



**NORVASTOR<sup>®</sup>**  
(Amlodipino + Atorvastatina)  
**Tabletas Recubiertas**

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

NORVASTOR 5 mg + 10 mg Tableta Recubierta.

NORVASTOR 5 mg + 20 mg Tableta Recubierta.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta de NORVASTOR está formulada en las siguientes combinaciones de concentración:

NORVASTOR 5 mg + 10 mg:

Cada tableta recubierta contiene:

Amlodipino besilato equivalente a 5 mg de Amlodipino.

Atorvastatina cálcica trihidratada equivalente a 10 mg Atorvastatina<sup>(\*)</sup>.

NORVASTOR 5mg + 20mg:

Cada tableta recubierta contiene:

Amlodipino besilato equivalente a 5 mg de Amlodipino.

Atorvastatina cálcica trihidratada equivalente a 20 mg Atorvastatina<sup>(\*)</sup>.

<sup>(\*)</sup>Cristalina Tipo I.

*Excipiente(s)*

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 16.1.

## 3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

## 4. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas.

## 5. INDICACIONES Y USOS

NORVASTOR (amlodipino y atorvastatina) está indicado para su uso en pacientes para los que el tratamiento con amlodipino y atorvastatina es adecuado.

### **Amlodipino**

#### **5.1 Hipertensión**

Amlodipino está indicado para el tratamiento de la hipertensión, para bajar la presión arterial. Al reducir la presión arterial, se reduce el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, principalmente los accidentes cerebrovasculares y los infartos de miocardio. Estos beneficios se han observado en los ensayos controlados de fármacos antihipertensivos entre una amplia variedad de clases farmacológicas que incluyen amlodipino.

El control de la presión arterial debe ser parte del manejo integral del riesgo cardiovascular global que incluye, en su caso, el control de lípidos, el manejo de la diabetes, la terapia antitrombótica, dejar de fumar, hacer ejercicio y la ingesta de sodio limitado. Muchos pacientes requerirán más de un medicamento para alcanzar los objetivos de presión arterial. Para asesoramiento específico en las metas y la administración de medicamentos, consulte las guías publicadas, como la del Comité conjunto del Programa Nacional de Educación sobre la Presión Arterial, de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC, por sus siglas en inglés *Joint National Committee*).

Numerosos fármacos antihipertensivos, de una variedad de clases farmacológicas y con diferentes mecanismos de acción, han demostrado en ensayos controlados aleatorios reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular,

y se puede concluir que se trata de la reducción de la presión arterial, y no de alguna otra propiedad farmacológica de los fármacos, que es en gran parte responsable de esos beneficios. El beneficio de resultados cardiovasculares mayores y más consistentes han mostrado una reducción en el riesgo de accidente cerebrovascular, pero las reducciones en el infarto de miocardio y la mortalidad cardiovascular también se han visto con regularidad.

La presión sistólica o diastólica elevadas aumentan el riesgo cardiovascular, y el aumento del riesgo absoluto por mmHg es mayor en las presiones arteriales más altas, de modo que incluso modestas reducciones de hipertensión grave pueden proporcionar un beneficio sustancial. La reducción del riesgo relativo de la reducción de la presión arterial es similar entre las poblaciones con diferente riesgo absoluto, por lo que el beneficio absoluto es mayor en los pacientes que están en mayor riesgo independiente de su hipertensión arterial (por ejemplo, los pacientes con diabetes o hiperlipidemia) y tales pacientes se beneficiarían de un tratamiento más agresivo para una meta de presión arterial más baja.

Algunos fármacos antihipertensivos tienen pequeños efectos de la presión arterial (como monoterapia) en pacientes de raza negra, y muchos fármacos antihipertensivos tienen indicaciones y efectos adicionales aprobados (por ejemplo, en la angina de pecho, insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal diabética). Estas consideraciones pueden guiar la selección de la terapia.

El amlodipino puede ser utilizado sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

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

### Angina Crónica Estable:

Se indica amlodipino para el tratamiento sintomático de la angina crónica estable. Amlodipino puede emplearse como monoterapia o en combinación con otros agentes antianginosos.

### Angina Vasoespástica (Angina Variante o de Prinzmetal):

Se indica amlodipino para el tratamiento de angina vasoespástica confirmada o sospechosa. Amlodipino puede emplearse como monoterapia o en combinación con otros agentes antianginosos.

### Enfermedad Arterial Coronaria (CAD, por sus siglas en inglés *Coronary Artery Disease*) 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 indica el amlodipino 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 CoA-reductasa (agentes que alteran los lípidos) deberá ser sólo 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, por sus siglas en inglés *Coronary Heart Diseases*) o múltiples factores de riesgo para CHD, se puede iniciar la administración simultánea de atorvastatina con una dieta restringida.

## **5.3 Prevención de Enfermedades Cardiovasculares (ECV) en Adultos**

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, bajo colesterol lipoproteína de alta densidad (HDL-C) o antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana, se indica atorvastatina para:

- Reducir el riesgo de infarto al miocardio (MI).
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular.
- Reducir el riesgo para procedimientos de revascularización y angina.

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

- Reducir el riesgo de infarto al miocardio no fatal.

- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular fatal y no fatal.
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización.
- Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, por sus siglas en inglés *Congestive Heart Failure*).
- Reducir el riesgo de angina.

#### 5.4 Hiperlipidemia

Se indica atorvastatina:

- Como adyuvante a la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol total (C-total), colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL-C), apolipoproteína B (apo B) y triglicéridos (TG) y para aumentar el HDL-C en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (*Fredrickson* Tipos IIa y IIb).
- Como adyuvante a la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con niveles séricos elevados de TG (Tipo IV de *Fredrickson*).
- Para el tratamiento de pacientes adultos con disbetalipoproteinemia primaria (*Fredrickson* Tipo III) quienes no respondan adecuadamente a la dieta.
- Para reducir el C-total y el LDL-C en pacientes hipercolesterolemia homocigota familiar (HoFH por sus siglas en inglés) como adyuvante a otros tratamientos para la reducción de lípidos (por ejemplo, aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no están disponibles.
- Como adyuvante para reducir los niveles de C-total, LDL-C, y apo B en pacientes pediátricos, cuyas edades oscilan entre los 10 y 17 años, y que padecen de hipercolesterolemia heterocigota familiar (HeFH, por sus siglas en inglés) si luego de un estudio adecuado de terapia con dieta se presentan los siguientes hallazgos:
  - a. LDL-C sigue siendo  $\geq 190$  mg/dL o
  - b. LDL-C sigue siendo  $\geq 160$  mg/dL y:
    - Existen antecedentes familiares positivos de ECV prematura o
    - Se observan otros dos o más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en los pacientes pediátricos.

#### 5.5 Limitaciones de Uso

La atorvastatina no ha sido estudiada en condiciones donde la principal lipoproteína anormalmente elevada sean los quilomicrones (*Fredrickson* Tipos I y V).

### 6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### NORVASTOR

Las dosis de NORVASTOR deben individualizarse en base a la efectividad y tolerancia para cada uno de los componentes individuales en el tratamiento de hipertensión/angina e hiperlipidemia. Seleccionar las dosis de amlodipino y atorvastatina independientemente.

NORVASTOR puede ser sustituido por sus componentes individualmente valorados. Los pacientes pueden recibir la dosis equivalente de NORVASTOR o una dosis de NORVASTOR con una mayor cantidad de amlodipino, atorvastatina, o ambas para efectos antianginosos adicionales, disminución de la presión arterial, o el efecto hipolipemiante.

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

#### Amlodipino

La dosis antihipertensiva oral usual e inicial de amlodipino es 5 mg una vez al día y la dosis máxima es 10 mg una vez al día.

Los pacientes pediátricos (edad > 6 años), pacientes adultos pequeños, frágiles, o pacientes mayores, o pacientes con insuficiencia hepática podrían iniciar con 2.5 mg una vez al día y esta dosis podría emplearse cuando se añada amlodipino a otras terapias antihipertensivas.

Se debe ajustar la dosis de acuerdo a los objetivos de presión arterial. En general, esperar de entre 7 a 14 días entre cada etapa de titulación. La titulación podría proceder de forma más rápida, no obstante, debe estar clínicamente justificada y se pueda evaluar frecuentemente al paciente.

*Angina:* La dosis recomendada de amlodipino para la angina crónica estable o vasoespástica es de 5-10 mg, con

una dosis más baja indicada en pacientes de edad avanzada y en aquellos pacientes con insuficiencia hepática. La mayoría de los pacientes requerirán una dosis de 10 mg para obtener un efecto adecuado.

*Enfermedad Arterial Coronaria:* El rango de dosificación recomendado de amlodipino para pacientes con CAD es de 5-10 mg una vez al día. En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes requirieron una dosis de 10 mg.

*Pediatría:* La dosis oral antihipertensiva efectiva de amlodipino en pacientes pediátricos cuyas edades oscilan entre 6-17 años de edad es de 2.5 mg a 5 mg una vez al día. No se han estudiado dosis superiores a 5 mg al día en pacientes pediátricos [véase *Farmacología Clínica (14.3)*].

#### Atorvastatina (Hiperlipidemia)

*Hiperlipidemia y Dislipidemia Mixta:* La dosis inicial recomendada de atorvastatina es de 10 o 20 mg una vez al día. Los pacientes que requieran una reducción mayor del LDL-C (más del 45%) pueden comenzar con 40 mg una vez al día. El rango de dosificación de atorvastatina es de 10 a 80 mg una vez al día. Se puede administrar atorvastatina como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y las dosis de mantenimiento de atorvastatina deben individualizarse de acuerdo con las características del paciente, tales como el objetivo de la terapia y la respuesta. Después de iniciar y/o al momento de ajustar la dosis de atorvastatina, se deben analizar los niveles de lípidos en un lapso de 2 a 4 semanas y se debe ajustar la dosis consecuentemente.

