krka 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 10 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidratada).

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 10 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidratada).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Amlodipino/Atorvastatina Krka 5 mg/10 mg son comprimidos recubiertos con película blancos, redondos, biconvexos y con bordes biselados.
Dimensiones del comprimido: aproximadamente 6 mm.

Amlodipino/Atorvastatina Krka 10 mg/10 mg son comprimidos recubiertos con película azules, redondos, biconvexos y con bordes biselados.
Dimensiones del comprimido: aproximadamente 6 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas.

Amlodipino/atorvastatina está indicado para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos, con tres factores de riesgo cardiovascular concomitantes, con niveles de colesterol normales o ligeramente elevados, sin evidencia clínica de cardiopatía coronaria, cuando el uso de amlodipino y una dosis baja de atorvastatina se considere adecuado de acuerdo con las actuales guías terapéuticas (ver sección 5.1).

Amlodipino/Atorvastatina se debe utilizar cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas sea inadecuada.

4.1. Indicaciones terapéuticas

Amlodipino/Atorvastatina Krka está indicado para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos, con tres factores de riesgo cardiovascular concomitantes, con niveles de colesterol normales o ligeramente elevados, sin evidencia clínica de cardiopatía coronaria, cuando el uso de amlodipino y una dosis baja de atorvastatina se considere adecuado de acuerdo con las actuales guías terapéuticas (ver sección 5.1). Amlodipino/Atorvastatina Krka se debe utilizar cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas sea inadecuada.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial habitual es de 5 mg/10 mg una vez al día.

Si se identificara que el paciente precisa un mayor control de la presión arterial, se puede administrar una dosis diaria de 10 mg/10 mg.

Las dosis se pueden tomar en cualquier momento del día con o sin comida.

Amlodipino/atorvastatina se puede utilizar solo o en combinación con otros antihipertensivos, pero no se debe tomar en combinación con otros bloqueantes de los canales del calcio, o con otra estatina.

Pacientes de edad avanzada:
No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática:
Amlodipino/atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal (ver sección 4.4 y 5.2).

Uso en combinación con otros medicamentos
Si se administra conjuntamente con ciclosporina, la dosis de atorvastatina no debe superar los 10 mg (ver sección 4.5).

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no debe superar los 20 mg/día (ver las secciones 4.4 y 4.5).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de amlodipino/atorvastatina no ha sido establecida en niños y adolescentes. Por tanto, no está recomendado el uso de amlodipino/atorvastatina en estas poblaciones.

Forma de administración

Amlodipino/atorvastatina se administra por vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Amlodipino/Atorvastatina Krka está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad a las dihidropiridinas*, a los principios activos amlodipino y atorvastatina o a cualquiera de los excipientes listados en sección 6.1.;
- con enfermedad hepática activa o elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

séricas que superen tres veces el valor máximo de normalidad;
- durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen las medidas anticonceptivas adecuadas (ver sección 4.6);
- en combinación con itraconazol, ketoconazol y telitromicina. (ver sección 4.5);
- con hipotensión grave;
- en shock (incluyendo shock cardiogénico);
- con obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, alto grado de estenosis aórtica);
- con insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio;
- que son tratados con antivirales de la hepatitis C como glecaprevir/pibrentasvir.

* amlodipino es una dihidropiridina bloqueante de los canales de calcio

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia cardiaca
Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardiaca. En un estudio a largo plazo controlado con placebo, de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clase III y IV de NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo del placebo (ver sección 5.1). Los bloqueantes de canales del calcio, incluyendo el amlodipino, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardica congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros acontecimientos cardiovasculares y de mortalidad.

Insuficiencia hepática
Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, posteriormente de forma periódica y en aquellos pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. En caso de elevaciones en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía quede resuelta.

En caso de un aumento persistente de la GOT o GPT 3 veces el valor máximo de normalidad, el tratamiento debe interrumpirse.

La vida media del amlodipino aumenta y los valores de AUC son mayores en pacientes con función hepática alterada; no se han establecido recomendaciones posológicas.

Debido al compuesto atorvastatina, Amlodipino/Atorvastatina Krka se debe utilizar con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol, en pacientes con insuficiencia hepática y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Efectos en el músculo esquelético
Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, atorvastatina, puede afectar al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que en raras ocasiones pueden progresar a rabdomiólisis, caracterizada por niveles elevados de creatinquinasa (CK) (más de 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que pueden desembocar en insuficiencia renal y que puede ser mortal en raras ocasiones.

No se recomienda un control regular de los niveles de CK o de otras enzimas musculares en pacientes asintomáticos tratados con una estatina. Sin embargo, se recomienda la monitorización de la CK previa al inicio del tratamiento con una estatina en pacientes con factores que predispongan la aparición de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

rabdomiólisis y en aquellos con síntomas musculares que estén siendo tratados con una estatina (ver a continuación).

Se han notificado casos excepcionales de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o tras el tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinquinasa en el suero, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas, anticuerpo anti-HMG CoA reductasa positivo y mejoría con agentes inmunosupresores.

Se han notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición *de novo* o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Este medicamento debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se determinó (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

Previamente al tratamiento

Amlodipino/Atorvastatina Krka se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiólisis. Se deben determinar los niveles de creatinquinasa (CK) antes de comenzar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:
- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol.
- En pacientes de edad avanzada (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debe valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiólisis.
- Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 4.5) y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas (ver sección 5.2).

