NORVASTOR®
(Amlodipino/Atorvastatina)
Tabletas Recubiertas

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

NORVASTOR 5mg/10 mg Tableta Recubierta
NORVASTOR 5mg/20mg Tableta Recubierta
NORVASTOR 5mg/40 mg Tableta Recubierta

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

NORVASTOR 5mg/10mg:
Cada tableta recubierta contiene:
Amlodipino besilato equivalente a 5 mg de Amlodipino
Atorvastatina cálcica(*) equivalente a 10 mg Atorvastatina

NORVASTOR 5mg/20mg:
Cada tableta recubierta contiene:
Amlodipino besilato equivalente a 5 mg de Amlodipino
Atorvastatina cálcica(*) equivalente a 20 mg Atorvastatina

NORVASTOR 5mg/40mg:
Cada tableta recubierta contiene:
Amlodipino besilato equivalente a 5 mg de Amlodipino
Atorvastatina cálcica(*) equivalente a 40 mg Atorvastatina

(*) Atorvastatina cálcica Cristalina Tipo I

Excipiente(s)
Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 15.1

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 incluya , en su caso , el control de los 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 Committe*).

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 alguna otra propiedad farmacológica de las drogas, que es en gran parte responsable de esos beneficios. El beneficio de resultados cardiovasculares mayores y más consistentes ha 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. 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 más baja la presión arterial.

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 cardiaca o una fracción de eyección < 40%, se les 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 ateroesclerótica 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 Cardiaca 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 (CVD)
En pacientes adultos que no presentan una enfermedad coronaria clínicamente evidente, pero que cuentan con múltiples factores de riesgo de padecer de una enfermedad coronaria tales como la edad, hábito de fumar, hipertensión, un colesterol HDL bajo (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 con diabetes tipo 2, sin una enfermedad coronaria clínicamente evidente, pero que cuentan con múltiples factores de riesgo de presentar una enfermedad coronaria tal como retinopatía, albuminuria, hábito de fumar o hipertensión, se indica atorvastatina para:

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

En pacientes con una enfermedad coronaria clínicamente evidente, se indica atorvastatina para:
- Reducir el riesgo de infarto al miocardio no fatal
- 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 LDL (LDL-C), apolipoproteína B (apo B) y triglicéridos (TG) y para aumentar el HDL-C en pacientes 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 con niveles séricos elevados de TG (Tipo IV de *Fredrickson*).
- Para el tratamiento de pacientes 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 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 niños y niñas post-menarquicas, cuyas edades oscilan entre los 10 y 17 años, y que padecen de hipercolesterolemia heterocigota familiar si luego de un estudio adecuado de terapia con dieta se presentan los siguientes hallazgos:
    a. LDL-C sigue siendo ≥ 190 mg/dL o
    b. LDL-C sigue siendo ≥ 160 mg/dL y:
        - Existen antecedentes familiares positivos de CVD prematura o
        - Se observan otros dos o más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD) 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 evaluación. La evaluación 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 cuya 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 (13.3)]*.

Atorvastatina (Hiperlipidemia)
Hiperlipidemia (*Heterocigota Familiar y no Familiar) y Dislipidemia Mixta (Fredrickson, Tipos IIa y IIb)*: 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 (véase las *Pautas actuales del NCEP*). 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 HF homocigota 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 (13.3)]*.

Uso con Ciclosporina, Claritromicina, Itraconazol o ciertos inhibidores de las Proteasas: En pacientes que reciben ciclosporina o los agentes inhibidores de proteasas para VIH (tipranavir mas ritonavir) o los inhibidores de proteasas para hepatitis C (telaprevir) evitar la terapia con atorvastatina. En pacientes con VIH que reciben lopinavir más ritonavir, se debe usar la menor dosis posible de atorvastatina. En pacientes que reciben claritromicina, itraconazol o en pacientes con VIH que reciben una combinación de saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, o fosampenavir más ritonavir, se debe limitar la terapia con atorvastatina a 20 mg, y se debe realizar una apropiada evaluación clínica para garantizar que se emplea la dosis mínima necesaria de atorvastatina. En los pacientes que reciben el inhibidor de proteasas para VIH nelfinavir o el inhibidor de proteasas para hepatitis C boceprevir, limitar la terapia con atorvastatina 40 mg, y realizar una evaluación clínica adecuada para garantizar que se emplea la dosis mínima necesaria de atorvastatina *[véase Advertencias y Precauciones (8.1), Interacciones medicamentosas (10)]*

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en pacientes pediátricos (entre 10-17 años de edad): La dosis inicial recomendada de atorvastatina es de 10 mg/día; la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día (no se han estudiado dosis mayores a 20 mg en esta población de pacientes). Las dosis deben individualizarse de acuerdo con el objetivo recomendado de la terapia [*véase las Pautas vigentes del Panel Pediátrico del NCEP, Farmacología Clínica (13), e Indicaciones y Usos (5.4)*]. Los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos de 4 o más semanas.