*Hipercolesterolemia familiar homocigota:* El rango de dosis de atorvastatina en pacientes con HoHF es de 10 a 80 mg al día. Se debe utilizar atorvastatina como complemento de otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo, aféresis de LDL) en estos pacientes o si dichos tratamientos no están disponibles.

*Terapia de reducción de lípidos concomitante:* Se puede utilizar atorvastatina con resinas de ácidos biliares. Monitorear en busca de signos de miopatía en aquellos pacientes que reciben la combinación de inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas) y fibratos [véase *Advertencias y Precauciones (8.1), Interacciones Medicamentosas (10)*].

*Pacientes con deterioro de la función renal:* La nefropatía no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción del LDL-C de atorvastatina; por consiguiente, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal [véase *Advertencias y Precauciones (8.1), Farmacología Clínica (14.3)*].

*Uso con Ciclosporina, Claritromicina, Itraconazol, Letemovir, o ciertos inhibidores de las Proteasas:* En pacientes que reciben ciclosporina o inhibidores de proteasas para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tipranavir más ritonavir o los inhibidores de proteasas para el virus de la hepatitis C (VHC), glecaprevir más pibrentasvir, o letemovir cuando se administra conjuntamente con ciclosporina, la terapia con atorvastatina debe evitarse. En pacientes con VIH que reciben lopinavir más ritonavir, se debe usar la menor dosis posible de atorvastatina. En pacientes que reciben claritromicina, itraconazol, elbasvir más grazoprevir, o en pacientes con VIH que reciben una combinación de saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir más ritonavir, o letemovir se debe limitar la terapia con atorvastatina a 20 mg, y se recomienda una apropiada evaluación clínica para garantizar que se use la dosis mínima necesaria de atorvastatina. En los pacientes que reciben el inhibidor de proteasas para VIH nelfinavir, se debe limitar la terapia con atorvastatina a 40 mg [véase *Advertencias y Precauciones (8.1), Interacciones medicamentosas (10.3)*].

*Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en pacientes pediátricos (entre 10 años y 17 años de edad):* La dosis inicial recomendada de atorvastatina es de 10 mg/día; el rango de dosis usual es de 10 a 20 mg/día por vía oral una vez al día. Las dosis deben individualizarse de acuerdo con el objetivo recomendado de la terapia [véase *Indicaciones y Usos (5.4) y Farmacología Clínica (14)*]. Los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos de 4 o más semanas.

## 7. CONTRAINDICACIONES

- **Enfermedad Hepática Activa que puede incluir aumentos persistentes inexplicables de los niveles de transaminasas hepáticas.**
- **Embarazo** [véase *Poblaciones específicas (11.1)*].
- **Lactancia** [véase *Poblaciones específicas (11.2)*].

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### **8.1 Miopatía y Rabdomiólisis**

NORVASTOR puede causar miopatía (dolor muscular, sensibilidad o debilidad con creatina-cinasa (CK, por sus siglas en inglés) por encima de diez veces el límite superior de lo normal) y rabdomiólisis (con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria). Se han producido muertes raras como resultado de la rabdomiólisis con el uso de estatinas, incluido NORVASTOR.

#### Factores de Riesgo para la Miopatía

Los factores de riesgo para la miopatía incluyen edad de 65 años o más, hipotiroidismo incontrolado, insuficiencia renal, uso concomitante con ciertos otros medicamentos y dosis más altas de NORVASTOR [ver *Interacciones Medicamentosas (10.3)*].

#### Pasos para Prevenir o Reducir el Riesgo de Miopatía y Rabdomiólisis

La exposición a NORVASTOR puede aumentar por interacciones farmacológicas debido a la inhibición de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y/o transportadores (por ejemplo, proteína resistente al cáncer de mama [BCRP], polipéptido transportador de aniones orgánicos [OATP1B1/OATP1B3] y glicoproteína P [P-gp]), lo que aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis. No se recomienda el uso concomitante de ciclosporina, gemfibrozil, tipranavir más ritonavir o glecaprevir más pibrentasvir con NORVASTOR. Se recomiendan modificaciones de la dosis de NORVASTOR para pacientes que toman ciertos medicamentos antivirales, antifúngicos azólicos o antibióticos macrólidos [ver *Dosis y Administración (6)*]. Se han notificado casos de miopatía/rabdomiólisis con atorvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (> 1 gramo/día) de niacina, fibratos, colchicina y ledipasvir más sofosbuvir. Considere si el beneficio del uso de estos productos supera el mayor riesgo de miopatía y rabdomiólisis [consulte *Interacciones Medicamentosas (10.3)*].

No se recomienda la ingesta concomitante de grandes cantidades, más de 1,2 litros diarios, de jugo de toronja en pacientes que toman NORVASTOR [ver *Interacciones Medicamentosas (10.3)*].

Suspenda NORVASTOR si se producen niveles de CK marcadamente elevados o si se diagnostica o sospecha miopatía. Los síntomas musculares y los aumentos de CK pueden resolverse si se suspende NORVASTOR. Interrumpa temporalmente NORVASTOR en pacientes que experimentan una afección aguda o grave con alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, shock, hipovolemia grave, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o epilepsia incontrolada).

Informe a los pacientes del riesgo de miopatía y rabdomiólisis al iniciar o aumentar la dosis de NORVASTOR. Indique a los pacientes que informen de inmediato sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, especialmente si se acompaña de malestar o fiebre.

### **8.2 Miopatía Necrotizante Inmunomediada**

Ha habido informes raros de miopatía necrotizante inmunomediada (IMNM, por sus siglas en inglés), una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. La IMNM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y creatina-cinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas; anticuerpo anti-HMG CoA reductasa positivo; biopsia de músculo que muestra miopatía necrotizante; y mejora con agentes inmunosupresores. Pueden ser necesarias pruebas neuromusculares y serológicas adicionales. Puede requerirse tratamiento con agentes inmunosupresores. Considere cuidadosamente el riesgo de IMNM antes de iniciar una estatina diferente. Si la terapia se inicia con una estatina diferente, controle los signos y síntomas de IMNM.

### **8.3 Disfunción Hepática**

Se ha asociado a las estatinas, como a la atorvastatina y otras terapias reductoras de lípidos, con alteraciones bioquímicas de la función hepática. Se produjeron elevaciones persistentes (>3 veces el límite superior de lo normal [ULN] que ocurrió en 2 o más ocasiones) en las transaminasas séricas ocurridas 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 con atorvastatina desarrolló ictericia. Los aumentos de las pruebas de la función hepática (LFT, por sus siglas en inglés *Liver Function Tests*) en otros pacientes no se asociaron con ictericia ni con otros signos o síntomas clínicos. Ante la reducción de la dosis, la interrupción o discontinuación del fármaco, los niveles de transaminasa regresaron o se acercaron a los niveles previos al tratamiento sin secuelas. Dieciocho de 30 pacientes con elevaciones persistentes de LFT continuaron el tratamiento con una dosis reducida de atorvastatina.

Se recomienda que las pruebas de función hepática se realicen antes de iniciar la terapia con atorvastatina y

luego repetir de acuerdo a como se indique clínicamente. Se han presentado algunos reportes poco frecuentes posteriores a la comercialización de insuficiencia 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 NORVASTOR, interrumpir prontamente la terapia. Si no se encuentra una alternativa etiológica, no retomar la toma de NORVASTOR.

La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de NORVASTOR [véase *Contraindicaciones (7)*].

#### **8.4 Incremento de la Frecuencia de Angina e Infarto del Miocardio**

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

#### **8.5 Hipotensión**

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

#### **8.6 Función Endocrina**

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, podrían mitigar la producción de esteroides suprarrenales y/o gonadales. Los estudios clínicos han demostrado que la atorvastatina no reduce la concentración basal de cortisol en plasma o pone en peligro la reserva adrenal. Los efectos de las estatinas sobre la fertilidad masculina no se han estudiado en un número adecuado de pacientes. Los efectos, si hay alguno, sobre el eje hipófiso-gonadal en el caso de mujeres premenopáusicas se desconocen. Evite el uso de estatinas con fármacos que pueden disminuir sus niveles o la actividad endógena de la hormona esteroidea, como por ejemplo el ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

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

Se observó hemorragia cerebral en una perra tratada con atorvastatina durante 3 meses a una dosis equivalente a 120 mg/kg/día. Se observó hemorragia cerebral y vacuolización del nervio óptico en otra perra que fue sacrificada en estado moribundo tras administrar durante 11 semanas de dosis escalonadas hasta 280 mg de atorvastatina/kg/día. La dosis de 120 mg/kg de atorvastatina dio como resultado una exposición sistémica de aproximadamente 16 veces el área bajo la curva (ABC, 0-24 horas) plasmática en humanos en base a la dosis máxima recomendada para humanos de 80 mg/día. Se observó una única convulsión tónica en cada uno de 2 perros machos (uno tratado con una dosis equivalente a 10 mg de atorvastatina/kg/día y el otro, a una dosis equivalente a 120 mg atorvastatina/kg/día) en un estudio de 2 años de duración. No se ha observado ninguna lesión del SNC en ratones luego de tratamiento crónico durante un periodo de hasta 2 años con dosis equivalentes hasta 400 mg de atorvastatina/kg/día o en ratas con dosis equivalentes de hasta 100 mg de atorvastatina/kg/día. Estas dosis fueron de 6 a 11 veces (ratón) y de 8 a 16 veces (rata) el ABC (0-24) humana en base a la dosis máxima recomendada para humanos de 80 mg/día.