En estas circunstancias, se debe valorar el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente.

Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatinquinasa
Los niveles de creatinquinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Durante el tratamiento
- Se debe indicar a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor muscular, calambres o debilidad muscular no justificado, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que estén recibiendo tratamiento con Amlodipino/Atorvastatina Krka, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles son significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

interrumpir.
- Si los síntomas musculares son graves y suponen molestias diarias, se debe considerar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK sean ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de Amlodipino/Atorvastatina Krka a la dosis más baja y bajo estrecha vigilancia del paciente.
- Se debe interrumpir el tratamiento con Amlodipino/Atorvastatina Krka, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rabdomiólisis.

Amlodipino no afecta los parámetros de laboratorio.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos
Como con otros medicamentos de la clase de las estatinas, el riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando Amlodipino/Atorvastatina Krka se administra concomitantemente con ciertos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de atorvastatina como: inhibidores potentes del CYP3A4 o proteínas transportadoras (p.ej. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía, también se puede incrementar, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fíbrico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (p.ej. boceprevir, telaprevir, elbasvir / grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina, ezetimiba o, colchicina. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con Amlodipino/Atorvastatina Krka sea necesaria, se debe valorar con cuidado el beneficio-riesgo y se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes (ver sección 4.5).

Amlodipino/Atorvastatina Krka no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días tras la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de Amlodipino/Atorvastatina Krka y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis puede incrementarse con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., atorvastatina) y daptomicina (ver sección 4.5). Debe considerarse la suspensión temporal del tratamiento con amlodipino/atorvastatina en pacientes que estén tomando daptomicina, a menos que los beneficios de la administración concomitante superen los riesgos. Si no es posible evitar la administración concomitante, los niveles de creatina cinasa (CK) deben medirse entre 2 y 3 veces por semana, y se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de miopatía.

Estudio Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria cardiaca (CHD) que sufrieron un ictus reciente o un accidente isquémico transitorio (TIA), hubo una mayor incidencia de ictus hemorrágico en los pacientes que iniciaron 80 mg de atorvastatina en comparación con los que recibieron placebo. En especial, se observó un riesgo aumentado en pacientes con ictus hemorrágico o infarto lacunar anteriores a la entrada al estudio. Para los pacientes con ictus hemorrágico o infarto lacunar previos, el balance beneficio-riesgo de 80 mg de atorvastatina es incierto y se debe considerar cuidadosamente el riesgo potencial de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento (ver sección 5.1).

Enfermedad pulmonar intersticial: Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 4.8). Los signos asociados pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir.

Diabetes Mellitus
Algunas evidencias sugieren que las estatinas, como familia, aumentan la glucosa sanguínea y, en algunos pacientes con alto riesgo de futura diabetes, pueden producir un nivel de hiperglucemia que necesite un tratamiento apropiado de la diabetes. Sin embargo, este riesgo, se ve compensado por la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por lo tanto no debe ser una razón de interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC> 30kg/m^2, triglicéridos elevados, hipertensión) deben ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

Amlodipino/Atorvastatina Krka contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis, esto es, esencialmente, "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

<u>Interacciones relacionadas con la combinación de medicamentos</u>
Los datos de un estudio de interacción utilizando 10 mg de amlodipino y 80 mg de atorvastatina en voluntarios sanos indican que la farmacocinética de amlodipino no resulta afectada cuando se administran estos dos medicamentos conjuntamente. No se observaron efectos de amlodipino sobre la Cmax de atorvastatina, pero el AUC de atorvastatina aumentó en un 18% ($IC_{90\%}$ [109-127%]) en presencia de amlodipino.

No se han realizado estudios de interacción de las combinaciones a dosis fija de amlodipino/atorvastatina con otros medicamentos, aunque se han llevado a cabo estudios de interacción con los componentes individuales, amlodipino y atorvastatina, que se describen a continuación:

<u>Interacciones relacionadas con amlodipino</u>

Combinaciones desaconsejables

<u>Dantroleno (perfusión):</u> en animales, se ha observado fibrilación ventricular mortales y colapso cardiovascular asociado con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
Por extrapolación, se debe evitar la combinación de amlodipino y dantroleno (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Combinaciones que requieren precaución

Baclofeno: aumento del efecto antihipertensivo. Se debe monitorizar la presión arterial y si fuera necesario ajustar la dosis del antihipertensivo.

Inhibidores del CYP3A4: el uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino dando como resultado un aumento del riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en las personas de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Inductores del CYP3A4: tras la administración conjunta de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe controlar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, particularmente con inductores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, hypericum perforatum).

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

Efecto de amlodipino sobre otros medicamentos

Los efectos hipotensores de amlodipino se añaden a los efectos hipotensores de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Tacrolimus: Existe el riesgo de que las concentraciones sanguíneas de tacrolimus aumenten cuando se administra conjuntamente con amlodipino, si bien el mecanismo farmacocinético de dicha interacción no se conoce en su totalidad. Cuando se administre amlodipino a un paciente en tratamiento con tacrolimus, es necesario comprobar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y ajustar su dosis cuando sea pertinente para evitar su toxicidad.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR, por sus siglas en inglés): Los inhibidores de mTOR como, por ejemplo, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. El amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

En estudios de interacción clínica, el amlodipino no afectó a la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina.

Combinaciones que deben tenerse en cuenta

Bloqueantes alfa-1 en urología (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina): aumento del efecto hipotensor. Riesgo de hipotensión ortostática severa.