7. CONTRAINDICACIONES

7.1 Enfermedad Hepática Activa

Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, la que puede incluir aumentos persistentes inexplicables de los niveles de transaminasas hepáticas *[véase Advertencias y Precauciones (8.2), Farmacología Clínica (13.3)]*.

7.2 Embarazo
Atorvastatina está contraindicado en mujeres que están embarazadas o que pudieran quedar embarazadas. Atorvastatina puede ocasionar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada. El colesterol y los triglicéridos en suero aumentan durante un embarazo normal, y el colesterol o los derivados de éste son esenciales para el desarrollo del feto. La ateroesclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de fármacos reductores de lípidos durante el embarazo debe repercutir levemente en el resultado de la terapia a largo plazo de hipercolesterolemia primaria.

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado del uso de atorvastatina durante el embarazo; no obstante, en algunos reportes poco frecuentes se observaron anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a estatinas. En estudios de reproducción animal con ratas y conejos, la atorvastatina no reveló ningún indicio de teratogenicidad. NORVASTOR debe administrarse a mujeres en edad fértil únicamente cuando sea altamente improbable que dichas pacientes conciban y que se les haya informado sobre sus peligros potenciales. Si la paciente queda embarazada mientras recibe este fármaco, se deberá descontinuar inmediatamente la terapia e informar a la paciente sobre los potenciales peligros para el feto *[véase Poblaciones específicas (11.1)]*.

7.3 Madres en Periodo de Lactancia
No se sabe si la atorvastatina o el amlodipino se excretan en la leche materna; no obstante, una pequeña cantidad de otra estatina pasa a la leche materna. Dado que es posible que las estatinas tienen el potencial de provocar reacciones adversas serias en los lactantes, las mujeres que reciben NORVASTOR no deben amamantar a sus bebes *[véase Poblaciones específicas (11.3)]*.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Miopatía y Rabdomiólisis
Se han reportado casos poco frecuentes de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria con el componente atorvastatina y con otras drogas de la misma clase. Los antecedentes de la insuficiencia renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Dichos pacientes merecen recibir un monitoreo más cercano para detectar efectos sobre el músculo esquelético.

Atorvastatina como otras estatinas, ocasionalmente causa miopatía, definida como dolores musculares o debilidad muscular en conjunto con aumentos en los valores de creatina fosfoquinasa (CPK) > 10 veces el límite superior de lo normal [ULN]. El uso concomitante de dosis más altas de atorvastatina con determinados fármacos, tales como la ciclosporina e inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, itraconazol e inhibidores de la proteasa del VIH), aumenta el riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante inmunológicamente mediada (IMNM), una miopatía autoinmune asociada con el uso de la estatina. IMNM es caracterizada por: debilidad muscular proximal y quinasa de creatinina sérica elevada, que persisten a pesar de la descontinuación del tratamiento con estatina; biopsia muscular mostrando miopatía necrotizante sin inflamación significativa; que mejora con agentes inmunosupresores.

Se debe considerar la miopatía en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular o elevación marcada de CPK. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, particularmente si están acompañados de malestar o fiebre o si los signos y síntomas musculares persisten después de descontinuar el uso de NORVASTOR. La terapia con NORVASTOR deberá ser descontinuada si se producen niveles de CPK marcadamente elevados o se diagnostica o sospecha de miopatía.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con estatinas aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fíbrico, eritromicina, claritromicina, el inhibidor de proteasas para hepatitis C telaprevir, combinaciones inhibidores de la proteasa de VIH, que incluyan saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, tipranavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, y fosamprenavir más ritonavir, niacina o antifungícos azólicos. Los médicos que consideren una terapia combinada con NORVASTOR y derivados del ácido fíbrico, eritromicina, claritromicina, una combinación de saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, o fosamprenavir más ritonavir, antifungícos azólicos o dosis de niacina modificadora de lípidos deben comparar minuciosamente los posibles beneficios y riesgos, y monitorear cuidadosamente a los pacientes en búsqueda de signos o síntomas de dolor muscular, sensibilidad o

debilidad, especialmente durante los primeros meses de la terapia y durante cualquier período de ajuste ascendente de la dosis de cualquiera de los fármacos. Deben considerarse dosis bajas de atorvastatina al inicio y de mantenimiento cuando se administra de manera concomitante con los medicamentos mencionados anteriormente [véase *Interacciones Medicamentosas (10)*]. En dichas situaciones, se pueden considerar determinaciones periódicas de la creatina fosfoquinasa (CPK), aunque no hay certeza de que dicho monitoreo evitará la aparición de miopatía severa.