Se han observado lesiones vasculares del SNC, que se caracterizan por hemorragias perivasculares, edema e infiltración celular mononuclear de los espacios perivasculares en perros tratados con otras estatinas. Un fármaco químicamente similar en esta clase produjo la degeneración del nervio óptico (degeneración walleriana de fibras retinogeniculadas) en perros clínicamente normales en un modo dosis-dependiente a una dosis que produjo niveles plasmáticos del fármaco aproximadamente 30 veces mayores que el nivel promedio del fármaco en humanos que reciben la dosis recomendada más alta.

#### **8.8 Accidente Cerebrovascular Hemorrágico**

En un análisis post-hoc del estudio Prevención de Accidente Cerebrovascular por Reducción Agresiva de los Niveles de Colesterol (SPARCL *por sus siglas en inglés, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol 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 frente 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 frente 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 [véase *Reacciones Adversas (9.1)*].

## 9. REACCIONES ADVERSAS

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

- Miopatía y rabdomiólisis [véase *Advertencias y Precauciones (8.1)*].
- Anormalidades de las Enzimas Hepáticas [véase *Advertencias y Precauciones (8.3)*].

### 9.1 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.

#### NORVASTOR

Se evaluó la seguridad de NORVASTOR (amlodipino/atorvastatina) en 1092 pacientes, dentro de estudios doble ciego, controlados con placebo, los cuales recibieron tratamiento para hipertensión y dislipidemia comórbida. En general, el tratamiento con NORVASTOR fue bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas oscilaron entre severidad leve a moderada. En estudios clínicos con NORVASTOR, no se observó ninguna experiencia adversa peculiar con respecto a esta combinación. Las reacciones adversas son similares en términos de naturaleza, severidad y frecuencia a las reportadas previamente con amlodipino y atorvastatina.

La siguiente información se basa en la experiencia clínica con amlodipino y atorvastatina.

#### Amlodipino

Se ha evaluado la seguridad del amlodipino en más de 11,000 pacientes en estudios clínicos realizados en los EE. UU. y el extranjero. En general, el tratamiento con amlodipino fue bien tolerado en dosis de hasta 10 mg al día. La mayoría de las reacciones adversas reportadas durante el tratamiento con amlodipino osciló entre leve a moderadamente severas. En ensayos clínicos controlados que comparaban directamente amlodipino (N= 1730) en dosis de hasta 10 mg con placebo (N= 1250), fue necesaria la suspensión de amlodipino debido a reacciones adversas en sólo aproximadamente el 1.5% de los pacientes, lo que no es significativamente diferente del placebo (aprox. 1%). Los efectos secundarios más comúnmente reportados con más frecuencia que el placebo fueron mareos y edema. La incidencia (%) de los efectos secundarios que se produjeron de una manera relacionada con la dosis son los siguientes:

	<b>Amlodipino</b>			
	2.5 mg N=275	5.0 mg N=296	10 mg N=268	Placebo N=520
<b>Edema</b>	1.8	3.0	10.8	0.6
<b>Mareos</b>	1.1	3.4	3.4	1.5
<b>Rubefacción</b>	0.7	1.4	2.6	0.0
<b>Palpitaciones</b>	0.7	1.4	4.5	0.6

Otras experiencias adversas que no estaban claramente relacionadas con la dosis pero que se reportaron debido a una incidencia superior al 1.0% en ensayos clínicos controlados con placebo incluyeron las siguientes:

	<b>Amlodipino (%) (N=1730)</b>	<b>Placebo (%) (N=1250)</b>
<b>Fatiga</b>	4.5	2.8
<b>Náuseas</b>	2.9	1.9
<b>Dolor abdominal</b>	1.6	0.3
<b>Somnolencia</b>	1.4	0.6

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

Los siguientes eventos ocurrieron en <1 % pero >0.1% de pacientes tratados con amlodipino en estudios clínicos controlados o bajo condiciones de ensayos abiertos o experiencia durante la comercialización donde una relación de causalidad es incierta; estas están listadas para alertar a los médicos en caso de una posible relación:

Cardiovasculares: arritmia (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación atrial), bradicardia, dolor de pecho, isquemia periférica, síncope, taquicardia, vasculitis.

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

Gastrointestinales: anorexia, estreñimiento, disfagia, diarrea, flatulencia, pancreatitis, vómitos, hiperplasia gingival.

Generales: reacción alérgica, astenia<sup>1</sup>, dolor de espalda, bochornos, malestar, dolor, escalofríos, subida y pérdida de peso.

Sistema Musculoquelético: artralgia, artrosis, calambres musculares<sup>1</sup>, mialgias.

Psiquiátricos: disfunción sexual (en varones<sup>1</sup> y mujeres), insomnio, nerviosismo, depresión, sueños anormales, ansiedad, despersonalización.

Aparato respiratorio: disnea<sup>1</sup>, epistaxis.

Piel y apéndices: angioedema, eritema multiforme, prurito<sup>1</sup>, erupción<sup>1</sup>, erupción eritematosa, erupción maculopapular.

Sentidos especiales: visión anormal, conjuntivitis, diplopía, dolor ocular, acúfenos.

Aparato urinario: polaquiuria, trastorno urinario, nocturia.

Sistema nervioso autónomo: sequedad bucal, incremento de la sudoración.

Metabólicos y nutricionales: hiperglucemia, sed.

Hematopoyético: leucopenia, púrpura, trombocitopenia.

<sup>1</sup>Estos eventos se produjeron en un porcentaje menor al 1% en estudios controlados con placebo; no obstante, la incidencia de estos efectos secundarios osciló entre el 1% y 2% en todos los estudios de dosis múltiples.

La terapia de amlodipino no se ha asociado con cambios clínicamente significativos en las pruebas de laboratorio de rutina. No se observaron cambios clínicamente relevantes en el potasio sérico, glucemia, triglicéridos totales (TG por sus siglas en inglés), colesterol total (TC por sus siglas en inglés), colesterol HDL-C, ácido úrico, nitrógeno de urea en sangre, o de la creatinina.

#### Atorvastatina

En la base de datos del estudio clínico de atorvastatina controlado con placebo de 16,066 pacientes (8755 de atorvastatina frente 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 media 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 1 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.

<b>Tabla 1. Reacciones adversas clínicas que se produjeron en <math>\geq 2\%</math> de los pacientes tratados con cualquier dosis de atorvastatina y con una incidencia mayor que la del placebo independientemente de la causalidad (% de pacientes)</b>						
<b>Reacción adversa*</b>	<b>Cualquier dosis N= 8755</b>	<b>10 mg N= 3908</b>	<b>20 mg N=188</b>	<b>40 mg N=604</b>	<b>80 mg N=4055</b>	<b>Placebo N=7311</b>
<b>Nasofaringitis</b>	8.3	12.9	5.3	7.0	4.2	8.2

<b>Artralgia</b>	6.9	8.9	11.7	10.6	4.3	6.5
<b>Diarrea</b>	6.8	7.3	6.4	14.1	5.2	6.3
<b>Dolor en extremidades</b>	6.0	8.5	3.7	9.3	3.1	5.9
<b>Infección de las vías urinarias</b>	5.7	6.9	6.4	8.0	4.1	5.6
<b>Dispepsia</b>	4.7	5.9	3.2	6.0	3.3	4.3
<b>Náuseas</b>	4.0	3.7	3.7	7.1	3.8	3.5
<b>Dolor musculoesquelético</b>	3.8	5.2	3.2	5.1	2.3	3.6
<b>Espasmos musculares</b>	3.6	4.6	4.8	5.1	2.4	3.0
<b>Mialgia</b>	3.5	3.6	5.9	8.4	2.7	3.1
<b>Insomnio</b>	3.0	2.8	1.1	5.3	2.8	2.9
<b>Dolor faringolaríngeo</b>	2.3	3.9	1.6	2.8	0.7	2.1

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

Otras reacciones adversas reportadas en estudios controlados con placebo incluyen:

*Cuerpo en general:* malestar, pirexia; *Aparato digestivo:* molestias abdominales, eructos, flatulencia, hepatitis, colestasis; *Sistema musculoesquelético:* dolor musculoesquelético, fatiga muscular, dolor de cuello, inflamación de articulaciones; *Sistema nutricional y metabólico:* 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; *Aparato 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% de raza negra, 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, por sus siglas en inglés)*

El estudio SPARCL incluyó 4,731 sujetos (rango de edad de 21-92 años, 40% mujeres, 93.3% caucásicos, 3.0% de raza negra, 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, por sus siglas en inglés *Transient ischemic attack*) 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 atorvastatina y en 89 sujetos (3.8%) en el grupo tratado con placebo [véase *Advertencias y Precauciones (8.6)*].

En un estudio post-hoc, atorvastatina 80 mg redujo la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico (218/2365, 9.2% frente 274/2366, 11.6%) y aumentó la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico (55/2365, 2.3% frente 33/2366, 1.4%) en comparación con el placebo. La incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico fatal fue similar entre los grupos (17 atorvastatina frente 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 frente 2 (4%) placebo].

No se observó ninguna diferencia significativa entre los grupos de tratamiento con respecto a 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%).

### *Reacciones Adversas derivadas de estudios clínicos de atorvastatina en pacientes pediátricos*

En un estudio controlado de 26 semanas en niños y niñas posmenárquicas con HeFH (de 10 años a 17 años) (n =140, 31% mujeres; 92% caucásicos, 1.6% raza negra, 1.6% asiáticos, 4.8% otros), el perfil de seguridad y tolerabilidad de atorvastatina de 10 a 20 mg diarios, como complemento de la dieta para reducir los niveles de TC, LDL-C y apolipoproteína B, fue generalmente similar al del placebo [ver *Uso en poblaciones específicas (11.4)*].

## **9.2 Experiencia Poscomercialización**

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en etapa posterior a la aprobación de amlodipino 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.

### Amlodipino

El siguiente evento posterior a la comercialización ha sido reportado con poca frecuencia y con una relación causal incierta: ginecomastia. En la experiencia de poscomercialización se ha reportado asociado al uso de amlodipino la presentación de; ictericia y elevación de enzimas hepáticas (en su mayoría consistentes con colestasis o hepatitis), en algunos casos lo suficientemente graves como para requerir hospitalización.