Amifostina: aumento del efecto hipotensor por la adición de efectos adversos.

Antidepresivos imipramínicos, neurolépticos: Efecto antihipertensivo y aumento del riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Beta-bloqueantes en insuficiencia cardiaca (bisoprolol, carvedilol, metoprolol): riesgo de hipotensión e insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca latente o incontrolada (el efecto inotrópico negativo *in vitro* de las dihidropiridinas, que varía dependiendo del producto, se puede sumar a los efectos inotrópicos negativos de los beta-bloqueantes). La existencia de un tratamiento con un beta-bloqueante puede minimizar la reacción refleja simpática que se activa en caso de una repercusión hemodinámica excesiva.

Corticosteroides, tetracosactido*:* reducción del efecto antihipertensivo (efecto de retención de agua y sodio de los corticosteroides).

Otros medicamentos antihipertensivos*:* el uso concomitante de amlodipino con otros medicamentos antihipertensivos (beta-bloqueantes, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, diuréticos, inhibidores de la ECA) puede aumentar los efectos hipotensores de amlodipino. Se debe valorar con precaución el tratamiento con trinitratos, nitratos o la necesidad de otros vasodilatadores.

Sildenafilo: una dosis única de 100 mg de sildenafilo en sujetos con hipertensión esencial no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de amlodipino. Cuando amlodipino y sildenafilo se utilizaron en combinación, cada uno ejerció independientemente su propio efecto hipotensor.

Ciclosporina: no se han realizado estudios de interacción medicamentosa con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, salvo en pacientes sometidos a un trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables de las concentraciones mínimas (entre el 0% y el 40% por término medio) de ciclosporina. Deberá pensarse en la posibilidad de comprobar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes sometidos a un trasplante renal que estén en tratamiento con amlodipino y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

En estudios de interacción, también se ha observado que cimetidina, atorvastatina, sales de aluminio/magnesio y digoxina no afectan la farmacocinética de amlodipino.

Efecto sobre la atorvastatina de medicamentos administrados concomitantemente

La atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) el cuál es un sustrato de los transportadores hepáticos, transportador de aniones orgánicos transportador del polipéptido 1B1 (OATP1B1) y transportador 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de la atorvastatina son sustratos de OATP1B1. La atorvastatina también se identifica como un sustrato de los transportadores de eflujo P-glicoproteína (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 5.2). La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores del CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede aumentar por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fíbrico y ezetimiba (ver secciones 4.3 y 4.4).

Inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores potentes del CYP3A4 han mostrado que dan lugar a concentraciones de atorvastatina notablemente aumentadas (ver Tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados en el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir / grazoprevir) e inhibidores

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de una dosis inicial y una dosis máxima más baja de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente (ver Tabla 1).

Los inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver Tabla 1). Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad del CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede producir una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, se debe considerar una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda un seguimiento clínico adecuado del paciente cuando se usa con inhibidores moderados del CYP3A4. Se recomienda seguimiento clínico adecuado del paciente tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores del CYP3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

Inhibidores del transportador

Los inhibidores de las proteínas transportadoras pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Ciclosporina y letemovir son inhibidores de transportadores implicados en la eliminación de atorvastatina, como OATP1B1/1B3, P-gp, y BCRP, lo que conduce a un aumento de la exposición sistémica a atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre las concentraciones de atorvastatina en el hepatocito. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia (ver Tabla 1).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver sección 4.4).

Gemfibrozilo/derivados del ácido fíbrico

El uso de fibratos en monoterapia se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fíbrico y atorvastatina. Si su administración concomitante no se puede evitar, se debe utilizar la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y se debe monitorizar adecuadamente al paciente (ver sección 4.4).

Ezetimiba

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de esos acontecimientos puede, por tanto, estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de estos pacientes.

Colestipol
Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo casos mortales) en pacientes que reciben esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de Amlodipino/Atorvastatina Krka se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico (ver sección 4.4).

Colchicina

Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se administró de forma conjunta con colchicina, por lo que debe procederse con suma cautela cuando se prescriba atorvastatina con colchicina.

Daptomicina

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., atorvastatina) y daptomicina. Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda una supervisión clínica apropiada (ver sección 4.4).

Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente. Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes tratados con digoxina.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol.

Warfarina

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con warfarina produjo una pequeña reducción de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya documentado un tiempo de protrombina estable, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Tabla 1: Efecto de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de atorvastatina

Medicamento administrado concomitantemente y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del AUC[&]	Recomendación clínica [#]
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	10 mg OD durante 7 días	8,3	La administración concomitante con medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días del 14 al 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	9,4	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, no superar los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg cada 8 h, 10 días	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg OD durante 28 días	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg OD durante 4 días	5,9	Sin recomendación específica. Amlodipino/Atorvastatina Krka contiene 10 mg de atorvastatina.
Claritromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg OD durante 8 días	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumentar a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la dosis de atorvastatina	40 mg OD durante 4 días	3,9	
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg OD durante 4 días	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg SD	3,3	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2,3	
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	1,95	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.
Letermovir 480 mg OD, 10 días	20 mg SD	3,29	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 28 días	1,74	Sin recomendación específica.
Zumo de pomelo, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD, 28 días	40 mg, SD	1,51	Tras el inicio o después de un ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la adecuada monitorización clínica de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	1,33	Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	1,00	Sin recomendación específica.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0,74**	Sin recomendación específica.
Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 17 días	10 mg OD durante 15 días	0,66	Sin recomendación específica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 días	10 mg durante 3 días	0,59	Sin recomendación específica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (administración concomitante)	40 mg SD	1,12	Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Rifampicina 600 mg OD, 5 días (dosis separadas)	40 mg SD	0,20	administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, con monitorización clínica.
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	1,35	Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40 mg SD	1,03	Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	2,3	Se recomienda una dosis de inicio inferior y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con boceprevir.