Las recomendaciones posológicas para los agentes que interactúan se resumen en la Tabla 1 [*véase Dosis y Administración (6), Interacciones Medicamentosas (10) y Farmacología Clínica (13.3)*].

TABLA 1. Interacciones Medicamentosas de atorvastatina asociadas con un Mayor Riesgo de Miopatía/Rabdomiolisis

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

*Usar a la mínima concentración necesaria (13.3)

Casos de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, han sido reportados con atorvastatina coadministrada con colchicina, y debe tomarse precaución al prescribir atorvastatina con colchicina [*véase Interacciones Medicamentosas (10.13)*].

Rechazar o descontinuar en cualquier paciente con una condición aguda, grave que sugiera una miopatía o que tenga un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ejemplo, infección aguda severa; hipotensión; cirugía mayor; trauma; trastorno severo metabólica, endocrino o de electrolitos, y convulsiones no controladas).

8.2 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 ocurre 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 anormalidades 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 ictérica 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 elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de NORVASTOR [*véase Contraindicaciones (7.1)*].

8.3 Incremento de la Frecuencia de Angina y/o 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.

8.4 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.

8.5 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, podría 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 poner 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 esteroidal, como por ejemplo el ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

8.6 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.

8.7 Accidente Cerebrovascular Hemorrágico
En un análisis post-hoc del estudio Prevención de Accidente Cerebrovascular por Reducción Intensa de los Niveles de Colesterol (SPARCL *por sus siglas en inglés, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Colesterol Levels*) en el cual se administró atorvastatina de 80 mg vs. placebo a 4731 sujetos sin CHD pero que presentaron accidente cerebrovascular o TIA dentro de los 6 meses precedentes, se observó una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de atorvastatina de 80 mg en comparación con el de placebo (55, 2.3% atorvastatina 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:
La rabdomiolisis y miopatía *[véase Advertencias y Precauciones (8.1)]*
Anormalidades de las Enzimas Hepáticas *[véase Advertencias y Precauciones (8.2)]*

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 besilato/atorvastatina cálcica) en 1092 pacientes, dentro de estudios doble ciego, controlados con placebo, los cuales recibieron tratamiento para hipertensión y dislipidemia co-mórbida. 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:

Evento adverso	**Amlodipino**			
	2.5 mg N=275	5.0 mg N=296	10 mg N=268	Placebo N=520
Edema	1.8	3.0	10.8	0.6
Mareos	1.1	3.4	3.4	1.5
Rubefacción	0.7	1.4	2.6	0.0
Palpitaciones	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:

Evento adverso	**Amlodipino (%) (N=1730)**	**Placebo (%) (N=1250)**
Fatiga	4.5	2.8
Náuseas	2.9	1.9
Dolor abdominal	1.6	0.3
Somnolencia	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[1], dolor de espalda, bochornos, malestar, dolor, escalofríos, subida y pérdida de peso.

Sistema musculo-esquelético: artralgia, artrosis, calambres musculares[1], mialgias.

Psiquiátricos: disfunción sexual (en varones[1] y mujeres), insomnio, nerviosismo, depresión, sueños anormales, ansiedad, despersonalización.

Aparato respiratorio: disnea[1], epistaxis.

Piel y apéndices: angioedema, eritema multiforme, prurito[1], erupción[1], 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.

[1]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, colesterol total, colesterol HDL, 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 promedio de tratamiento de 53 semanas, el 9.7% de los pacientes que recibieron atorvastatina y el 9.5% de los pacientes que recibieron placebo interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas independientemente de la causalidad. Las cinco reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con atorvastatina que derivaron en la interrupción del tratamiento y que se produjeron con una tasa mayor que con el placebo fueron: mialgia (0.7%), diarrea (0.5%), náuseas (0.4%), aumento de la alanina aminotransferasa (0.4%) y aumento de enzimas hepáticas (0.4%).

Las reacciones adversas que se reportaron con mayor frecuencia (incidencia ≥ 2% y mayor que con el placebo) independientemente de la causalidad, en pacientes tratados con atorvastatina en ensayos controlados con placebo (n=8755) fueron: nasofaringitis (8.3%), artralgia (6.9%), diarrea (6.8%), dolor en las extremidades (6.0%) e infección de las vías urinarias (5.7%).

