



NORVASTOR® 5 mg + 10 mg
NORVASTOR® 5 mg + 20 mg
(Amlodipino + Atorvastatina)
Tabletas Recubiertas

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

NORVASTOR 5 mg + 10 mg:

Cada tableta recubierta contiene:

Besilato de amlodipino equivalente a 5 mg de Amlodipino.

Atorvastatina cálcica (*) equivalente a 10 mg de Atorvastatina.

NORVASTOR 5 mg + 20 mg:

Cada tableta recubierta contiene:

Besilato de amlodipino equivalente a 5 mg de Amlodipino.

Atorvastatina cálcica (*) equivalente a 20 mg de Atorvastatina.

(*) Atorvastatina cálcica, Cristalina Tipo I.

Excipientes

Para conocer una lista completa de los excipientes, consulte la sección 14.1.

2. CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA

Antianginoso, antihipertensivo, agente reductor de lípidos.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas.

5. INDICACIONES Y USO

NORVASTOR® es un medicamento con prescripción que combina NORVASC® (besilato de amlodipino) y LIPITOR® (atorvastatina cálcica) en una tableta.

NORVASTOR se administra en adultos que necesitan NORVASC y LIPITOR.

NORVASC se utiliza para tratar:

- Presión arterial elevada (hipertensión) y
- Dolor de pecho (angina) y
- Arterias bloqueadas del corazón (enfermedad arterial coronaria).

LIPITOR se utiliza para disminuir los niveles de colesterol "malo" y triglicéridos en su sangre. También puede aumentar los niveles de colesterol "bueno".

LIPITOR también se utiliza para disminuir el riesgo de ataque cardíaco, apoplejía, ciertos tipos de cirugía cardíaca y dolor de pecho en pacientes que presentan cardiopatía o factores de riesgo de cardiopatía, tales como:

- Edad, tabaquismo, hipertensión arterial, bajos niveles de colesterol "bueno", antecedentes familiares de cardiopatía.
- LIPITOR puede disminuir el riesgo de ataque cardíaco o apoplejía en pacientes con diabetes y factores de riesgo tales como:
 - Enfermedad diabética del ojo, problemas renales, tabaquismo o hipertensión arterial.

6. CONTRAINDICACIONES

No tome NORVASTOR si:

- Está embarazada o cree que puede estar embarazada, o si planea quedar embarazada. NORVASTOR puede dañar al feto. Si queda embarazada, deje de consumir NORVASTOR y llame a su médico de inmediato.
- Si se encuentra en etapa de lactancia. NORVASTOR puede pasar a la leche materna y puede causarle daño a su bebé. No amamante mientras consuma NORVASTOR.
- Tiene problemas hepáticos.
- Es alérgico a cualquier componente de NORVASTOR. Los principios activos son atorvastatina cálcica y besilato de amlodipino. Consulte al final de este inserto para ver una lista completa de los ingredientes.

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Avise a su médico o farmacéutico sobre todas sus afecciones de salud, antes de empezar a tomar LIPITOR, incluso si usted presenta:

- Cardiopatía.
- Dolor o debilidad muscular.
- Diabetes.
- Problemas a la tiroidea.
- Problemas renales.
- O bebe más de 2 vasos de alcohol diarios.
- Si tiene o ha tenido miastenia (una enfermedad que cursa con debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar) o miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares), ya que las estatinas a veces pueden agravar la enfermedad o provocar la aparición de miastenia.

Dígale a su médico sobre todos los medicamentos que consume, incluso los medicamentos con y sin prescripción, vitaminas y suplementos a base de hierbas. NORVASTOR y ciertos otros medicamentos pueden interactuar y causar efectos secundarios serios. En especial, informe a su médico si consume medicamentos para:

- Su sistema inmunológico.
 - Anticonceptivos.
 - Insuficiencia cardíaca.
- Virus de la hepatitis C.
 - VIH (SIDA).
 - Antivirales.

Puede consumir nitroglicerina y NORVASTOR juntos. Si consume nitroglicerina para tratar el dolor de pecho (angina), no deje de hacerlo mientras consume NORVASTOR. Conozca todos los medicamentos que toma. Conserve una lista de estos con usted para mostrarla a su médico y a su farmacéutico.

- Evite quedar embarazada. Si queda embarazada, deje de consumir NORVASTOR inmediatamente y llame a su médico.
- No amamante. NORVASTOR puede pasar a la leche materna y puede causarle daño a su bebé.