[&] Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).
[#] Ver la significación clínica en las secciones 4.4 y 4.5.
[*] Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo también produjo una reducción del AUC del 20,4% del metabolito activo ortohidroxi. Grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1,2 l al día durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de la fracción activa (atorvastatina y metabolitos).
[**] Proporción en base a una única muestra tomada de 8 a 16 h tras la administración.
OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día; TID: tres veces al día; QID = cuatro veces al día.

Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

Atorvastatina y régimen posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/Dosis (mg)	Proporción del AUC[&]	Recomendación clínica
80 mg OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	1,15	Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes que reciben digoxina.
40 mg OD durante 22 días	Anticonceptivos orales OD, 2 meses - noretindrona 1 mg - etinil estradiol 35 µg	 1,28 1,19	Sin recomendación específica.
80 mg OD durante 15 días	* Fenazona, 600 mg SD	1,03	Sin recomendación específica.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

10 mg SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	1,08	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	0,73	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	0,99	Sin recomendación específica.

[&] Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).
[*] La administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efectos indetectables sobre el aclaramiento de fenazona.
OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Amlodipino/Atorvastatina Krka está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia.

Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deben utilizar las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento (ver sección 4.3).

Embarazo
No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Raramente se han recibido notificaciones de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina de inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3).

El tratamiento de la madre con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor en la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y normalmente la interrupción del tratamiento hipolipemiante durante el embarazo debería tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria.

Por esta razón, no se debe utilizar Amlodipino/Atorvastatina Krka en mujeres embarazadas, que intentan quedarse embarazadas o sospechan que pudieran estarlo. El tratamiento con Amlodipino/Atorvastatina Krka se debe interrumpir durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada (ver sección 4.3).

En caso de descubrir el embarazo durante el tratamiento, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Amlodipino/Atorvastatina Krka.

Lactancia
Amlodipino se excreta en la leche humana. La proporción de la dosis materna recibida por el bebé se ha estimado con un rango intercuartílico de 3-7%, con un máximo de 15%. El efecto de amlodipino en los bebés es desconocido. Se desconoce si atorvastatina (y sus metabolitos) se excretan a través de la leche humana. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche (ver sección 5.3). Debido a su potencial para causar graves reacciones adversas, las mujeres que reciban Amlodipino/Atorvastatina Krka no deben amamantar a sus hijos (ver sección 4.3). Atorvastatina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Fertilidad

En estudios en animales, atorvastatina no tuvo efectos sobre la fertilidad en machos ni hembras (ver sección 5.3).

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio se han notificado cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para establecer el efecto de Amlodipino/Atorvastatina Krka sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

La influencia de la atorvastatina de Amlodipino/Atorvastatina Krka tiene un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No obstante, en base a las propiedades farmacodinámicas del componente amlodipino de Amlodipino/Atorvastatina Krka, se debe tener en cuenta la posible aparición de mareo, cefaleas, fatiga o náuseas cuando se conduce o maneja maquinaria (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad de la combinación a dosis fija de amlodipino y atorvastatina en 1092 pacientes en estudios doble ciego controlados con placebo que fueron tratados por hipertensión y dislipemia concomitantes. En los estudios clínicos con combinación a dosis fija de amlodipino y atorvastatina, no se observaron efectos adversos especiales de esta combinación. Los efectos adversos se han limitado a los ya comunicados anteriormente con amlodipino y/o atorvastatina (ver más abajo, las respectivas tablas de acontecimientos adversos).

En los estudios clínicos controlados, sólo fue necesaria la interrupción del tratamiento debida a acontecimientos adversos clínicos o anomalías de laboratorio en un 5,1% de los pacientes tratados con amlodipino y atorvastatina, en comparación al 4,0% de los pacientes tratados con placebo.

Los acontecimientos adversos siguientes se relacionan de acuerdo con la clasificación por órganos del sistema MedDRA y por frecuencias, y corresponden a amlodipino y atorvastatina de forma individual:

- Muy frecuentes (≥ 1/10)
- Frecuentes (≥1/100 y <1/10)
- Poco frecuentes (≥1/1.000 y <1/100)
- Raras (≥1/10.000 y <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema MedDRA de clasificación por órganos	**Efectos Adversos**	**Frecuencia**	
		Amlodipino	**Atorvastatina**
Infecciones e	Nasofaringitis		Frecuente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