El informe de post-comercialización también reveló una posible asociación entre el trastorno extrapiramidal y el amlodipino.

Amlodipino ha sido usado de manera segura 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 la terapia con atorvastatina reportadas desde su introducción al mercado, que no se mencionan líneas arriba, independientemente de la evaluación de causalidad, incluyen lo siguiente: anafilaxia, edema angioneurótico, erupciones ampollas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), rabdomiólisis, miositis, fatiga, ruptura de tendones, insuficiencia hepática fatal y no fatal, mareos, depresión, neuropatía periférica, pancreatitis y enfermedad pulmonar intersticial.

Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante inmunológicamente mediada, asociada con el uso de estatinas [véase *Advertencias y Precauciones (8.2)*].

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 (media de 3 semanas)

## **Notificación de Posibles Efectos Adversos**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de registrar el medicamento. Permite un seguimiento continuo del balance beneficio-riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia local. Puede reportar efectos adversos al correo electrónico [PER.AEReporting@pfizer.com](mailto:PER.AEReporting@pfizer.com), llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico [farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe](mailto:farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe).

## **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Información proveniente de un estudio de interacción medicamentosa, que implicaba la administración de 10 mg de amlodipino y 80 mg de atorvastatina a sujetos sanos, indica que la farmacocinética del amlodipino no se altera cuando se administran conjuntamente estos fármacos. El efecto del amlodipino sobre la farmacocinética de la atorvastatina no mostró efecto sobre la  $C_{máx.}$ : 91% (intervalo de confianza del 90%: de 80 a 103%); no obstante, el ABC de la atorvastatina aumentó en un 18% (intervalo de confianza del 90%: de 109 a 127%), en presencia del amlodipino, lo cual no fue clínicamente significativo.

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con NORVASTOR y otros fármacos; no obstante, se

han realizado estudios usando individualmente los componentes amlodipino y atorvastatina, tal como se describe a continuación:

### Amlodipino

#### **10.1 Efecto de Otros Medicamentos sobre el Amlodipino**

##### *Inhibidores de CYP3A*

La administración conjunta de inhibidores de CYP3A (moderados o potentes) produce un aumento de la exposición sistémica al amlodipino y puede requerir una reducción de la dosis. Monitoree los síntomas de hipotensión y edema cuando se administra amlodipino en forma conjunta con inhibidores de CYP3A para determinar la necesidad de un ajuste de la dosis [ver *Farmacología Clínica (14.3)*].

##### *Inductores de CYP3A*

No se dispone de información sobre los efectos cuantitativos de los inductores de CYP3A sobre el amlodipino. Se debe controlar de cerca la presión arterial cuando se administra amlodipino en forma conjunta con inductores de CYP3A.

##### *Sildenafil*

Cuando se administra sildenafil en forma conjunta con amlodipino, controle la presencia de hipotensión [ver *Farmacología Clínica (14.2)*].

#### **10.2 Efecto del amlodipino sobre otros medicamentos**

##### *Inmunosupresores*

El amlodipino puede aumentar la exposición sistémica de la ciclosporina o el tacrolimus cuando se administran en forma conjunta. Se recomienda controlar con frecuencia las concentraciones séricas mínimas de ciclosporina y tacrolimus y ajustar la dosis, cuando resulte apropiado [ver *Farmacología Clínica (14.3)*].

### Atorvastatina

#### **10.3 Interacciones Farmacológicas que pueden Aumentar el Riesgo de Miopatía y Rabdomiólisis con Atorvastatina**

Atorvastatina es un sustrato de CYP3A4 y transportadores (por ejemplo, OATP1B1/1B3, P-gp o BCRP). Los niveles plasmáticos de atorvastatina pueden incrementarse significativamente con la administración concomitante de inhibidores de CYP3A4 y transportadores. La Tabla 2 incluye una lista de medicamentos que pueden aumentar la exposición a atorvastatina y pueden aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis cuando se usan concomitantemente e instrucciones para prevenirlos o manejarlos [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)* y *Farmacología Clínica (14.3)*].

**Tabla 2: Interacciones Farmacológicas que pueden aumentar el riesgo de Miopatía y Rabdomiólisis con Atorvastatina**

<b>Ciclosporina o Gemfibrozilo</b>	
<i>Impacto Clínico:</i>	Los niveles plasmáticos de atorvastatina aumentaron significativamente con la administración concomitante de atorvastatina y ciclosporina, un inhibidor de CYP3A4 y OATP1B1 [ver <i>Farmacología Clínica (14.3)</i> ]. Gemfibrozilo puede causar miopatía cuando se administra solo. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con el uso concomitante de ciclosporina o gemfibrozilo con atorvastatina.
<i>Intervención:</i>	No se recomienda el uso concomitante de ciclosporina o gemfibrozilo con atorvastatina.
<b>Medicamentos antivirales</b>	
<i>Impacto Clínico:</i>	Los niveles plasmáticos de atorvastatina aumentaron significativamente con la administración concomitante de atorvastatina con muchos medicamentos antivirales, que son inhibidores de CYP3A4 y/o transportadores (por ejemplo, BCRP, OATP1B1/1B3, P-gp, MRP2 y/o OAT2) [ver <i>Farmacología Clínica (14.3)</i> ]. Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis con el uso concomitante de ledipasvir más sofosbuvir con atorvastatina.
<i>Intervención:</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se recomienda el uso concomitante de tipranavir más ritonavir o glecaprevir más pibrentasvir con atorvastatina.</li> <li>• En pacientes que toman lopinavir más ritonavir, o simeprevir, se debe considerar el riesgo/beneficio del uso concomitante con atorvastatina.</li> <li>• En pacientes que toman saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir más ritonavir, elbasvir más grazoprevir o letermovir, no exceda de 20 mg de atorvastatina.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En pacientes que toman nelfinavir, no exceda de 40 mg de atorvastatina [ver Dosis y Administración (6)].</li> <li>• Considerar el riesgo/beneficio del uso concomitante de ledipasvir más sofosbuvir con atorvastatina.</li> <li>• Monitorizar a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía, particularmente al inicio del tratamiento y durante el ajuste ascendente de dosis de cualquiera de los dos fármacos.</li> </ul>
<i>Ejemplos:</i>	Tipranavir más ritonavir, glecaprevir más pibrentasvir, lopinavir más ritonavir, simeprevir, saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir más ritonavir, elbasvir más grazoprevir, letermovir, nelfinavir y ledipasvir más sofosbuvir.
<b>Antifúngicos Azólicos o Antibióticos Macrólidos Seleccionados</b>	
<i>Impacto Clínico:</i>	Los niveles plasmáticos de atorvastatina aumentaron significativamente con la administración concomitante de atorvastatina con determinados antifúngicos azólicos o antibióticos macrólidos, debido a la inhibición de CYP3A4 y/o transportadores [ver Farmacología Clínica (14.3)].
<i>Intervención:</i>	En pacientes que toman claritromicina o itraconazol, no exceda de 20 mg de atorvastatina [ver Dosis y Administración (6)]. Considerar el riesgo/beneficio del uso concomitante de otros antifúngicos azólicos o antibióticos macrólidos con atorvastatina. Monitorizar a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía, particularmente al inicio del tratamiento y durante el ajuste de dosis ascendente de cualquiera de los dos fármacos.
<i>Ejemplos:</i>	Eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol.
<b>Niacina</b>	
<i>Impacto Clínico:</i>	Se han observado casos de miopatía y rabdomiólisis con el uso concomitante de dosis modificadoras de lípidos de niacina ( $\geq 1$ gramo/día de niacina) con atorvastatina.
<i>Intervención:</i>	Considerar si el beneficio de utilizar dosis de niacina modificadoras de lípidos de forma concomitante con atorvastatina es superior al riesgo aumentado de miopatía y rabdomiólisis. Si se decide el uso concomitante, monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de miopatía, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante el ajuste de la dosis de cualquiera de los dos fármacos.
<b>Fibratos (excepto Gemfibrozilo)</b>	
<i>Impacto Clínico:</i>	Los fibratos pueden causar miopatía cuando se administran solos. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con el uso concomitante de fibratos con atorvastatina.
<i>Intervención:</i>	Considere si el beneficio del uso concomitante de fibratos con atorvastatina es superior al aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis. Si se decide el uso concomitante, monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de miopatía, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante el ajuste ascendente de la dosis de cualquiera de los dos fármacos.
<b>Colchicina</b>	
<i>Impacto Clínico:</i>	Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis con el uso concomitante de colchicina con atorvastatina.
<i>Intervención:</i>	Considerar el riesgo/beneficio del uso concomitante de colchicina con atorvastatina. Si se decide el uso concomitante, monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de miopatía, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante el ajuste ascendente de la dosis de cualquiera de los dos fármacos.
<b>Jugo de Toronja</b>	
<i>Impacto Clínico:</i>	El consumo de jugo de toronja, especialmente el consumo excesivo, de más de 1,2 litros/día, puede aumentar los niveles plasmáticos de atorvastatina y puede aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.
<i>Intervención:</i>	Evitar la ingesta de grandes cantidades de jugo de toronja, más de 1,2 litros al día, cuando se esté tomando atorvastatina.

#### 10.4 Interacciones Farmacológicas que pueden Disminuir la Exposición a Atorvastatina

La Tabla 3 presenta interacciones farmacológicas que pueden disminuir la exposición a atorvastatina e instrucciones para prevenirlas o administrarlas.