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

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

Reacción adversa*	Cualquier dosis N= 8755	10 mg N= 3908	20 mg N=188	40 mg N=604	80 mg N=4055	Placebo N=7311
Nasofaringitis	8.3	12.9	5.3	7.0	4.2	8.2
Artralgia	6.9	8.9	11.7	10.6	4.3	6.5
Diarrea	6.8	7.3	6.4	14.1	5.2	6.3
Dolor en extremidades	6.0	8.5	3.7	9.3	3.1	5.9
Infección de las vías urinarias	5.7	6.9	6.4	8.0	4.1	5.6
Dispepsia	4.7	5.9	3.2	6.0	3.3	4.3
Náuseas	4.0	3.7	3.7	7.1	3.8	3.5
Dolor musculoesquelético	3.8	5.2	3.2	5.1	2.3	3.6
Espasmos musculares	3.6	4.6	4.8	5.1	2.4	3.0
Mialgia	3.5	3.6	5.9	8.4	2.7	3.1
Insomnio	3.0	2.8	1.1	5.3	2.8	2.9
Dolor faringolaringeo	2.3	3.9	1.6	2.8	0.7	2.1

* Reacción adversa ≥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 (≥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 (≥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 (≥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 (8.5)]*.

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%).

Pediatría: En un estudio controlado de 26 semanas en niños y niñas post-menarquicas (n=140, 31% mujeres; 92% caucásicos, 1.6% de raza negra, 1.6% asiáticos, 4.8% otros), el perfil de seguridad y tolerabilidad de atorvastatina de 10 a 20 mg por día fue generalmente similar al del placebo [*véase Uso en poblaciones especificas (11.4)*].

9.2 Experiencia Post-Comercialización
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 post-comercialización 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 ampollosas (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, y pancreatitis y enfermedad pulmonar intersticial.

Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante inmunológicamente mediada, miopatía asociada con el uso de estatinas *[véase Advertencias y Precauciones (8.1)]*.

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

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 Cmax.: 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. Controle 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 (13.3)*].

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.

Sildenafilo
Cuando se administra sildenafilo en forma conjunta con amlodipino, controle la presencia de hipotensión [*ver Farmacología Clínica (13.2)*].

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 (13.3)]*.

Atorvastatina

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con estatinas aumenta con la administración concurrente de derivados de ácido fíbrico, dosis de niacina modificadoras de lípidos, ciclosporina, o inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, e itraconazol) [*véase Advertencias y Precauciones (8.1) y Farmacología Clínica (13.3)*].

10.3 Inhibidores Potentes del CYP3A4

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

Claritromicina: El ABC de atorvastatina aumentó significativamente mediante la administración concomitante de 80 mg de atorvastatina con claritromicina (500 mg dos veces al día) en comparación con atorvastatina sola *[véase Farmacología Clínica (13.3)]*. Por consiguiente, en pacientes que reciben claritromicina, se debe evitar la administración de dosis de atorvastatina >20 mg *[véase Advertencias y Precauciones (8.1), y Dosis y Administración (6)]*.

Combinación de Inhibidores de la Proteasa: El ABC de la atorvastatina aumentó significativamente con la administración concomitante de atorvastatina con diversas combinaciones de inhibidores de la proteasas de VIH, así como también con el inhibidor de proteasas de hepatitis C telaprevir, comparado con atorvastatina como monoterapia [*véase Farmacología Clínica (13.3)*]. Por lo tanto, en pacientes que reciben inhibidores de la proteasa del VIH tipranavir más ritonavir, o el inhibidor de proteasas de hepatitis C telaprevir, la administración concomitante de atorvastatina deberá ser evitada. En pacientes que toman inhibidores de la proteasa del VIH lopinavir más ritonavir, se debe tener precaución cuando se prescriba atorvastatina y la dosis mínima necesaria debe ser utilizada. En pacientes que toman inhibidores de la proteasa del VIH saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, o fosamprenavir más ritonavir, la dosis de atorvastatina no debe superar los 20 mg *[ver Advertencias y Precauciones (8.1) y Dosis y Administración (6)]*. En pacientes que toman el inhibidor de las proteasas para VIH nelfinavir o el inhibidor de las proteasas para la hepatitis C boceprevir, la dosis de atorvastatina no debe exceder los 40 mg, y se recomienda una estrecha monitorización clínica.

Itraconazol: El ABC de la atorvastatina aumentó significativamente mediante la administración concomitante de 40 mg de atorvastatina y 200 mg de itraconazol *[véase Farmacología Clínica (13.3)]*. Por consiguiente, en pacientes que reciben itraconazol, se debe evitar las dosis de atorvastatina >20 mg *[véase Advertencias y Precauciones (8.1) y Dosis y Administración (6)]*.

10.4 Jugo de toronja: Contiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con el consumo excesivo de jugo de toronja (>1.2 litros por día).

10.5 Ciclosporina: La atorvastatina y sus metabolitos son substratos del transportador OATP1B1. Los inhibidores del OATP1B1 (por ejemplo, ciclosporina) pueden incrementar la biodisponibilidad de la atorvastatina. El ABC de la atorvastatina aumentó significativamente mediante la administración concomitante de 10 mg de atorvastatina y una dosis de 5.2 mg/kg/día de ciclosporina en comparación a la de atorvastatina en monoterapia *[véase Farmacología Clínica (13.3)]*. La administración concomitante de atorvastatina con ciclosporina deberá ser evitada *[véase Advertencias y Precauciones (8.1)]*.

10.6 Gemfibrozilo: Debido a un incremento del riesgo de miopatía/rabdomiolisis cuando inhibidores de HMG-CoA reductasa son coadministrados con gemfibrozilo, se debe evitar la administración concomitante de atorvastatina con gemfibrozilo *[véase Advertencias y Precauciones (8.1)]*.

10.7 Otros Fibratos: El riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa aumenta con la concurrente administración de otros fibratos *[véase Advertencias y Precauciones (8.1)]*.

10.8 Niacina: El riesgo de efectos en el musculo esquelético podría aumentarse cuando se emplea atorvastatina en combinación con niacina; considerar la reducción de la dosis de atorvastatina para este punto *[véase Advertencias y Precauciones (8.1)]*.

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

10.10 Digoxina: Cuando se administraban en forma conjunta dosis múltiples de atorvastatina y digoxina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado estacionario aumentaron en aproximadamente un 20%. Monitorear los niveles de digoxina.

10.11 Anticonceptivos orales: La administración conjunta de atorvastatina y un anticonceptivo oral aumentó los valores del ABC para noretindrona y etinil estradiol *[véase Farmacología Clínica (13.3)]*. Se deberá considerar este incremento al momento de seleccionar un anticonceptivo oral para una mujer que recibe NORVASTOR.

10.12 Warfarina: La atorvastatina no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre el tiempo de protombina cuando se administró a pacientes que recibían tratamiento prolongado con warfarina.

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

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Embarazo Categoría X *[véase Contraindicaciones (7.2)]*
Atorvastatina está contraindicado en mujeres que están embarazadas o que pueden quedar embarazadas. Atorvastatina puede ocasionar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada. NORVASTOR debe administrarse a mujeres en edad fértil únicamente cuando sea altamente improbable que dichas pacientes conciban y se les haya informado sobre sus peligros potenciales. Si la mujer queda embarazada mientras recibe NORVASTOR, éste se deberá suspender inmediatamente e informar nuevamente a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto así como de la falta de un beneficio clínico conocido con su uso continuo durante el embarazo.

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

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

Ninguna evidencia de teratogenicidad u otra toxicidad embrio/fetal fue encontrado en ratas y conejas preñadas cuando fueron tratados por vía oral con maleato de amlodipino a dosis de hasta 10 mg de amlodipino/kg/día (respectivamente 8 veces[2] y 23 veces[2] la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en una base de mg/m^2) durante sus respectivos períodos de mayor organogénesis. Sin embargo, el tamaño de camada se redujo significativamente (en aproximadamente un 50%) y el número de muertes intrauterinas se incrementó significativamente (aproximadamente 5 veces más) en ratas que recibieron el maleato de amlodipino en una dosis equivalente a 10 mg de amlodipino/kg/día durante 14 días antes del apareamiento y durante el apareamiento y la gestación. El maleato de amlodipino ha demostrado prolongar el período de gestación y la duración del parto en ratas con esta dosis.
[2]Basado en el peso del paciente de 50 kg.

Atorvastatina
No hay estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de atorvastatina durante el embarazo. Se han notificado casos poco frecuentes de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a las estatinas. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos prospectivamente en mujeres expuestas a otras estatinas,

la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales/nacimiento de fetos muertos no superó la tasa esperada en la población general. Sin embargo, este estudio sólo pudo excluir un riesgo de tres a cuatro veces mayor de anomalías congénitas en la incidencia. En el 89% de estos casos, el tratamiento farmacológico comenzó antes del embarazo y se detuvo en el primer trimestre del embarazo cuando este fue identificado.

La atorvastatina atraviesa la placenta de ratas y alcanza un nivel en el hígado fetal equivalente al del plasma materno. La atorvastatina no fue teratogénica en ratas a dosis de hasta 300 mg/kg/día o en conejos a dosis de hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis resultaron en múltiplos de cerca de 30 veces (ratas) o 20 veces (conejo) a la exposición humana basada en el área superficial (mg/m^2) *[véase Contraindicaciones (7.2)]*.

En un estudio en ratas que recibieron atorvastatina cálcica a dosis equivalentes a 20, 100, o 225 mg/kg/día, desde el día 7 de gestación a través de la lactancia al día 21 (destete), hubo una disminución en la supervivencia de las crías al nacer, neonatos, destete, y madurez de madres tratadas con dosis de 225 mg/kg/día. El peso corporal se redujo en los días 4 y 21 en las crías de madres que recibieron dosis de 100 mg/kg/día; el peso corporal de las crías se redujo en el nacimiento y en los días 4, 21, y 91 a dosis de 225 mg/kg/día. El desarrollo de las crías se retrasó (el desarrollo de rotorod a 100 mg/kg/día y de sobresalto acústico a 225 mg/kg/día; desprendimiento de pinnas y abrir los ojos a 225 mg/kg/día). Estas dosis de atorvastatina corresponden a 6 veces (100 mg/kg) y 22 veces (225 mg/kg) en el ABC en humanos a 80 mg/día.

11.2 Parto y Trabajo de parto
No se ha realizado ningún estudio en mujeres embarazadas sobre el efecto de NORVASTOR, amlodipino o atorvastatina sobre la madre o el feto durante el parto o trabajo de parto, o sobre su duración. Se ha demostrado que el amlodipino prolonga la duración del parto en ratas.

11.3 Madres en Periodo de Lactancia
No se conoce si amlodipino es excretado en la leche humana. En ausencia de esta información, se recomienda que se suspenda la lactancia mientras NORVASTOR es administrado.

No se conoce si la atorvastatina se excreta en la leche materna; no obstante, una pequeña cantidad de otra estatina de esta clase pasa a la leche materna. Las crías lactantes de ratas que recibían atorvastatina presentaron niveles plasmáticos y hepáticos del fármaco del 50% y el 40%, respectivamente observados en la leche materna. Es posible que los niveles del medicamento en la leche materna animal no reflejen con precisión los niveles de leche materna humana. Dado que otro fármaco de esta clase pasa a la leche humana y que es posible que las estatinas causen reacciones adversas serias en los lactantes, se debe aconsejar a las mujeres que reciben NORVASTOR, no amamanten a sus niños *[véase Contraindicaciones (7.3)]*.

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
Se ha evaluado la seguridad y efectividad en pacientes entre 10-17 años de edad con hipercolesterolemia heterocigota familiar en ensayos clínicos controlados de 6 meses de duración con varones adolescentes y niñas postmenárquicas. Los pacientes tratados con atorvastatina presentaron un perfil de experiencias adversas por lo general similar al de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones fueron las experiencias adversas más frecuentes que se observaron en ambos grupos, independientemente de la evaluación de causalidad. No se han estudiado dosis superiores a 20 mg en esta población de pacientes. En este estudio controlado limitado, no se registró ningún efecto significativo sobre el crecimiento o en la madurez sexual de los varones o en la longitud del ciclo menstrual de las niñas *[véase Reacciones Adversas (9.1) y Dosis y Administración (6)]*.
Las adolescentes deben ser asesoradas sobre los métodos anticonceptivos apropiados mientras reciban tratamiento con atorvastatina *[véase Contraindicaciones (7.2) y Uso en poblaciones especificas (11.1)]*.
Atorvastatina no ha sido estudiada en ensayos clínicos controlados en los que participen pacientes en etapa previa a la pubertad o pacientes menores de 10 años de edad.

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 hipercolesterolemia familiar homocigota 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 cardiaca, 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 ≥ 65 años de edad y 2,800 (7%) tenían ≥ 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 (≥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 (7.1) y Farmacología Clínica (13.3)]*.

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 clínica recomendada para humanos sobre una base de mg/m^2) produjeron vasodilatación periférica e hipotensión marcada.

Si se produce una sobredosis con amlodipino, inicie una activo monitoreo cardiaco y respiratorio. Realice mediciones frecuentes de la presión arterial. Si se produce hipotensión, inicie soporte cardiovascular, incluyendo elevación de las extremidades y administración de líquidos. Si la hipotensión sigue sin responder a estas medidas de conservación, considere la administración de vasopresores (tales como la fenilefrina) poniendo especial atención al volumen del líquido circulante y al 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 el caso de una sobredosis, el paciente deberá ser tratado sintomáticamente, 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 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

13.1 Mecanismo de Acción
NORVASTOR es una combinación de dos drogas; 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

cardiaco. 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 esteroles, 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 cardiaco 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 influjo 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 cardiaco. 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 vasoespástica: 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_2 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 vasoespástica (de Prinzmetal o variante).

Atorvastatina
El colesterol y los triglicéridos circulan en el torrente sanguíneo como parte de los complejos de lipoproteínas. Con la ultracentrifugación, estos complejos se separan en fracciones HDL (lipoproteína de alta densidad), IDL (lipoproteína de densidad intermedia), LDL (lipoproteína de baja densidad), y VLDL (lipoproteína de muy baja densidad). Los triglicéridos (TG) y el colesterol en el hígado se incorporan a la VLDL y se liberan en el plasma para su distribución a los tejidos periféricos. La lipoproteína LDL se forma a partir de la VLDL y se cataboliza principalmente a través del receptor LDL de alta afinidad.

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

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

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.

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

Igual que las LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos y enriquecidas en colesterol, incluyendo a las VLDL, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y remanentes, también pueden producir aterosclerosis. Los triglicéridos plasmáticos elevados se encuentran a menudo en una triada con bajos niveles de HDL-C y pequeñas partículas de LDL, así como en asociación con los factores de riesgo metabólico no lipídico para el desarrollo de enfermedades coronarias. En ese sentido, no se ha demostrado en forma constante que los TG totales en plasma

sean un factor de riesgo independiente para CHD. Además, no se ha determinado el efecto independiente del aumento de la HDL o la reducción de los TG en el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular y coronaria.

13.2 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 cardiaca 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 cardiaca 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 cardiaca 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 dio lugar a 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 cardiaca 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 cardiaco 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 éste, 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

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

13.3 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 Cmax 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 ≥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 (7.3) y Uso en poblaciones especificas (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-hidroximetabolito 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 extra-hepático; 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

Geriátrica

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 Cmax y 30% para el ABC) en sujetos de edad avanzada sanos (≥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 Especificas (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: No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

Sexo

Atorvastatina: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en las mujeres difieren de las de los varones (aproximadamente 20% más altas para la Cmax 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 Cmax 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 Cmax y el ABC aumentan 16 veces y 11 veces, respectivamente *[véase Contraindicaciones (7.1)]*.

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

Insuficiencia Cardiaca

Amlodipino: En pacientes con insuficiencia cardiaca 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, sildenafilo 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 Tabla 3 muestra los efectos de otros Fármacos en la farmacocinética de atorvastatina

TABLA 3. Efecto de la administración Conjunta de otros Fármacos sobre la Farmacocinética de la Atorvastatina

Medicamento administrado de forma conjunta y régimen posológico	**Atorvastatina**		
	Dosis del medicamento (mg)	**Cambio en el ABC**	**Cambio en la Cmax**
#Ciclosporina 5.2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg cada día por 28 días	↑ 870%	↑ 1070%
#Tipranavir 500 mg dos veces al día /ritonavir 200 dos veces al día, por 7 días	10 mg, dosis única	↑ 940%	↑ 860%
#Telaprevir 750 mg cada 8 horas, por 10 días	20 mg, dosis única	↑ 790%	↑ 1060%
#,‡Saquinavir 400 mg dos veces al día /ritonavir 400 mg dos veces al día, por 15 días	40 mg cada día por 4 días	↑ 390%	↑ 430%
#Claritromicina 500 mg dos veces al día, por 9 días	80 mg cada día por 8 días	↑ 440%	↑ 540%
#Darunavir 300 mg dos veces al día/ ritonavir 100 mg dos veces al día, por 9 días	10 mg cada día por 4 días	↑ 340%	↑ 230%
#Itraconazol 200 mg cada día, por 4 días	40 mg, dosis única	↑ 330%	↑ 20%
#Fosamprenavir 700 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día, por 14 días	10 mg cada día por 4 días	↑ 250%	↑ 280%
#Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día, por 14 días	10 mg cada día por 4 días	↑ 230%	↑ 400%
#Nelfinavir 1250 mg dos veces al día, por 14 días	10mg cada día por 28 días	↑ 74%	↑ 220%
#Jugo de Toronja, 240 mL cada día*	40 mg, dosis única	↑ 37%	↑ 16%
Diltiazem 240 mg cada día, por 28 días	40 mg, dosis única	↑ 51%	Sin cambio
Eritromicina 500 mg cuatro veces al día, por 7 días	10 mg, dosis única	↑ 33%	↑ 38%
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, dosis única	↑ 15%	↓ 12 %
Cimetidina 300 mg cuatro veces al día, por 2 semanas	10 mg cada día por 2 semanas	↓ Menos del 1%	↓ 11%
Colestipol 10 mg dos veces al día, por 28 semanas	40 mg cada día por 28 semanas	No determinado	↓ 26%**

Medicamento administrado de forma conjunta y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis del medicamento (mg)	**Cambio en el ABC**	**Cambio en la Cmax**
Maalox TC® 30 mL cada día, por 17 días	10 mg cada día por 15 días	↓ 33%	↓ 34%
Efavirenz 600 mg un vez al día, por 14 días	10 mg por 3 días	↓41%	↓ 1%
#Rifampicina 600 mg una vez al día, por 7 días (administrado en forma conjunta)†	40 mg, dosis única	↑ 30%	↑ 2.7 veces
#Rifampicina 600 mg una vez al día, por 5 días (dosis separadas)†	40 mg, dosis única	↓ 80%	↓ 40%
#Gemfibrozilo 600 mg dos veces al día, por 7 días	40 mg, dosis única	↑ 35%	↓ Menos de 1%
#Fenofibrato 160 mg cada día, por 7 días	40 mg, dosis única	↑ 3%	↑ 2%
Boceprevir 800 mg tres veces al día, por 7 días	40 mg, dosis única	↑ 2.30 veces	↑ 2.66 veces

Véase *Advertencias y Precauciones (8.1)* e *Interacciones Medicamentosas (10)* con importancia clínico.

* Se han reportado grandes incrementos en el ABC (hasta 2.5 veces) y/o la Cmáx (hasta 71%) con un consumo excesivo de jugo de toronja (≥ 750 mL – 1.2 litros por día).

** Muestra única extraída de 8 a 16 horas después de la dosis.

† 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, 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 4 muestra los efectos de atorvastatina en la farmacocinética de otros fármacos.

Tabla 4. 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)	**Cambio en el ABC**	**Cambio en la Cmax**
80 mg cada día, por 15 días	Antipirina, 600 mg dosis única	↑ 3%	↓ 11%
80 mg cada día, por 14 días	Digoxina 0.25 mg cada día, por 20 días	↑ 15%	↑ 20 %
40 mg cada día, por 22 días	Anticonceptivo cada día, por 2 meses - noretindrona 1 mg - etinilestradiol 35µg	 ↑ 28% ↑ 19%	 ↑ 23% ↑ 30%
10mg, dosis única	Tipranavir 500 mg dos veces al días/ritonavir 200mg dos veces al día, por 7 días	Sin cambios	Sin cambios
10mg cada día, por 4 días.	Fosamprenavir 1400mg dos veces al día, por 14 días	↓ 27%	↓ 18%
10mg cada día, por 4 días	Fosamprenavir 700 mg dos veces al días/ritonavir 100 mg dos veces al día, por 14 días	Sin cambios	Sin cambios

14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

14.1 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^2, similar a la dosis humana máxima recomendada, de 10 mg de amlodipino/día.[3] Para la rata, el nivel de dosis más alto fue, en una base de mg/m^2, aproximadamente dos veces la dosis humana máxima recomendada.[3]

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[3] de 10 mg/día en una base mg/m^2).

[3]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 rabdomiosarcoma 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*.

No hubo efectos sobre la fertilidad cuando se les administró atorvastatina cálcica a ratas en dosis equivalentes de hasta 175 mg de atorvastatina/kg/día (15 veces la exposición en humanos). 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 machos 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.

15. DATOS FARMACÉUTICOS

15.1 Lista de excipientes

NORVASTOR 5mg/10mg, NORVASTOR 5mg/20mg y NORVASTOR 5mg/40mg Tabletas recubiertas:
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

15.2 Incompatibilidades
Ninguna conocida

15.3 Tiempo de vida útil
No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

15.4 Precauciones especiales de conservación
Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

15.5 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

NORVASTOR 5 mg/40 mg Tabletas recubiertas
Caja de cartulina x 10 tabletas en blíster PA-AL/PVC-AL color plateado

15.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación
Sin requisitos específicos

Teléfono: +511-615-2100

LLD_Per_USPI_06Nov2017_v1