infestaciones			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia	Muy rara	-
	Trombocitopenia	Muy rara	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Muy rara	Frecuente
	Anafilaxia	-	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	-	Poco frecuente
	Hiperglucemia*	Muy rara	Frecuente
	Aumento de peso	Poco frecuente	Poco frecuente
	Pérdida de peso	Poco frecuente	-
	Anorexia	-	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Poco frecuente	Poco frecuente
	Cambios de humor (incluyendo ansiedad)	Poco frecuente	-
	Pesadillas	-	Poco frecuente
	Depresión	Poco frecuente	No conocido
	Confusión	Rara	-
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Frecuente	-
	Mareo	Frecuente	Poco frecuente
	Cefalea (especialmente al inicio del tratamiento)	Frecuente	Frecuente
	Temblor	Poco frecuente	-
	Hipoestesia, parestesia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Síncope	Poco frecuente	
	Hipertonía	Muy rara	-
	Neuropatía periférica	Muy rara	Rara
	Amnesia	-	Poco frecuente
	Disgeusia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Síndrome extrapiramidal	No conocida	
	Miastenia grave	-	No conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa	-	Frecuente
	Trastornos visuales (incluyendo diplopía)	Frecuente	Rara
	Miastenia ocular	-	No conocida
Trastornos del	Tinnitus	Poco frecuente	Poco frecuente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

oído y del laberinto	Pérdida de audición	-	Muy rara
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Frecuente	-
	Angina de pecho	Rara	-
	Infarto de miocardio	Muy rara	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Poco frecuente	-
Trastornos vasculares	Rubefacción	Frecuente	-
	Hipotensión	Poco frecuente	-
	Vasculitis	Muy rara	-
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastínicos	Dolor faringolaringeo	-	Frecuente
	Epistaxis	-	Frecuente
	Disnea	Frecuente	-
	Rinitis	Poco frecuente	-
	Tos	Poco frecuente	-
	Enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo	-	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Hiperplasia gingival	Muy rara	-
	Náusea	Frecuente	Frecuente
	Dolor abdominal superior e inferior	Frecuente	Poco frecuente
	Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dispepsia	Frecuente	Frecuente
	Cambio del hábito intestinal (incluyendo diarrea y estreñimiento)	Frecuente	-
	Sequedad de boca	Poco frecuente	-
	Disgeusia	Poco frecuente	-
	Diarrea, estreñimiento,	-	Frecuente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	flatulencia		
	Gastritis	Muy rara	-
	Pancreatitis	Muy rara	Poco frecuente
	Eructos	-	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Muy rara	Poco frecuente
	Colestasis	-	Rara
	Insuficiencia hepática	-	Muy rara
	Ictericia	Muy rara	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis ampollosa incluyendo eritema multiforme	Muy rara	Rara
	Edema de Quincke	Muy rara	-
	Eritema multiforme	Muy rara	-
	Alopecia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Púrpura	Poco frecuente	-
	Cambio de color de la piel	Poco frecuente	-
	Prurito	Poco frecuente	Poco frecuente
	Erupción	Poco frecuente	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	-
	Exantema	Poco frecuente	-
	Urticaria	Poco frecuente	Poco frecuente
	Edema angioneurótico	Muy rara	Rara
	Dermatitis exfoliativa	Muy rara	-
	Fotosensibilidad	Muy rara	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara	Rara
	Necrólisis tóxica epidérmica	No conocida	Rara
	Reacción liquenoide al fármaco	-	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Hinchazón articular (incluyendo hinchazón de tobillo)	Frecuente	Frecuente
	Artralgia, mialgia (ver sección 4.4)	Poco frecuente	Frecuente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Calambres musculares, espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
	Dolor de espalda	Poco frecuente	Frecuente
	Dolor de cuello	-	Poco frecuente
	Dolor en las extremidades	-	Frecuente
	Fatiga muscular	-	Poco frecuente
	Miositis (ver sección 4.4)	-	Rara
	Rabdomiólisis, rotura muscular, miopatía (ver sección 4.4)	-	Rara
	Tendinopatía, en casos raros rotura de tendón	-	Rara
	miopatía mediada inmune necrotizante (ver sección 4.4)	-	No conocida
	Síndrome de enfermedad similar al lupus		Muy rara
Trastornos renales y urinarios	Trastorno de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria	Poco frecuente	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Ginecomastia	Poco frecuente	Muy rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema	Muy Frecuente	Poco frecuente
	Edema periférico	-	Poco frecuente
	Fatiga	Frecuente	Poco frecuente
	Dolor torácico	Poco frecuente	Poco frecuente
	Astenia	Frecuente	Poco frecuente
	Dolor	Poco frecuente	-
	Malestar	Poco frecuente	Poco frecuente
	Pirexia	-	Poco frecuente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Exploraciones complementarias	Aumento de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa (la mayoría concordantes con colestasis)	Muy rara	Frecuente
	Niveles elevados de CK en sangre (ver sección 4.4)	-	Frecuente
	Test de glóbulos blancos en orina positivo	-	Poco frecuente

* Se ha notificado diabetes mellitus con algunas estatinas: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa en sangre en ayunas = 5,6 mmol/L, IMC>30kg/m^2, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

No se dispone de información acerca de sobredosis con la combinación a dosis fija de amlodipino/atorvastatina en seres humanos.

Amlodipino

La experiencia de sobredosis intencionada en humanos con amlodipino es limitada. Una sobredosis masiva podría producir una excesiva vasodilatación periférica y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha informado de hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada que puede llegar incluso al shock con resultado de muerte. Cualquier hipotensión debida a sobredosis de amlodipino requiere una monitorización en una unidad de cuidados intensivos cardiológica. El tratamiento con vasoconstrictores puede ayudar a restaurar el tono de la musculatura vascular y la presión arterial. Como amlodipino se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, es poco probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Atorvastatina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. Si se produce una sobredosis, se debe tratar al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Se deben realizar pruebas de función hepática y monitorizar los niveles séricos de CK. Debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas no se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa el aclaramiento de atorvastatina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos; inhibidores de la HMG CoA reductasa, otras combinaciones, código ATC: C10BX03

Amlodipino/atorvastatina tiene un mecanismo de acción dual; la acción de la dihidropiridina antagonista del calcio (antagonista de los iones calcio o bloqueante de los canales lentos), amlodipino, y del inhibidor de la HMG-CoA reductasa, atorvastatina. El componente amlodipino de amlodipino/atorvastatina inhibe la entrada de los iones calcio a través de la membrana al músculo liso vascular y al músculo cardíaco. El componente atorvastatina de amlodipino/atorvastatina es un inhibidor selectivo, competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroles, incluyendo el colesterol.