**Tabla 3. Interacciones Farmacológicas que pueden Disminuir la Exposición al Atorvastatina**

<b>Rifampicina</b>	
<i>Impacto Clínico:</i>	La administración concomitante de atorvastatina con rifampicina, un inductor del citocromo P450 3A4 e inhibidor del OATP1B1, puede dar lugar a reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de rifampicina, la administración tardía de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una

	reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.
<i>Intervención:</i>	Administrar atorvastatina y rifampicina simultáneamente.

### 10.5 Efectos de Atorvastatina sobre Otros Medicamentos

La Tabla 4 presenta el efecto de atorvastatina sobre otros medicamentos e instrucciones para prevenirlos o administrarlos.

**Tabla 4. Efectos de Atorvastatina sobre Otros Medicamentos**

<b>Anticonceptivos Orales</b>	
<i>Impacto Clínico:</i>	La administración conjunta de atorvastatina y un anticonceptivo oral incrementó las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinilestradiol [ver <i>Farmacología Clínica (14.3)</i> ].
<i>Intervención:</i>	Considere esto al seleccionar un anticonceptivo oral para pacientes que toman atorvastatina.
<b>Digoxina</b>	
<i>Impacto Clínico:</i>	Cuando se administraron dosis múltiples de atorvastatina y digoxina concomitantemente, aumentaron las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado estacionario [ver <i>Farmacología Clínica (14.3)</i> ].
<i>Intervención:</i>	Monitorizar adecuadamente a los pacientes que toman digoxina.

## 11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 11.1 Embarazo

#### *Resumen de riesgos*

NORVASTOR está contraindicado en mujeres que están embarazadas.

#### Atorvastatina

La atorvastatina está contraindicada para su uso en mujeres que están embarazadas, ya que no se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas y no hay beneficio aparente de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo. Debido a que los inhibidores de HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, la atorvastatina puede ocasionar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada. NORVASTOR debe suspenderse tan pronto como se reconozca el embarazo [ver *Contraindicaciones (7)*]. Los limitados datos publicados sobre el uso de atorvastatina son insuficientes para determinar un riesgo asociado al medicamento para malformaciones congénitas mayores o abortos espontáneos. En estudios animales de reproducción en ratas y conejos no hubo evidencia de toxicidad embrio-fetal o malformaciones congénitas en dosis de hasta 30 y 20 veces, respectivamente, la exposición humana a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 80 mg, en base al área de superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>). En ratas a las que se administró atorvastatina durante la gestación y la lactancia, se observó una disminución del crecimiento y desarrollo postnatal en dosis  $\geq 6$  veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) (ver *Datos*).

#### Amlodipino

Los datos limitados disponibles basados en informes posteriores a la comercialización con el uso de amlodipino en mujeres embarazadas no son suficientes para informar un riesgo asociado al medicamento para defectos severos de nacimiento y aborto espontáneo. Existen riesgos para la madre y el feto, asociados con la hipertensión mal controlada en el embarazo (ver *Consideraciones Clínicas*). En estudios de reproducción en animales, no hubo evidencia de efectos adversos en el desarrollo cuando a las ratas y conejas preñadas fueron tratadas por vía oral con maleato de amlodipino durante la organogénesis a dosis aproximadamente 10 y 20 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD), respectivamente. Sin embargo, para las ratas, el tamaño de la camada se redujo significativamente (alrededor del 50%) y el número de muertes intrauterinas aumentó significativamente (aproximadamente 5 veces). Se ha demostrado que el amlodipino prolonga tanto el período de gestación como la duración del parto en ratas a estas dosis (ver *Datos*).

Se desconoce el riesgo de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos importantes para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo estimado de defectos de nacimiento, aborto u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% al 4% y 15% al 20%, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### *Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad*

La hipertensión en el embarazo aumenta el riesgo materno de preeclampsia, diabetes gestacional, parto

prematureo y complicaciones del parto (por ejemplo, necesidad de cesárea y hemorragia postparto). La hipertensión aumenta el riesgo fetal de restricción del crecimiento intrauterino y muerte intrauterina. Las mujeres embarazadas hipertensas deben ser controladas cuidadosamente y tratadas en consecuencia.

#### Datos

##### *Datos en Humanos*

##### Atorvastatina

Los limitados datos publicados sobre la atorvastatina cálcica obtenidos de estudios observacionales, metaanálisis e informes de casos no han mostrado un mayor riesgo de malformaciones congénitas severas o aborto espontáneo. Se han recibido informes poco frecuentes de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos prospectivamente en mujeres expuestas a simvastatina o lovastatina, las incidencias de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales/mortinatos, no superaron lo que se esperaría en la población general. El número de casos es adecuado para excluir un aumento de  $\geq 3$  a 4 veces en las anomalías congénitas sobre la incidencia base. En el 89% de los embarazos seguidos prospectivamente, el tratamiento con medicamentos se inició antes del embarazo y se suspendió en algún momento del primer trimestre cuando se identificó el embarazo.

##### *Datos de Animales*

##### Atorvastatina

La atorvastatina atraviesa la placenta en ratas y alcanza un nivel en el hígado fetal equivalente a las del plasma materno. Cuando se administró a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis en dosis orales de hasta 300 mg/kg/día y 100 mg/kg/día, respectivamente, la atorvastatina no fue teratogénica en ratas a dosis de hasta 300 mg/kg/día o en conejas a dosis de hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis resultaron en múltiplos de aproximadamente 30 veces (rata) o 20 veces (conejo) la exposición humana a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) según el área de superficie ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). En ratas, la dosis tóxica para la madre de 300 mg/kg resultó en un aumento de la pérdida post-implantación y una disminución del peso corporal fetal. A dosis maternas tóxicas de 50 y 100 mg/kg/día en conejas, hubo un aumento de la pérdida posterior a la implantación, y a 100 mg/kg/día hubo reducción de los pesos corporales fetales.

En un estudio en ratas preñadas a las que se administró atorvastatina cálcica en dosis equivalentes a 20, 100 o 225 mg/kg/día, desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de la lactancia (destete), hubo una disminución de la supervivencia al nacer, al día posparto 4, al destete, y post destete en crías de madres a las que se les administró 225 mg/kg/día, una dosis a la cual se observó toxicidad materna. El peso corporal de las crías se redujo hasta el día 21 posparto a dosis de 100 mg/kg/día y hasta el día 91 posparto a dosis de 225 mg/kg/día. Hubo retraso en el desarrollo de las crías (rendimiento del rotarod a 100 mg/kg/día y reflejo de sobresalto a 225 mg/kg/día; desprendimiento pineal y apertura de ojos a 225 mg/kg/día). Estas dosis de atorvastatina corresponden a 6 veces (100 mg/kg) y 22 veces (225 mg/kg) la exposición humana a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD), según el ABC.

##### Amlodipino

No se encontró evidencia de teratogenicidad u otra toxicidad embrionaria/fetal cuando se trataron por vía oral a ratas y conejas preñadas con maleato de amlodipino en dosis de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 10 y 20 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a la superficie corporal, respectivamente) durante sus respectivos periodos de mayor organogénesis. Sin embargo, el tamaño de la camada disminuyó significativamente (aproximadamente un 50%) y el número de muertes intrauterinas aumentó significativamente (aproximadamente 5 veces) en las ratas que recibieron maleato de amlodipino en una dosis equivalente a 10 mg/kg/día durante 14 días antes del apareamiento, durante el apareamiento y la gestación. Se ha demostrado que el maleato de amlodipino prolonga tanto el período de gestación como la duración del parto en ratas a esta dosis.

## **11.2 Lactancia**

### *Resumen de riesgos*

NORVASTOR está contraindicado durante la lactancia.

##### Atorvastatina

El uso de atorvastatina está contraindicado durante la lactancia [*ver Contraindicaciones (7)*]. No hay información disponible sobre los efectos del medicamento en el lactante amamantado o los efectos del medicamento en la producción de leche. No se sabe si la atorvastatina está presente en la leche materna, pero se ha demostrado que otro medicamento de esta clase pasan a la leche humana y la atorvastatina está presente en la leche de rata. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en un lactante amamantado, informe a las mujeres que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con NORVASTOR.

### Amlodipino

Los datos limitados disponibles de un estudio clínico de lactancia publicado informan que el amlodipino está presente en la leche materna a una dosis infantil relativa media estimada del 4,2%. No se han observado efectos adversos de amlodipino en el lactante amamantado. No hay información disponible sobre los efectos del amlodipino en la producción de leche.

### **11.3 Mujeres y varones con potencial reproductivo.**

#### *Anticoncepción*

La atorvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo para que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con NORVASTOR [ver *Uso en poblaciones específicas (11.1)*].

### **11.4 Uso pediátrico**

No se han realizado estudios que determinen la seguridad o efectividad de NORVASTOR en las poblaciones pediátricas.

### Amlodipino

Amlodipino (de 2.5 a 5 mg diarios) es eficaz en la reducción de la presión arterial en pacientes de 6 a 17 años. El efecto de amlodipino sobre la presión arterial en pacientes menores de 6 años de edad no es conocido.

### Atorvastatina

#### *Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH)*

Se ha establecido la seguridad y efectividad de la atorvastatina en pacientes entre 10 años a 17 años de edad con HeFH como adyuvante de una dieta para reducir los niveles de colesterol total, del LDL-C, y de la apolipoproteína B, cuando luego de un ensayo adecuado de terapia con dieta, se cumplen los siguientes criterios:

- LDL-C  $\geq$ 190mg/dL, o
- LDL-C  $\geq$ 160mg/dL, e
  - Historial familiar positivo para hipercolesterolemia familiar, o ECV prematura relacionada en primer o segundo grado, o
  - Dos o más factores de riesgo de ECV presentes.