Información General sobre NORVASTOR

Los medicamentos a veces se recetan para afecciones que no se mencionan en los insertos informativos para el paciente. No consuma NORVASTOR para tratar una afección para la que no se ha prescrito. No administre NORVASTOR a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede causarles daño.

Este inserto resume la información más importante sobre NORVASTOR. Si desea obtener más información, hable con su médico. Pida a su médico o farmacéutico que le entregue información sobre NORVASTOR dirigida a profesionales de la salud.

8. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Consuma NORVASTOR una vez al día, exactamente como se lo indica su médico. No cambie la dosis ni suspenda la ingesta de NORVASTOR sin consultar con su médico.
- Consuma NORVASTOR todos los días a cualquier hora del día, aproximadamente a la misma hora todos los días. NORVASTOR se puede consumir con o sin alimentos.
- No rompa las tabletas antes de consumirlas. Consulte con su médico si tiene algún problema para tragar las tabletas.
- Su médico debe indicarle una dieta baja en grasas antes de administrarle NORVASTOR. Mantenga esta dieta baja en grasa mientras consuma NORVASTOR.
- Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No consuma NORVASTOR si hace más de 12 horas que olvidó tomar su última dosis. Simplemente ingiera la próxima dosis a su hora regular. No ingiera 2 dosis de NORVASTOR al mismo tiempo.

9. SOBREDOSIS:

- Si accidentalmente ingiere demasiado NORVASTOR, llame a su médico o al centro de información toxicológica, o diríjase a la sala de urgencias más cercana.

10. REACCIONES ADVERSAS

Si observa alguna reacción adversa que no se menciona en este inserto, consulte con su médico o farmacéutico.

NORVASTOR puede causar efectos secundarios serios. Estos efectos secundarios han ocurrido solamente a una pequeña cantidad de personas. Su médico puede realizarle pruebas para detectarlos. Estos efectos secundarios generalmente desaparecen si se reduce la dosis o se suspende NORVASTOR. Estos efectos secundarios serios incluyen:

- **Problemas musculares.** NORVASTOR puede causar problemas musculares serios que pueden conllevar problemas renales, incluida la insuficiencia renal. Usted tiene mayores posibilidades de desarrollar problemas musculares si consume ciertos tipos de medicamentos con NORVASTOR.
- **Problemas hepáticos.** Su médico debe realizar análisis de sangre para revisar su hígado antes de que inicie el tratamiento con NORVASTOR y si presenta síntomas de problemas hepáticos mientras consume NORVASTOR. Llame a su médico de inmediato si presenta los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

- Se siente cansado o débil.
- Pérdida del apetite.
- Dolor abdominal superior.
- Orina de color ámbar oscuro.
- Coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos.
- **Presión arterial baja o mareos.**
- **Rigidez muscular, temblor y/o movimiento anormal de los músculos.**

Llame a su médico inmediatamente si:

- Presenta problemas musculares, tales como debilidad, sensibilidad o dolor que se manifiesta sin una buena razón, especialmente si también tiene fiebre o se siente más cansado que de costumbre. Esto puede ser una señal temprana de un problema muscular inusual.
- Problemas musculares que no desaparecen, incluso después de que su médico le ha aconsejado dejar de consumir NORVASTOR. Su médico puede realizar más pruebas para diagnosticar la causa de sus problemas musculares.
- Reacciones alérgicas, que incluyen hinchazón del rostro, labios, lengua y/o garganta que pueden causar dificultad para respirar o tragar y que pueden requerir tratamiento inmediato.
- Presenta náuseas y vómitos, dolor estomacal.
- Su orina es de color marrón u oscura.
- Se siente más cansado que de costumbre.
- Presenta coloración amarillenta de la piel y de la parte blanca de los ojos.
- Presenta reacciones alérgicas cutáneas.
- **Dolor de pecho que no desaparece o empeora.** A veces cuando inicia el tratamiento con NORVASTOR o aumenta su dosis, el dolor de pecho empeora o se puede presentar un ataque cardíaco. Si esto ocurre, llame a su médico o diríjase a la sala de emergencias inmediatamente.

Los efectos secundarios comunes de NORVASTOR incluyen:

- Diarrea.
- Inflamación en las piernas o en los tobillos.
- Náuseas.
- Molestia estomacal.
- Dolor muscular y articular.
- Alteraciones en los resultados de algunos análisis de sangre de laboratorio.

Se han informado efectos secundarios adicionales: cansancio, problemas de tendones, pérdida de memoria y confusión.

Reacciones adversas con frecuencia no conocida:

- Miastenia gravis (una enfermedad que provoca debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar).
- Miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares).

Consulte a su médico si presenta debilidad en los brazos o las piernas que empeora después de periodos de actividad, visión doble o caída de los párpados, dificultad para tragar o dificultad para respirar.

Hable con su médico o farmacéutico sobre los efectos secundarios que le molestan o que no desaparecen. Existen otros efectos secundarios de NORVASTOR. Consulte a su médico o farmacéutico para obtener una lista completa.

Notificación de posibles efectos adversos

Si experimenta efectos secundarios, hable con su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye los posibles efectos secundarios que no se mencionan en este inserto. También puede notificar efectos secundarios directamente a través del sistema nacional de notificación de farmacovigilancia. Puede informar los efectos secundarios al correo farmacovigilancia@aspeninc.com. Si está en Perú puede llamar al: 0 800 137 37 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) al correo farmacovigilancia@minsa.gob.pe. Al informar los efectos secundarios, puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

11. 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_{max} : 91% (intervalo de confianza del 90%: de 80 a 103%); no obstante, el AUC 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

11.1 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.

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.

11.2 Efecto del amlodipino sobre otros medicamentos

Imunosupresores

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.

Atorvastatina

11.3 Interacciones Farmacológicas que pueden Aumentar el Riesgo de Miopatía y Rabdomiólisis con Atorvastatina

Atorvastatina es un sustrato de CYP3A4 y transportadores (por ejemplo, OATP1B1/B3, P-gp o BCRP). Los niveles plasmáticos de atorvastatina pueden incrementarse significativamente con la administración concomitante de inhibidores de CYP3A4 y transportadores. La Tabla 1 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 (7)*].

Tabla 1. Interacciones Farmacológicas que pueden aumentar el riesgo de Miopatía y Rabdomiólisis con Atorvastatina

Ciclosporina o Gemfibrozil
Impacto Clínico: Los niveles plasmáticos de atorvastatina aumentaron significativamente con la administración concomitante de atorvastatina y ciclosporina, un inhibidor de CYP3A4 (OATP1B1). Gemfibrozil puede causar miopatía cuando se administra solo. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con el uso concomitante de ciclosporina o gemfibrozil con atorvastatina.
Intervención: No se recomienda el uso concomitante de ciclosporina o gemfibrozil con atorvastatina.
Medicamentos antifúngicos
Impacto Clínico: Los niveles plasmáticos de atorvastatina aumentaron significativamente con la administración concomitante de atorvastatina con muchos medicamentos antifúngicos, que son inhibidores de CYP3A4 y transportadores (por ejemplo, BCRP, OATP1B1/B3, P-gp, MRP2 y OAT2). Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis con el uso concomitante de ledipasvir más sofosbuvir con atorvastatina.
Intervención: <ul style="list-style-type: none">• No se recomienda el uso concomitante de ledipasvir más sofosbuvir o glicazavir más pibrentavir con atorvastatina.• En pacientes que toman ledipasvir más ritonavir, o simprevir, se debe considerar el riesgo/beneficio del uso concomitante con atorvastatina.• En pacientes que toman sofosbuvir más ritonavir, duraravir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir más ritonavir, elbasvir más grazoprevir o sofosbuvir, no exceda de 20 mg de atorvastatina.• En pacientes que toman neflavir, no exceda de 40 mg de atorvastatina [ver <i>Dosis y Administración (8)</i>].• Considere el riesgo/beneficio del uso concomitante de ledipasvir más sofosbuvir con atorvastatina.• Monitorear 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.
Ejemplo: Tipranavir más ritonavir, glicazavir más pibrentavir, lopinavir más ritonavir, simprevir, sofosbuvir más ritonavir, duraravir más ritonavir, elbasvir más grazoprevir, fosamprenavir más ritonavir, elbasvir más grazoprevir o sofosbuvir, no exceda de 20 mg de atorvastatina.
Antibióticos Azólicos o Antibióticos Macrólidos Selectivos
Impacto Clínico: Los niveles plasmáticos de atorvastatina aumentaron significativamente con la administración concomitante de atorvastatina con determinados antibióticos azólicos o antibióticos macrólidos, debido a la inhibición de CYP3A4 y/o transportadores.
Intervención: En pacientes que toman claritromicina o itraconazol, no exceda de 20 mg de atorvastatina [ver <i>Dosis y Administración (8)</i>]. Considere el riesgo/beneficio del uso concomitante de otros antibióticos azólicos o antibióticos macrólidos con atorvastatina. Monitorear 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.
Ejemplo: Eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketokonazol, posaconazol y voriconazol.
Niacina
Impacto Clínico: Se han observado casos de miopatía y rabdomiólisis con el uso concomitante de dosis modificadoras de lípidos de niacina (1 gramo/día de niacina) con atorvastatina.
Intervención: Considere 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, monitorear 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.
Fibrato (excepto Gemfibrozil)
Impacto Clínico: Los fibratos pueden causar miopatía cuando se administran solos. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con el uso concomitante de fibrato con atorvastatina.
Intervención: Considere si el beneficio del uso concomitante de fibrato con atorvastatina es superior al aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis. Si se decide el uso concomitante, monitorear 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.

Colestiramina	
Impacto Clínico:	Se han notificado casos de migraña y rabdomiolisis con el uso concomitante de colestiramina con atorvastatina.
Interacción:	Considerar el riesgo/beneficio del uso concomitante de colestiramina con atorvastatina. Si se decide el uso concomitante, monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de migraña, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante el ajuste ascendente de la dosis de cualquiera de los dos fármacos.
Jugo de Toronja	
Impacto Clínico:	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 migraña y rabdomiolisis.
Interacción:	Evitar la ingesta de grandes cantidades de jugo de toronja, más de 1,2 litros al día, cuando se esté tomando atorvastatina.

11.4 Interacciones Farmacológicas que pueden Disminuir la Exposición a Atorvastatina

La Tabla 2 presenta interacciones farmacológicas que pueden disminuir la exposición a atorvastatina e instrucciones para prevenirlas o administrarlas.

Tabla 2. Interacciones Farmacológicas que pueden Disminuir la Exposición al Atorvastatina

Rifampicina	
Impacto Clínico:	La administración concomitante de atorvastatina con rifampicina, un inductor del citocromo P450 3A4 y un inhibidor del CYP7B1, 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.
Interacción:	Administrar atorvastatina y rifampicina simultáneamente.

11.5 Efectos de Atorvastatina sobre Otros Medicamentos

La Tabla 3 presenta el efecto de atorvastatina sobre otros medicamentos e instrucciones para prevenirlas o administrarlas.

Tabla 3. Efectos de Atorvastatina sobre Otros Medicamentos

Anticoagulantes Orales	
Impacto Clínico:	La administración conjunta de atorvastatina y un anticoagulante oral incrementó las concentraciones plasmáticas de warfarina y el efecto.
Interacción:	Considerar este al seleccionar un anticoagulante oral para pacientes que toman atorvastatina.
Digoxina	
Impacto Clínico:	Cuando se administraron dosis múltiples de atorvastatina y digoxina concomitantemente, aumentaron las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado estacionario.
Interacción:	Monitorizar adecuadamente a los pacientes que toman digoxina.

12. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

12.1 Embarazo

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 (6)*]. 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 embriofetal 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/m²). 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 ≥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 prematuro 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 datos limitados 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 >3 a 4 veces en las anomalías congénitas sobre la incidencia base. En el 69% 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 (rate) o 20 veces (conejo) la exposición humana a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) según el área de superficie (mg/m²). 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 post-parto 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 postparto a dosis de 100 mg/kg/día y hasta el día 91 postparto a dosis de 225 mg/kg/día. Hubo retraso en el desarrollo de las crías (rendimiento del rotador 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 períodos 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.

12.2 Madres en Período de Lactancia

Resumen de riesgos

NORVASTOR está contraindicado durante la lactancia.

Atorvastatina

El uso de atorvastatina está contraindicado durante la lactancia [ver *Contraindicaciones (6)*]. 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 relavado informan que el amlodipino está presente en la leche materna a una dosis infantil relativa mediana estimada del 42%. 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.

12.3 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 (12)*].

12.4 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 y 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 ≥190mg/dL, o
- LDL-C ≥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 (8)*, *Reacciones Adversas (10)*].

* Un ensayo clínico controlado con placebo de 6 meses de duración en 187 mujeres y niñas posmenárgicas, 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 posmenárgicas sobre recomendaciones de anticoncepción, si correspondiera para el paciente [ver *Uso en poblaciones específicas (12)*].

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.

12.5 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 (8)*].

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 miopatia.

12.6 Insuficiencia hepática

NORVASTOR está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas hepáticas [ver *Contraindicaciones (6)*].

13. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No conocido.

14. DATOS FARMACÉUTICOS

14.1 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.

14.2 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

14.3 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

14.4 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos especiales.

LL-PLD_Per_USPI_LAB-0347-12.0_22.Jan2021_v3