No se ha observado modificación del efecto de amlodipino sobre la presión arterial sistólica con la combinación a dosis fija de amlodipino/atorvastatina en comparación con amlodipino solo.

De la misma manera, no se ha observado modificación del efecto de atorvastatina sobre el colesterol- LDL con la combinación amlodipino/atorvastatina en comparación con atorvastatina sola.

El estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) es un estudio aleatorizado de diseño factorial 2x2 que comparaba el efecto de dos regímenes antihipertensivos en un total de 19.257 pacientes (brazo de terapia antihipertensiva – ASCOT_BPLA), así como el efecto de añadir 10 mg de atorvastatina en comparación con placebo en 10.305 pacientes (brazo de terapia hipolipemiante – ASCOT_LLA) sobre los acontecimientos coronarios fatales y no fatales.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (ASCOT-LLA) se evaluó el efecto de atorvastatina sobre los acontecimientos coronarios fatales y no fatales en 10.305 pacientes hipertensos con edades comprendidas entre 40 y 79 años, que no habían sufrido ningún infarto de miocardio previo ni estaban siendo tratados debido a una angina de pecho y con niveles de C-total ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Todos los pacientes presentaban al menos 3 de entre los siguientes factores de riesgo cardiovascular predefinidos; varón, edad (≥55 años), tabaquismo, diabetes, antecedentes de cardiopatía coronaria prematura (CC) en un familiar de primer grado, índice de colesterol total (CT): Colesterol-HDL ≥ 6, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, acontecimiento cerebrovascular previo, anormalidad específica en el ECG, proteinuria/albuminuria.

Los pacientes fueron tratados con regímenes antihipertensivos que tenían como tratamiento de base amlodipino (5-10 mg) o atenolol (50-100 mg). Con el fin de alcanzar el objetivo de tensión arterial (BP) (<140/90 mm Hg en pacientes no diabéticos, <130/80 mm Hg en pacientes diabéticos), se podía añadir perindopril (4-8 mg) al grupo de amlodipino y bendroflumetiazida potásico (1,25-2,5 mg) al grupo de atenolol. La tercera línea de terapia era doxazosina NEO (4-8 mg) en ambos brazos. Había 5.168 pacientes en el grupo de atorvastatina (2584 pacientes tratados con amlodipino y 2.584 pacientes tratados con atenolol) y 5.137 en el grupo de placebo (2.554 pacientes recibieron amlodipino y 2.583 pacientes recibieron atenolol).

La combinación de amlodipino y atorvastatina produjo una reducción significativa del riesgo en la variable principal compuesta de cardiopatía coronaria (CHD) fatal e infarto de miocardio (MI) no fatal en un:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- 53% (intervalo de confianza del 95% del 31% al 68%, p<0,0001) en comparación con amlodipino + placebo,
- 39% (intervalo de confianza del 95% del 8% al 59%, p<0,016) en comparación con atenolol + atorvastatina.

La presión arterial se redujo de forma significativa con ambos regímenes y significativamente más con el régimen basado en amlodipino más atorvastatina que en el régimen basado en atenolol más atorvastatina (-26,5/-15,6 mm Hg versus -24,7/-13,6 mm Hg respectivamente). Los valores de la p para las diferencias entre los dos grupos fueron de 0,0036 (para la presión arterial sistólica) y <0,0001 (para la presión arterial diastólica).

Estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial):
Se realizó un estudio doble-ciego aleatorizado llamado ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) para comparar los efectos de amlodipino o lisinopril frente a clortalidona como tratamientos de primera línea en pacientes con hipertensión de leve a moderada.

Un total de 33 357 pacientes hipertensos de 55 o más años que aleatorizaron y siguieron durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo coronario adicional, incluyendo: infarto de miocardio o ictus previos (>6 meses antes de la entrada) u otra enfermedad cardiovascular aterosclerótica documentada (en total un 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), colesterol-HDL <35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), tabaquismo en ese momento (21,9%).

La variable principal de eficacia fue una variable compuesta por enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. Un 11,3% de los pacientes del grupo de amlodipino alcanzaron la variable primaria frente a un 11,5% en el grupo de clortalidona (RR 0,98 95% CI [0,90-1,07] p=0,65).

Entre las variables secundarias:
- La mortalidad por todas las causas fue de 17,3% en el grupo de clortalidona y de 16,8% en el grupo de amlodipino (amlodipino versus clortalidona RR 0,96 95% CI [0,89- 1,02] p=0,20)
- La incidencia de insuficiencia cardiaca (componente de una variable cardiovascular combinada compuesta) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino en comparación con el grupo de clortalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38 95% CI [1,25-1,52] p<0,001).