El uso de atorvastatina tiene evidencia de soporte para esta indicación [ver *Dosis y Administración (6)*, *Reacciones Adversas (9.1)* y *Farmacología Clínica (14.3)*]:

- Un ensayo clínico controlado con placebo de 6 meses de duración en 187 niños y niñas posmenárquicas, de 10 años a 17 años de edad. Los pacientes tratados con 10 mg o 20 mg de atorvastatina al día tuvieron un perfil de reacción adversa generalmente similar al de los pacientes tratados con placebo. En este estudio controlado limitado, no hubo un efecto significativo sobre el crecimiento o la maduración sexual en niños o en la duración del ciclo menstrual en niñas.
- Un ensayo abierto no controlado de tres años que incluyó 163 pacientes pediátricos de 10 a 15 años de edad con HeFH que fueron titulados para alcanzar un LDL-C objetivo <130 mg / dL. La seguridad y la eficacia de la atorvastatina en la reducción del LDL-C fueron en general consistentes con las observadas en pacientes adultos, a pesar de las limitaciones del diseño del estudio no controlado.

Aconsejar a las niñas posmenárquicas sobre recomendaciones de anticoncepción, si correspondiera para el paciente [ver *Uso en poblaciones específicas (11.1)*].

No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia con atorvastatina iniciada en la infancia para reducir la morbilidad y la mortalidad en la edad adulta.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la atorvastatina en pacientes pediátricos menores de 10 años con HeFH.

#### *Hipercolesterolemia familiar Homocigota (HoFH)*

Se ha evaluado la eficacia clínica con dosis de hasta 80 mg de atorvastatina/día durante 1 año en un estudio no controlado de pacientes con HoFH que incluyó 8 pacientes pediátricos.

### **11.5 Uso geriátrico**

La seguridad y eficacia de NORVASTOR no ha sido establecida en poblaciones geriátricas.

### Amlodipino

Los estudios clínicos con amlodipino no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años de edad a más para determinar si éstos respondían de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes de edad avanzada y otros más jóvenes. En general, se debe seleccionar con precaución la dosis para un paciente de edad avanzada, empezando generalmente por el extremo inferior del rango de la dosis, y reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal, o cardíaca, y de una enfermedad concomitante u otra farmacoterapia. Los pacientes de edad avanzada presentan una depuración disminuida de amlodipino con consiguiente incremento del ABC de aproximadamente 40-60%, y es posible que se requiera una dosis inicial más baja [véase *Dosis y Administración* (6)].

#### 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.

### **11.6 Insuficiencia hepática**

NORVASTOR está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas hepáticas [ver *Contraindicaciones* (7) y *Farmacología Clínica* (14.3)].

## **12. SOBREDOSIS**

No existe información alguna sobre sobredosis con NORVASTOR en seres humanos.

#### Amlodipino

Cabría suponer que la sobredosis produce vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente taquicardia refleja. En humanos, la experiencia con sobredosis intencional de amlodipino es limitada.

Se registraron muertes con dosis orales únicas de maleato de amlodipino equivalente a 40 mg de amlodipino/kg y 100 mg de amlodipino/kg en ratones y ratas, respectivamente. Dosis orales únicas de maleato de amlodipino equivalente a 4 o más mg de amlodipino/kg o más en perros (11 veces o más la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) sobre una base de  $\text{mg/m}^2$ ) produjeron vasodilatación periférica e hipotensión marcada.

Si ocurriera una sobredosis con amlodipino, iniciar la monitorización cardíaca y respiratoria activa. Realizar mediciones de la presión arterial con frecuencia. En caso de que se presente hipotensión, proporcionar apoyo cardiovascular, incluyendo la elevación de las extremidades y la administración de líquidos. Si la hipotensión sigue sin responder a estas medidas de conservación, considere la administración de vasopresores (tales como la fenilefrina) prestando especial atención al volumen del líquido circulante y gasto urinario. Debido a que el amlodipino está ampliamente unido a las proteínas, es improbable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

#### Atorvastatina

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. En caso de una sobredosis, el paciente deberá ser tratado sintómicamente, y se tomarán medidas de apoyo según sean necesarias. Debido a la amplia unión del fármaco con las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis mejore significativamente la eliminación de la atorvastatina.

## **13. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA**

No conocido

## **14. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **14.1 Mecanismo de Acción**

NORVASTOR es una combinación de dos fármacos; un bloqueador de los canales de calcio tipo dihidropiridina (amlodipino) y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina). El componente amlodipino de NORVASTOR inhibe el influjo transmembrana de los iones cálcicos en el músculo liso vascular y músculo cardíaco. El componente atorvastatina de NORVASTOR es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitadora de la velocidad que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A en

mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol.

#### Amlodipino

El amlodipino se une a los sitios de unión de las dihidropiridinas y no dihidropiridinas. Los procesos de contracción del músculo cardíaco y músculo liso vascular dependen del movimiento de los iones cálcicos extracelulares en estas células a través de los canales iónicos específicos. El amlodipino inhibe el flujo de los iones de calcio a través de las membranas celulares de manera selectiva, con un mayor efecto sobre las células del músculo liso vascular que sobre las células del músculo cardíaco. Se pueden detectar efectos inotrópicos negativos *in vitro*, pero no se han observado tales efectos en animales intactos a dosis terapéuticas. La concentración de calcio sérico no se ve afectada por el amlodipino.

El amlodipino es un vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre el músculo liso vascular causando una reducción en la resistencia vascular periférica y una disminución en la presión arterial.

No se han delineado totalmente los mecanismos precisos mediante los cuales el amlodipino alivia la angina; no obstante, se cree que son los siguientes:

*Angina de esfuerzo:* En pacientes con angina de esfuerzo, el amlodipino reduce la resistencia periférica total (post-carga) contra la cual trabaja el corazón y reduce el producto de frecuencia-presión, y por consiguiente la demanda miocárdica de oxígeno, en cualquier nivel de ejercicio.

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

#### Atorvastatina

La atorvastatina es un inhibidor competitivo selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la velocidad que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de esteroides, incluido el colesterol. En modelos animales, la atorvastatina reduce el colesterol en plasma y los niveles de lipoproteínas al inhibir la HMG-CoA reductasa y la síntesis del colesterol en el hígado y al incrementar el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular para mejorar la captación y catabolismo de LDL; la atorvastatina también reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL.

### **14.2 Farmacodinamia**

#### Amlodipino

Después de la administración de dosis terapéuticas en pacientes con hipertensión, el amlodipino produce vasodilatación que da lugar a una reducción de la presión arterial en posición supina y de pie. Estas disminuciones en la presión arterial no están acompañadas de un cambio significativo en la frecuencia cardíaca o niveles plasmáticos de las catecolaminas con la dosificación crónica. Aunque la administración intravenosa aguda de amlodipino reduce la presión arterial y aumenta la frecuencia cardíaca en estudios hemodinámicos de pacientes con angina crónica estable, la administración prolongada de amlodipino por vía oral en los estudios clínicos no ha originado cambios en la frecuencia cardíaca o en la presión arterial en pacientes normotensos con angina.

Con la administración oral crónica de amlodipino una vez al día, se mantiene la efectividad antihipertensiva durante al menos 24 horas. Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con los efectos tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada. La magnitud de la reducción de la presión arterial con el uso de amlodipino también se correlaciona con la altura de la elevación previa al tratamiento; por tanto, las personas con hipertensión moderada (presión diastólica 105-114 mmHg) presentaron aproximadamente una respuesta al 50% mayor a la de los pacientes con hipertensión leve (presión diastólica 90-104 mmHg). Los sujetos normotensos no presentaron ningún cambio clínicamente significativo en la presión arterial (+1/- 2 mmHg).

En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino originaron una disminución de la resistencia vascular renal y a un aumento en la tasa de filtración glomerular y flujo plasmático renal efectivo sin cambios en la fracción de filtración o proteinuria.

Como con otros bloqueadores de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o estimulación) en pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipino, han demostrado por lo general un leve aumento en el índice cardíaco sin una influencia significativa en el dP/dt o en la presión diastólica o volumen del ventrículo izquierdo. En estudios hemodinámicos, no se ha

asociado al amlodipino con un efecto inotrópico negativo cuando se administra en el rango de dosis terapéutica a animales intactos y al hombre, aun cuando se administra de forma conjunta con betabloqueadores al hombre. Sin embargo, se han observado resultados similares, con los agentes que poseen efectos inotrópicos negativos significativos, en pacientes normales o pacientes bien compensados con insuficiencia cardiaca.

El amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o el hombre. En pacientes con angina crónica estable, la administración intravenosa de 10 mg no alteró significativamente la conducción de A-H y H-V y el tiempo de recuperación del nódulo sinusal después de la estimulación. Se obtuvieron resultados similares en pacientes tratados con amlodipino y betabloqueadores de manera concomitante. En estudios clínicos en los que el amlodipino se administró en combinación con betabloqueadores a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos en los parámetros electrocardiográficos. En estudios clínicos con pacientes que presentaban solo angina, la terapia con amlodipino no alteró los intervalos electrocardiográficos ni produjo mayores grados de bloqueos AV.

#### Atorvastatina

La atorvastatina, igual que algunos de sus metabolitos, es farmacológicamente activa en humanos. El hígado es el primer sitio de acción y el principal lugar de síntesis del colesterol y de depuración de LDL. La dosis del fármaco, más que la concentración sistémica de este, tiene una mejor correlación con la reducción del LDL-C. La individualización de la dosis del fármaco debe basarse en la respuesta terapéutica [véase *Dosis y Administración (6)*].

#### Interacciones medicamentosas

*Sildenafil*: Cuando se combinó amlodipino y sildenafil, cada agente ejerció su propio efecto hipotensor de manera independiente [ver *Interacciones Medicamentosas (10.1)*].

### **14.3 Farmacocinética**

#### Absorción

*Amlodipino*: Tras la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino como monoterapia, la absorción alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 6 y 12 horas. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta está entre el 64% y 90%.

*Atorvastatina*: Tras su administración oral como monoterapia, la atorvastatina se absorbe rápidamente; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta de la atorvastatina (fármaco original) es aproximadamente del 14% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a una depuración pre-sistémica en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo hepático de primer paso. Las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina son menores (aproximadamente el 30% para la  $C_{\text{máx}}$  y el ABC) después de la administración vespertina del fármaco comparada con la administración matutina. Sin embargo, la reducción de LDL-C es la misma independientemente de la hora del día en que se administre el medicamento [véase *Dosis y Administración (6)*].

NORVASTOR: Después de la administración oral de NORVASTOR, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino y atorvastatina se observan en 6 a 12 horas y en 1 a 2 horas post-dosis, respectivamente. La velocidad y el grado de absorción (biodisponibilidad) de amlodipino y atorvastatina presentes en NORVASTOR no son significativamente diferentes de la biodisponibilidad de amlodipino y atorvastatina administrados por separado (véase líneas arriba).

La biodisponibilidad de amlodipino del NORVASTOR no se vio afectada por la ingesta de alimentos. Los alimentos disminuyen la velocidad y el grado de absorción de la atorvastatina del NORVASTOR aproximadamente en un 32% y 11%, respectivamente, como ocurre con la atorvastatina cuando se administra como monoterapia. La reducción de LDL-C es similar cuando la atorvastatina se administra con o sin alimentos.

#### Distribución

*Amlodipino*: Estudios *ex vivo* han demostrado que aproximadamente el 93% de la sustancia circulante del amlodipino se une a las proteínas plasmáticas en pacientes hipertensos. Los niveles plasmáticos en estado estable del amlodipino se alcanzan después de 7 a 8 días de dosificación diaria consecutiva.

*Atorvastatina*: El volumen medio de distribución de la atorvastatina es de aproximadamente 381 litros. La atorvastatina se une en un  $\geq 98\%$  a las proteínas plasmáticas. Una relación sangre/plasma de aproximadamente

0.25 indica una penetración deficiente del medicamento en los glóbulos rojos. Basándose en las observaciones en ratas, es probable que la atorvastatina cálcica se excrete en la leche humana [véase *Contraindicaciones (7)* y *Uso en poblaciones específicas (11.3)*].

#### Metabolismo

*Amlodipino*: El amlodipino se convierte ampliamente (aproximadamente un 90%) a metabolitos inactivos mediante el metabolismo hepático.

*Atorvastatina*: La atorvastatina se metaboliza ampliamente a sus derivados orto y parahidroxilados y a varios productos resultantes de la beta-oxidación. La inhibición *in vitro* de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la de la atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante para la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos. Estudios *in vitro* sugieren la importancia del citocromo P4503A4 en el metabolismo de la atorvastatina, que concuerda con aumentos de las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina en humanos después de una administración conjunta con eritromicina, un conocido inhibidor de esta isoenzima [véase *Interacciones Medicamentosas (10)*]. En animales, el orto-hidroxi metabolito es sometido a una glucuronidación posterior.

#### Excreción

*Amlodipino*: La eliminación del plasma es bifásica con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30-50 horas. Diez por ciento del compuesto original de amlodipino y el 60% de los metabolitos del amlodipino se excretan en la orina.

*Atorvastatina*: La atorvastatina y sus metabolitos se eliminan principalmente a través de la bilis después de su metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, el fármaco no parece experimentar una recirculación enterohepática. La semivida media de eliminación plasmática de la atorvastatina en humanos es de aproximadamente 14 horas; pero, la semivida 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 su administración por vía oral.

#### Poblaciones Específicas

##### Geriatrica

*Amlodipino*: Los pacientes de edad avanzada presentan un menor grado de depuración del amlodipino con consiguiente incremento en el ABC de aproximadamente 40-60%, y puede ser necesario indicar una dosis inicial más baja de este fármaco.

*Atorvastatina*: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son mayores (aproximadamente 40% para la  $C_{m\acute{a}x}$  y 30% para el ABC) en sujetos de edad avanzada sanos ( $\geq 65$  años de edad) que en adultos jóvenes. Los datos clínicos sugieren un mayor grado de disminución de LDL con cualquier dosis de atorvastatina en la población geriátrica en comparación con los adultos más jóvenes [véase *Uso en Poblaciones Específicas (11.5)*]

##### Pediátrica

*Amlodipino*: Sesenta y dos pacientes hipertensos cuyas edades fluctuaron entre 6 a 17 años recibieron dosis de amlodipino entre 1.25 mg y 20 mg. La depuración ajustada al peso y el volumen de distribución fueron similares a los valores en adultos.

*Atorvastatina*: El clearance oral aparente de atorvastatina en pacientes pediátricos parecía similar al de los adultos cuando se escaló de forma alométrica por peso corporal, ya que el peso corporal fue la única covariable significativa en el modelo de farmacocinética poblacional de atorvastatina, con datos que incluyeron pacientes pediátricos con HeFH (edades de 10 años a 17 años de edad, n=29) en un estudio abierto de 8 semanas.

##### Sexo

*Atorvastatina*: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en las mujeres difieren de las de los varones (aproximadamente 20% más altas para la  $C_{m\acute{a}x}$  y 10% más bajas para el ABC); sin embargo, no hay diferencias clínicamente significativas entre varones y mujeres respecto a la reducción del LDL-C con el uso de atorvastatina.

##### Deterioro de la Función Renal

*Amlodipino*: La farmacocinética del amlodipino no se ve afectada significativamente por el deterioro de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal pueden, por tanto, recibir la dosis inicial usual de amlodipino.

*Atorvastatina:* Una nefropatía no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción del LDL-C de la atorvastatina; por consiguiente, no es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal [véase Dosis y Administración (6) y Advertencias y Precauciones (8.1)].

#### Hemodiálisis

Aunque no se han realizado estudios en pacientes con una nefropatía en etapa terminal, no se espera que la hemodiálisis elimine la atorvastatina o el amlodipino ya que ambos fármacos se encuentran ampliamente unidos a las proteínas plasmáticas.

#### Deterioro de la Función Hepática

*Amlodipino:* Los pacientes de edad avanzada y aquellos con insuficiencia hepática presentan un menor grado de depuración del amlodipino con un consiguiente aumento en el ABC de aproximadamente el 40-60%.

*Atorvastatina:* Las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina aumentan notablemente en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica. La  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC son 4 veces mayores en pacientes con la enfermedad de Childs-Pugh grado A. En pacientes con la enfermedad de Childs-Pugh grado B, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC aumentan 16 veces y 11 veces, respectivamente [véase Contraindicaciones (7)].

La atorvastatina está contraindicada en pacientes con una enfermedad hepática activa.

#### Insuficiencia Cardíaca

*Amlodipino:* En pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa, el aumento en el ABC del amlodipino fue similar al observado en las personas de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Efectos de Otros Fármacos sobre NORVASTOR

##### Amlodipino:

La administración conjunta de cimetidina y antiácidos con hidróxido de aluminio y magnesio, sildenafil y jugo de toronja no tuvo un efecto en la exposición al amlodipino.

*Inhibidores de CYP3A:* La administración conjunta de una dosis diaria de 180 mg de diltiazem con 5 mg de amlodipino en pacientes ancianos hipertensos produjo un aumento del 60% en la exposición sistémica al amlodipino. La administración conjunta de eritromicina en voluntarios sanos no modificó de manera importante la exposición sistémica al amlodipino. Sin embargo, los inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., itraconazol, claritromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipino a un grado mayor [ver Interacciones Medicamentosas (10.1)].

##### Atorvastatina:

La atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, OATP1B1 y OATP1B3. Los metabolitos de atorvastatina son sustratos de OATP1B1. La atorvastatina también se identifica como un sustrato del transportador de salida BCRP, que puede limitar la absorción intestinal y la depuración biliar de atorvastatina.

La Tabla 5 muestra los efectos de otros fármacos en la farmacocinética de atorvastatina

**TABLA 5. Efecto de la administración Conjunta de otros Fármacos sobre la Farmacocinética de la Atorvastatina**

Medicamento administrado de forma conjunta y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción en el ABC <sup>&amp;</sup>	Proporción en la $C_{m\acute{a}x}$ <sup>&amp;</sup>
#Ciclosporina 5.2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg cada día por 28 días	8,69	10,66
#Tiplranavir 500 mg dos veces al día /ritonavir 200 mg dos veces al día, por 7 días	10 mg, dosis única	9,36	8,58
#Glecaprevir 400 mg cada día /pibrentasvir 120 mg cada día, por 7 días	10 mg cada día por 7 días	8,28	22,00
#Telaprevir 750 mg cada 8 horas, por 10 días	20 mg, dosis única	7,88	10,60

Medicamento administrado de forma conjunta y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción en el ABC <sup>&amp;</sup>	Proporción en la C <sub>máx</sub> <sup>&amp;</sup>
#,‡Saquinavir 400 mg dos veces al día /ritonavir 400 mg dos veces al día, por 15 días	40 mg cada día por 4 días	3,93	4,31
#Elbasvir 50 mg cada día/ grazoprevir 200 mg cada día, por 13 días	10 mg dosis única	1,95	4,34
#Simeprevir 150 mg cada día, por 10 días	40 mg dosis única	2,12	1,70
#Clarithromicina 500 mg dos veces al día, por 9 días	80 mg cada día por 8 días	4,54	5,38
#Darunavir 300 mg dos veces al día/ ritonavir 100 mg dos veces al día, por 9 días	10 mg cada día por 4 días	3,45	2,25
#Itraconazol 200 mg cada día, por 4 días	40 mg, dosis única	3,32	1,20
#Letermovir 480 mg cada día, por 10 días	20 mg dosis única	3,29	2,17
#Fosamprenavir 700 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día, por 14 días	10 mg cada día por 4 días	2,53	2,84
#Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día, por 14 días	10 mg cada día por 4 días	2,30	4,04
#Nelfinavir 1250 mg dos veces al día, por 14 días	10mg cada día por 28 días	1,74	2,22
#Jugo de Toronja, 240 mL cada día*	40 mg, dosis única	1,37	1,16
Diltiazem 240 mg cada día, por 28 días	40 mg, dosis única	1,51	1,00
Eritromicina 500 mg cuatro veces al día, por 7 días	10 mg, dosis única	1,33	1,38
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, dosis única	1,18	0,91
Cimetidina 300 mg cuatro veces al día, por 2 semanas	10 mg cada día por 2 semanas	1,00	0,89
Colestipol 10 g dos veces al día, por 24 semanas	40 mg cada día por 8 semanas	ND	0,74**
Maalox TC <sup>®</sup> 30 mL cuatro veces al día, por 17 días	10 mg cada día por 15 días	0,66	0,67
Efavirenz 600 mg una vez al día, por 14 días	10 mg por 3 días	0,59	10,1
#Rifampicina 600 mg una vez al día, por 7 días (administrado en forma conjunta) <sup>†</sup>	40 mg, dosis única	1,12	2,90
#Rifampicina 600 mg una vez al día, por 5 días (dosis separadas) <sup>†</sup>	40 mg, dosis única	0,20	0,60
#Gemfibrozilo 600 mg dos veces al día, por 7 días	40 mg, dosis única	1,35	1,00
#Fenofibrato 160 mg cada día, por 7 días	40 mg, dosis única	1,03	1,02
Boceprevir 800 mg tres veces al día, por 7 días	40 mg, dosis única	2,32	2,66

<sup>&</sup> Representa la proporción de tratamientos (medicamento coadministrado más atorvastatina versus atorvastatina sola).

<sup>#</sup> Véase secciones 8.1 y 10 para importancia clínica.

<sup>\*</sup> Se han reportado grandes incrementos en el ABC (proporción del ABC hasta 2.5) y/o la C<sub>máx</sub> (Proporción del C<sub>máx</sub> hasta 1,71 con un consumo excesivo de jugo de toronja (≥ 750 mL – 1.2 litros por día).

<sup>\*\*</sup> Proporción en base a una muestra única extraída de 8 a 16 horas después de la dosis.

<sup>†</sup> 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

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

### Efectos de NORVASTOR sobre Otros Fármacos

#### Amlodipino:

Amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A y puede aumentar la exposición a los sustratos de CYP3A.

Los datos *in vitro* indican que amlodipino no tiene efectos en la unión de digoxina, fenitoína, warfarina e indometacina a las proteínas plasmáticas en los seres humanos.

La administración conjunta de amlodipino no afecta la exposición a atorvastatina, digoxina, etanol ni el tiempo de respuesta de protrombina a la warfarina.

*Ciclosporina:* Un estudio prospectivo de pacientes con trasplante renal (N=11) reveló un aumento promedio del 40% en las concentraciones mínimas de ciclosporina cuando se trató en forma conjunta con amlodipino [ver *Interacciones Medicamentosas (10.2)*].

*Tacrolimus:* Un estudio prospectivo de voluntarios chinos sanos (N=9) con pacientes que expresaron el CYP3A5 reveló un aumento de 2,5 a 4 veces en la exposición a tacrolimus cuando se administró en forma conjunta con amlodipino, en comparación con tacrolimus solo. Este hallazgo no se observó en los pacientes que no expresaron el CYP3A5 (N=6). Sin embargo, se informó un aumento de 3 veces en la exposición plasmática a tacrolimus en un paciente con trasplante renal (paciente que no expresó el CYP3A5) tras comenzar con amlodipino para tratar la hipertensión posterior al trasplante, como resultado de la reducción de la dosis de tacrolimus. De manera independiente del estado del genotipo CYP3A, no se puede excluir la posibilidad de una interacción con estos medicamentos [ver *Interacciones Medicamentosas (10.2)*].

#### Atorvastatina:

La Tabla 6 muestra los efectos de atorvastatina en la farmacocinética de otros fármacos.

**Tabla 6. Efectos de Atorvastatina en la farmacocinética de otros fármacos en su administración concomitante.**

Atorvastatina	Medicamento administrado de forma conjunta y régimen posológico		
	Fármaco/Dosis (mg)	Proporción en el ABC	Proporción en la C <sub>máx</sub>
80 mg cada día, por 15 días	Antipirina, 600 mg dosis única	1,03	0,89
80 mg cada día, por 10 días	#Digoxina 0.25 mg cada día, por 20 días	1,15	1,20
40 mg cada día, por 22 días	Anticonceptivo cada día, por 2 meses		
	- noretindrona 1 mg - etinilestradiol 35µg	1,28 1,19	1,23 1,30
10mg, dosis única	Tipranavir 500 mg dos veces al día/ritonavir 200mg dos veces al día, por 7 días	1,08	0,96
10mg cada día, por 4 días	Fosamprenavir 1400mg dos veces al día, por 14 días	0,73	0,82
10mg cada día, por 4 días	Fosamprenavir 700 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día, por 14 días	0,99	0,94

#Ver la sección 10 para significado clínico

Atorvastatina no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre el tiempo de protombina cuando se administró a pacientes que recibieron tratamiento crónico con warfarina.

## 15. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

## 15.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

### Amlodipino

Las ratas y los ratones tratados con maleato de amlodipino en la dieta durante dos años, en concentraciones calculadas para proporcionar dosis diarias de 0,5, 1,25 y 2,5 mg de amlodipino/kg/día, no mostraron evidencia de un efecto carcinogénico del fármaco. Para el ratón, la dosis más alta fue, en base a mg/m<sup>2</sup>, similar a la dosis humana máxima recomendada, de 10 mg de amlodipino/día.<sup>3</sup> Para la rata, el nivel de dosis más alto fue, en una base de mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente dos veces la dosis humana máxima recomendada.<sup>3</sup>

Los estudios de mutagenicidad realizados con maleato de amlodipino no revelaron efectos relacionados con el fármaco ni el gen o en los niveles de cromosomas.

No hubo efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas oralmente con maleato de amlodipino (machos durante 64 días y hembras durante 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg de amlodipino/kg/día (8 veces la dosis máxima recomendada en humanos<sup>3</sup> de 10 mg/día en una base mg/m<sup>2</sup>).

<sup>3</sup>Basado en el peso del paciente de 50 kg.

### Atorvastatina

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años con atorvastatina cálcica en ratas a niveles de dosis equivalentes a 10, 30 y 100 mg de atorvastatina/kg/día, se encontraron 2 tumores raros en el músculo en hembras con altas dosis: en uno, había un rhabdomioma y, en otro, había un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor de ABC (0-24) en plasma de aproximadamente 16 veces la exposición al fármaco en plasma humano medio después de una dosis oral de 80 mg.

Un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones a los que se administró atorvastatina cálcica a niveles de dosis equivalentes a 100, 200 o 400 mg de atorvastatina/kg/día produjo un aumento significativo de adenomas hepáticos en machos con altas dosis y carcinomas hepáticos en hembras con altas dosis. Estos hallazgos ocurrieron a valores de ABC (0-24) en plasma de aproximadamente 6 veces la exposición al fármaco en plasma humano medio después de una dosis oral de 80 mg.

La atorvastatina no fue mutagénica ni clastogénica en las siguientes pruebas con y sin activación metabólica *in vitro*: la prueba de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, la prueba de mutación HGPRT en células de pulmón de hámster chino y el ensayo de aberración cromosómica en células de pulmón de hámster chino. La atorvastatina fue negativa en la prueba de micronúcleo de ratón *in vivo*.

En ratas hembra, la atorvastatina a dosis de hasta 225 mg/kg (56 veces la dosis máxima recomendada en humanos) no causó efectos adversos sobre la fertilidad. Los estudios en ratas macho realizados a dosis de hasta 175 mg/kg (15 veces la dosis máxima recomendada en humanos) no produjeron cambios en la fertilidad. Hubo aplasia y aspermia en los epidídimos de 2 de 10 ratas tratadas con atorvastatina cálcica a una dosis equivalente de 100 mg de atorvastatina/kg/día durante 3 meses (16 veces el ABC humano a la dosis de 80 mg); el peso de los testículos fue significativamente menor a 30 y 100 mg/kg/día y el peso del epidídimo fue inferior a 100 mg/kg/día. Las ratas macho que recibieron el equivalente a 100 mg de atorvastatina/kg/día durante 11 semanas antes del apareamiento, disminuyeron la motilidad espermática, la concentración de cabeza espermática y el aumento de los espermatozoides anormales. La atorvastatina no causó efectos adversos en los parámetros del semen ni en la histopatología de órganos reproductores en perros a los que se les administró atorvastatina cálcica en dosis equivalentes a 10, 40 o 120 mg de atorvastatina/kg/día durante dos años.

## 16. DATOS FARMACÉUTICOS

### 16.1 Lista de excipientes

NORVASTOR 5 mg + 10 mg y NORVASTOR 5 mg + 20 mg Tableta recubierta:

Almidón pregelatinizado, Carbonato de calcio, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa de sodio, Hidroxipropil celulosa, Polisorbato 80, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Agua purificada, Opadry II blanco 85F28751.

### 16.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

### 16.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

**16.4 Precauciones especiales de conservación**

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

**16.5 Naturaleza y contenido del envase**

NORVASTOR 5 mg + 10 mg Tabletas recubiertas

Caja de cartón x 10 tabletas en blíster de Aluminio-Aluminio.

NORVASTOR 5 mg + 20 mg Tabletas recubiertas

Caja de cartulina x 10 tabletas en blíster de PA-AL/PVC-AL color plateado.

**16.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación**

Sin requisitos específicos.

Teléfono: +511-615-2100

LLD\_Per\_USPI\_LAB-0276-41.0\_22Jan2021\_v2