El estudio no mostró superioridad de ninguno de los medicamentos respecto a la variable primaria, un análisis de los resultados realizado a posteriori ha mostrado que amlodipino reduce la variable primaria combinada de enfermedad coronaria mortal e infarto de miocardio no mortal y la variable secundaria de mortalidad por cualquier causa hasta unos niveles similares a clortalidona.

En el estudio Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), se evaluó el efecto de 80 mg de atorvastatina al día o placebo sobre el ictus, en 4.731 pacientes que habían sufrido un ictus o un accidente isquémico transitorio (TIA) en los 6 meses anteriores y que no presentaban antecedentes de cardiopatía coronaria (CHD). Un 60% de los pacientes fueron varones, entre 21-92 años de edad (la edad media era 63 años), y tenían unos niveles basales medios de LDL de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). El colesterol-LDL medio fue de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) durante el tratamiento con atorvastatina y de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) durante el tratamiento con placebo. El seguimiento medio fue de 4,9 años.

Ochenta miligramos de atorvastatina redujeron el riesgo de la variable principal de ictus mortal o no mortal en un 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p=0,05 ó 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 tras el ajuste con los factores basales) en comparación con placebo. La mortalidad por todas las causas fue 9,1% (216/2365) con atorvastatina frente al 8,9% (211/2366) con placebo.

En los análisis post-hoc, 80 mg de atorvastatina redujo la incidencia de ictus isquémico (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, p=0,01) y aumentó la incidencia de ictus hemorrágico (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, p=0,02) comparado con placebo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- El riesgo de ictus hemorrágico se incrementó en los pacientes que entraron en el estudio con un ictus hemorrágico previo (7/45 con atorvastatina frente a 2/48 con placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), y el riesgo de ictus isquémico fue similar entre ambos grupos (3/45 con atorvastatina frente a 2/48 con placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

- El riesgo de ictus hemorrágico se incrementó en los pacientes que entraron en el estudio con un infarto lacunar previo (20/708 con atorvastatina frente a 4/701 con placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71- 14,61), pero el riesgo de ictus isquémico también se redujo en estos pacientes (79/708 con atorvastatina frente a 102/701 con placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Es posible que el riesgo neto de ictus se incremente en los pacientes con un infarto lacunar previo que reciben 80 mg/día de atorvastatina.

La mortalidad por todas las causas fue del 15,6% (7/45) con atorvastatina frente al 10,4% (5/48) en el subgrupo de pacientes con un ictus hemorrágico previo. La mortalidad por todas las causas fue del 10,9% (77/708) con atorvastatina frente al 9,1% (64/701) con placebo en el subgrupo de pacientes con infarto lacunar previo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Datos de la combinación a dosis fija de amlodipino y atorvastatina

Tras la administración oral, se observaron dos claros picos máximos en las concentraciones plasmáticas. El primero dentro de las 1-2 horas después de la administración es atribuible a atorvastatina, el segundo entre las 6-12 horas posteriores a la administración es atribuible a amlodipino. La velocidad y grado de absorción (biodisponibilidad) de amlodipino y atorvastatina desde la combinación a dosis fija de amlodipino y atorvastatina no es significativamente diferente de la biodisponibilidad de amlodipino y atorvastatina cuando se administran conjuntamente comprimidos de amlodipino y atorvastatina.

La biodisponibilidad de amlodipino desde la combinación a dosis fija de amlodipino y atorvastatina no se vio afectada por los alimentos. Aunque la comida reduce la velocidad y grado de absorción de atorvastatina desde la combinación a dosis fija de amlodipino y atorvastatina en aproximadamente un 32% y un 11%, respectivamente, evaluados por la Cmax y el AUC, se han observado reducciones similares de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina por la ingesta de alimentos, sin reducción del efecto sobre el colesterol-LDL (ver a continuación).

Datos de amlodipino

Absorción: tras la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, la absorción produce concentraciones máximas plasmáticas entre las 6-12 horas posteriores a la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/Kg. La biodisponibilidad de amlodipino no se modifica con la ingesta de alimentos.

Distribución: los estudios in vitro con amlodipino han mostrado que aproximadamente un 97,5% del fármaco circulante está ligado a proteínas plasmáticas en pacientes hipertensos.

Biotransformación: amlodipino se metaboliza ampliamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

Eliminación: la eliminación de amlodipino del plasma es bifásica con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente unas 30-50 horas. Los niveles plasmáticos en estado estacionario se alcanzan a los 7-8 días de la administración continuada. El 10% del amlodipino original y un 60% de los metabolitos de amlodipino se excretan en orina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Datos de atorvastatina

Absorción: atorvastatina se absorbe rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina (compuesto original) es de aproximadamente un 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente un 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a un aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o a un efecto de primer paso hepático. Aunque los alimentos reducen la velocidad y grado de absorción del fármaco en aproximadamente un 25% y 9% respectivamente, evaluados por la Cmax y AUC, la reducción del colesterol-LDL es similar cuando atorvastatina se toma con o sin alimentos. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son más bajas (aproximadamente un 30% de la Cmax y AUC) tras la administración por la noche en comparación con la administración por la mañana. No obstante, la reducción del colesterol-LDL es la misma independientemente del momento del día de la administración.

Distribución: el volumen medio de distribución de atorvastatina es de aproximadamente 381 litros. Atorvastatina se une a las proteínas plasmáticas en un 95% o más.

Biotransformación: atorvastatina se metaboliza ampliamente a sus derivados orto- y parahidroxilados y a distintos productos de la beta-oxidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a los metabolitos activos.

Eliminación: atorvastatina y sus metabolitos se eliminan principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, el fármaco no parece experimentar una significativa recirculación enterohepática. La semivida de eliminación plasmática media de atorvastatina en humanos es de aproximadamente 14 horas, pero la semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Tras la administración oral, menos de un 2% de la dosis de atorvastatina se recupera en orina.

La atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de la atorvastatina son sustratos de OATP1B1. La atorvastatina también se identifica como un sustrato de los transportadores de eflujo, P-glicoproteína (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.

Datos de amlodipino y atorvastatina en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: el tiempo en alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en jóvenes y ancianos. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir, lo que origina incrementos del AUC y semivida de eliminación. Los incrementos del AUC y de la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son mayores (aproximadamente un 40% para la Cmax y un 30% para el AUC) en los pacientes de edad avanzada sanos (edad = 65 años) que en los adultos jóvenes. Los datos clínicos sugieren un mayor grado de reducción de LDL con cualquier dosis de atorvastatina en poblaciones de pacientes de edad avanzada en comparación con poblaciones de adultos jóvenes (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sexo: las concentraciones de atorvastatina en mujeres difieren de las de los hombres (aproximadamente la Cmax es un 20% mayor y el AUC un 10% inferior). Estas diferencias no fueron clínicamente significativas, ni produjeron diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos entre hombres y mujeres.

Insuficiencia renal: la insuficiencia renal no afectó de forma significativa la farmacocinética de amlodipino. Amlodipino no es dializable. Por tanto, los pacientes con insuficiencia renal pueden recibir las dosis habituales iniciales de amlodipino.

En los estudios con atorvastatina, la enfermedad renal no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas o sobre la reducción de colesterol-LDL de atorvastatina por lo que, no es necesario un ajuste de la dosis de atorvastatina en pacientes con disfunción renal.

Insuficiencia hepática: los pacientes con insuficiencia hepática tienen reducido el aclaramiento de amlodipino lo que conlleva un aumento del AUC de aproximadamente un 40-60%. La respuesta terapéutica a atorvastatina no resulta afectada en pacientes con disfunción hepática de moderada a grave, pero la exposición al fármaco aumenta notablemente. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces la Cmax y aproximadamente 11 veces el AUC) en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica (Childs-Pugh B).

Polimorfismo SLOC1B1: La absorción hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyendo atorvastatina, implica al transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo SLOC1B1 existe el riesgo de un aumento en la exposición a atorvastatina, que puede producir un incremento del riesgo de padecer (ver sección 4.4). El polimorfismo en el gen que codifica el OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC) está asociado con una exposición a atorvastatina 2,4- veces superior (AUC) que en individuos sin esta variante genotípica (c.521TT). También es posible una absorción genéticamente alterada de atorvastatina en estos pacientes. Se desconocen las posibles consecuencias sobre la eficacia.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha realizado estudios preclínicos con el medicamento de combinación a dosis fija de amlodipino y atorvastatina. Los datos preclínicos de amlodipino no revelaron un riesgo especial para humanos en base a los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis múltiples, genotoxicidad o potencial carcinogénico. En los estudios de toxicología sobre la reproducción con amlodipino, se observó en ratas un aumento de la duración del parto y una mayor mortalidad perinatal.

Atorvastatina no fue genotóxica (in vitro e in vivo), ni carcinogénica en ratas. En un estudio de 2 años de duración en ratones, la incidencia de adenoma hepatocelular en los machos y de carcinomas hepatocelular en las hembras aumentó con la dosis máxima utilizada, en los que la exposición sistémica fue de 6 a 11 veces mayor que la dosis máxima en humanos en base al $AUC_{(0-24)}$).En los estudios en animales con inhibidores de la HMG-CoA reductasa se ha evidenciado que estos pueden influir en el desarrollo del embrión o del feto. Durante la exposición de las hembras a dosis superiores a 20 mg/kg/día de atorvastatina (exposición clínica sistémica), se retrasó el desarrollo de las camadas de rata y se redujo la supervivencia post-natal. La concentración de atorvastatina y de sus metabolitos activos en la leche de rata fueron aproximadamente iguales a las concentraciones plasmáticas presentes en las hembras. Atorvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad en los machos y hembras a dosis de hasta 175 y 225 mg/kg/día, respectivamente, y no fue teratogénica.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Toxicología reproductiva
Los estudios de reproducción en ratas y ratones han mostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad
No hubo ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces * la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m^2). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipino durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad del esperma y en el número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis
Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m^2) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.
Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético como cromosómico.

*Basado en un paciente de 50 kg de peso.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:
polisorbato 80
carbonato de calcio
croscarmelosa de sodio
hidroxipropil celulosa
celulosa microcristalina
almidón pregelatinizado de maíz
estearato de magnesio
sílice coloidal anhidra

Recubrimiento para 5 mg/10mg comprimidos:
hipromelosa (6 cP)
dióxido de titanio (E171)
talco
propilenglicol (E1520)

Recubrimiento para 10 mg/10mg comprimidos:
alcohol polivinílico

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

dióxido de titanio (E171)
macrogol 3000
talco
índigo carmín (E132)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja que contiene blísteres (OPA/Al/PVC//lámina de Al) con 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amlodipino/Atorvastatina Krka 5 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 78853
Amlodipino/Atorvastatina Krka 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 78033

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Octubre 2014
Fecha de la última renovación: Enero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios