



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NORVASC® Comprimidos de 5 mg
NORVASC® Comprimidos de 10 mg

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

NORVASC®

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo:

Besilato de amlodipino

Los comprimidos contienen besilato de amlodipino equivalente a 5 mg y 10 mg de amlodipino.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Hipertensión

Amlodipino está indicado como agente de primera línea en el tratamiento de la hipertensión y puede utilizarse como único agente para controlar la presión sanguínea en la mayoría de los pacientes. Los pacientes no adecuadamente controlados con un sólo agente antihipertensivo (otros diferentes a amlodipino), pueden resultar beneficiados con la adición de amlodipino, el cual se ha utilizado en combinación con: diuréticos tiazídicos, alfa bloqueadores, agentes bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos, o inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA).^{4, 8-11}

Angina Crónica Estable

Amlodipino está indicado para el tratamiento de primera elección de la isquemia miocárdica, bien sea si ésta es ocasionada por una obstrucción fija (angina estable) y/o vasoespasmo /vasoconstricción (angina de Prinzmetal o angina variante) de la vasculatura coronaria. Amlodipino puede utilizarse en aquellos casos en donde el cuadro clínico sugiera un posible componente vasoespástico /vasoconstrictor incluso si todavía no se ha confirmado el diagnóstico de vasoespasmo /vasoconstricción. Amlodipino

Página 1 de 19



puede utilizarse solo como monoterapia o en combinación con otras drogas anti-angínicas en pacientes con angina que no respondan al tratamiento con nitratos y/o a dosis adecuadas de betabloqueadores.¹²⁻¹⁶

4.2 Posología y Método de Administración

Tanto para la hipertensión como para la angina, la dosis inicial usual es de 5 mg de amlodipino una vez al día, la cual puede incrementarse hasta una dosis máxima de 10 mg dependiendo de la respuesta individual del paciente.^{2-7, 12-17}

No se necesita realizar ajuste alguno de la dosificación de amlodipino en aquellos casos que involucren la administración concomitante de diuréticos tiazídicos, betabloqueadores e inhibidores de la ECA.^{8-11, 18}

Uso en Pacientes de Edad Avanzada

Se recomienda para este grupo de pacientes regímenes de dosificación normales. Amlodipino, es utilizado a dosis similares en estos pacientes y en pacientes más jóvenes, es igualmente bien tolerada.

Uso en Niños^{87, 88}

La dosis oral antihipertensiva recomendada en pacientes pediátricos de edades entre 6 y 17 años es de 2.5 a 5 mg diarios. Dosis mayores de 5 mg diarios no han sido estudiadas en pacientes pediátricos (ver sección 5.1, **Propiedades Farmacodinámicas** y sección 5.2, **Propiedades Farmacocinéticas**).

El efecto de amlodipino en la presión arterial de pacientes menores de 6 años de edad no es conocida.

Uso en Pacientes con Función Hepática Deteriorada

Ver, sección 4.4. **Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso.**

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal

Amlodipino puede utilizarse a dosis normales en pacientes con insuficiencia renal. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se encuentran correlacionados con el grado de deterioro renal. Amlodipino no es dializable.²⁰⁻²²

4.3 Contraindicaciones

Amlodipino está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a las dihidropiridinas* o a cualquiera de los excipientes.⁹⁶



*Amlodipino es un bloqueador del canal de calcio dihidropiridínico.⁹⁶

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Uso en pacientes con Falla Cardíaca

En un estudio controlado por placebo a largo plazo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con falla cardíaca clase de la New York Heart Association (NYHA) clases III y IV de etiología no isquémica, amlodipino fue asociado con un incremento de reportes de edema pulmonar, a pesar de no haber diferencias significativas en la incidencia de empeoramiento de falla cardíaca cuando se comparó con placebo²³ (ver sección 5.1 de **Propiedades Farmacodinámicas**).

Uso en Pacientes con Función Hepática Deteriorada

Tal como sucede con todos los antagonistas del calcio, el tiempo de vida media de amlodipino se prolongó en pacientes con función hepática deteriorada, no se han determinado aún las recomendaciones de dosificación precisas para estos pacientes. La droga deberá por lo tanto administrarse con precaución en esta clase de pacientes.²⁴

4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Amlodipino se ha administrado confiablemente con diuréticos tiazídicos, alfa bloqueadores, beta bloqueadores, inhibidores de la ECA, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, drogas anti-inflamatorias no esteroideas, antibióticos e hipoglicemiantes orales.^{4, 8-11, 18}

La información obtenida en estudios *in vitro* con plasma humano indica que amlodipino no tiene ningún efecto sobre la unión a las proteínas de las drogas que se sometieron a prueba (digoxina, fenitoína, warfarina, o indometacina).

Simvastatina

La administración conjunta de múltiples dosis 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77 % en la exposición a la simvastatina en comparación con la simvastatina sola. La dosis límite de simvastatina en pacientes tratados con amlodipino es 20 mg diarios.⁹⁶

Jugo de pomelo

La co-administración de 240ml de jugo de pomelo con una dosis única oral de amlodipino 10mg en 20 voluntarios sanos, no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de amlodipino. El estudio no permitió examinar el efecto del polimorfismo genético en el CYP3A4, la principal enzima responsable del metabolismo de amlodipino; por lo tanto, la administración de amlodipino acompañada de pomelo o jugo de pomelo no se recomienda ya que puede aumentar la biodisponibilidad en



determinados pacientes, con el consecuente aumento de los efectos hipotensores.^{94, 96}

Inhibidores del CYP3A4

La administración conjunta de una dosis diaria de 180 mg de diltiazem con 5 mg de amlodipino en pacientes ancianos hipertensos (69 a 87 años de edad) produjo un aumento del 57 % en la exposición sistémica al amlodipino.⁹³ La administración conjunta de eritromicina en voluntarios sanos (18 a 43 años de edad) no modificó de manera significativa la exposición sistémica al amlodipino (22 % de aumento en el área bajo la curva de concentración frente a tiempo [AUC]).⁹⁵ Si bien la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta, las variaciones farmacocinéticas pueden ser mayores en los ancianos.

Los inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej.: ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipino en un grado mucho mayor que el diltiazem. El amlodipino debe administrarse con cautela acompañado de inhibidores del CYP3A4.⁹⁶

Claritromicina

Claritromicina es un inhibidor del CYP3A4. Hay un riesgo mayor de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina con amlodipino. Se recomienda monitorear con atención los pacientes a los cuales se les administra amlodipino conjuntamente con claritromicina.¹⁰⁰

Inductores del CYP3A4

No hay datos disponibles con respecto al efecto de los inductores del CYP3A4 sobre el amlodipino. El uso concomitante de inductores del CYP3A4 (p. ej.: rifampicina, *Hypericum perforatum*) pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de amlodipino. El amlodipino debe administrarse con cautela con inductores del CYP3A4.

En los siguientes estudios, no hay modificaciones significativas en la farmacocinética del amlodipino ni de ningún otro fármaco dentro del estudio, cuando se co-administran.

Estudios Especiales: Efecto de otros agentes sobre Amlodipino²⁶

Cimetidina: La co-administración de amlodipino con cimetidina no alteró la farmacocinética del amlodipino.

Aluminio/Magnesio (Antiácido)

La co-administración de aluminio/magnesio (antiácido) con una dosis única de amlodipino no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética del amlodipino.

Sildenafil

Una dosis única de 100mg de sildenafil en sujetos con hipertensión esencial no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos del amlodipino. Cuando el amlodipino y sildenafil fueron utilizados en combinación, cada agente independientemente ejerció su efecto propio de disminución de la presión sanguínea.



Estudios Especiales: Efecto de Amlodipino sobre otros agentes.²⁶

Atorvastatina

La co-administración de múltiples dosis de 10mg de amlodipino con 80mg de atorvastatina, resultó en un cambio no significativo de los parámetros farmacocinéticos de atorvastatina en el estado estable.

Digoxina

La co-administración de amlodipino con digoxina no cambió los niveles séricos de digoxina o el clearance renal de digoxina en voluntarios sanos.^{27,28}

Etanol (Alcohol)

La dosis única y múltiple de 10mg de amlodipino no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética del etanol.

Warfarina

La co-administración de amlodipino con warfarina no cambió el tiempo de protrombina en respuesta a warfarina.

Ciclosporina

No se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, con excepción de pacientes de trasplante renal. Varios estudios en pacientes de trasplante renal informan que la coadministración de amlodipino con ciclosporina afecta las concentraciones mínimas de ciclosporina desde ningún cambio hasta un aumento del 40%. Debe considerarse el monitoreo de los niveles de ciclosporina en pacientes de trasplante renal que reciben amlodipino.⁹⁹

Tacrolimus

Existe riesgo de niveles sanguíneos mayores de tacrolimus cuando se lo co-administra con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, deben monitorearse los niveles sanguíneos de tacrolimus y ajustarse las dosis de tacrolimus, según sea necesario, durante la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus.¹⁰⁰

Inhibidores de la diana de Rapamicina en Células de Mamíferos (mTOR)

Los inhibidores de mTOR tales como el sirolimus, el temsirolimus y el everolimus son sustratos de CYP3A. El amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de los inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.¹⁰²

Interacciones con Drogas/Pruebas de Laboratorio: No se conocen.



4.6 **Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

No se ha establecido aún la seguridad de amlodipino en mujeres embarazadas o en período de lactancia. Amlodipino no demostró toxicidad en los estudios sobre reproducción en animales, con excepción de demoras en el alumbramiento y la prolongación de éste en ratas cuando se administró a un nivel de dosificación 50 veces mayor a la dosis máxima recomendada para humanos. En consecuencia, el uso en el embarazo solamente se recomienda en aquellos casos en donde no exista una alternativa más segura, y en los casos en donde la enfermedad por si misma constituya un riesgo superior para la madre y el feto.²⁹ No hubo efectos sobre la fertilidad de ratas tratadas con amlodipino (ver sección 5.3. **Datos de Seguridad Preclínicas**).

La experiencia en seres humanos indica que amlodipino se transfiere a la leche materna humana. La relación mediana de concentración de amlodipino en leche/plasma en 31 mujeres en periodo de lactancia con hipertensión inducida por el embarazo fue de 0,85 después de la administración de amlodipino con una dosis inicial de 5 mg una vez al día que se ajustó según necesidad (dosis diaria media y dosis diaria ajustada según el peso corporal: 6 mg y 98,7 µg/kg, respectivamente). La dosis diaria estimada de amlodipino en el lactante mediante la vía leche materna fue de 4,17 µg/kg¹⁰¹.

4.7 **Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas**

La experiencia clínica con amlodipino indica que es improbable que deteriore la capacidad del paciente para conducir vehículos o usar maquinaria. Sin embargo, en pacientes que presenten dolor de cabeza, fatiga o náuseas, la habilidad para reaccionar puede estar disminuida.

4.8 **Reacciones Adversas**

Amlodipino es bien tolerado. En estudios clínicos controlados con placebo en los que participaron pacientes con hipertensión o angina, los efectos secundarios más comúnmente observados fueron:

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones secundarias y adversas
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	dolor de cabeza, mareos, somnolencia
<i>Trastornos cardíacos</i>	palpitaciones
<i>Trastornos vasculares</i>	rubor
<i>Trastornos digestivos</i>	dolor abdominal, náuseas
<i>Trastornos generales y enfermedades en el sitio de administración</i>	edema, fatiga

En estos estudios clínicos no se encontró ningún patrón de anomalías en las pruebas de laboratorio clínicamente significativas que estuvieran asociadas con amlodipino.



Los efectos secundarios menos frecuentemente observados durante la experiencia de mercadeo fueron:

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones secundarias y adversas
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	leucopenia ⁵¹ , trombocitopenia ⁵⁸
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>	hiperglicemia ⁵⁰
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	insomnio ⁶⁵ , alteración del estado de ánimo
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	hipertensión ⁶² , hipoestesia/parestesia ^{63,67} , neuropatía periférica ⁵⁴ , síncope ⁵⁷ , disgeusia ⁶⁹ , temblor ⁷¹ , trastorno extrapiramidal ¹⁰⁰
<i>Trastornos oculares</i>	trastornos visuales ⁹⁶
<i>Trastornos del oído y laberinto</i>	tinnitus ⁷⁰
<i>Trastornos vasculares</i>	hipotensión ⁶⁴ , vasculitis ⁵⁹
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	tos ⁶¹ , disnea, rinitis ⁷⁷
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	alteraciones de los hábitos intestinales, sequedad bucal ⁵³ , dispepsia (incluida la gastritis ⁷⁵), hiperplasia gingival ⁴¹ , pancreatitis ⁵⁵ , vómitos ⁷²
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	alopecia ⁴⁵ , hiperhidrosis ⁵⁶ , púrpura ⁶⁸ , pigmentación cutánea ⁷⁶ , urticaria ⁷⁸
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	artralgia, dolor lumbar ⁴⁷ , espasmos musculares, mialgia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	polaquiguria, trastorno miccional ⁷⁹ , nicturia ⁸⁰
<i>Trastornos del sistema reproductivo y de la glándula mamaria</i>	ginecomastia, disfunción eréctil ⁹⁶
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	astenia, decaimiento ⁵² , dolor ⁶⁶
<i>Investigaciones</i>	aumento/descenso de peso ^{73,74}

Rara vez, las reacciones alérgicas⁴⁴ incluyen prurito, erupción, angioedema⁴⁶ y eritema multiforme⁴⁸.

Hepatitis²⁶, ictericia y elevación de las enzimas hepáticas han sido reportadas con menos frecuencia (mayormente consistentes con colestasis). Algunos casos severos lo suficientemente para requerir hospitalización han sido reportados en asociación con el uso de amlodipino. En muchos casos, la asociación causal es incierta.

Al igual que con otros bloqueadores del calcio, los siguientes eventos adversos se han reportado en muy raras ocasiones, sin que se puedan distinguir de aquellos propios de la historia natural de la enfermedad subyacente: infarto del miocardio⁴², arritmia



(incluyendo bradicardia⁵⁰, taquicardia ventricular⁴³ y fibrilación atrial⁴³) y dolor en el pecho.

Pacientes pediátricos (Edad 6-17 años) ^{87, 88}

Amlodipino es bien tolerado en niños. Los efectos adversos fueron similares a aquellos observados en adultos. En un estudio de 268 niños, los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron:

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	dolor de cabeza, mareos
<i>Trastornos vasculares</i>	vasodilatación
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	epistaxis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	dolor abdominal
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	astenia

La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados. Los eventos adversos severos (predominantemente dolor de cabeza) fueron experimentados por un 7.2% con amlodipino de 2.5 mg, 4.5% con amlodipino 5 mg y 4.6% con placebo. La mayor causa de discontinuación del estudio fue hipertensión no controlada. No hubo discontinuaciones debidas a anormalidades de laboratorio. No hubo un cambio significativo en la frecuencia cardiaca.

4.9 Sobredosis

La información disponible sugiere que la sobredosificación exagerada puede dar como resultado una vasodilatación periférica exacerbada y posiblemente una taquicardia refleja⁸¹. Han sido reportadas una marcada y probablemente prolongada hipotensión sistémica consecuente e incluyendo shock con evolución fatal.

La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta después de 2 horas de la ingestión de amlodipino ha demostrado que disminuye significativamente la absorción de amlodipino⁸². El lavado gástrico puede ser de ayuda en algunos casos. La hipotensión clínicamente significativa provocada por la sobredosificación de amlodipino exige tomar medidas de soporte cardiovascular activas, entre las que se incluye el monitoreo frecuente de la función respiratoria y cardíaca, la elevación de las extremidades y atención al volumen de fluido circulante y de orina eliminada. En estos casos, un vasoconstrictor puede ser de gran ayuda a fin de restaurar el tono vascular y la presión sanguínea, siempre que no exista contraindicación frente a su uso. El gluconato de calcio intravenoso puede resultar benéfico para revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio. Debido a que amlodipino se liga altamente



a las proteínas, es probable que la diálisis no aporte ningún beneficio³⁰.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Amlodipino es un inhibidor de la entrada del ión calcio (bloqueador del canal lento o un antagonista del ión calcio) e inhibe el flujo transmembrana de los iones calcio hacia el músculo liso vascular y cardíaco³¹.

El mecanismo de acción antihipertensivo de amlodipino se explica por un efecto relajante directo sobre la musculatura lisa vascular. El mecanismo preciso a través del cual amlodipino alivia la angina no se ha determinado por completo, pero se sabe que amlodipino reduce el malestar isquémico total gracias a las dos siguientes acciones:

1) Amlodipino dilata las arteriolas periféricas y en consecuencia, reduce la resistencia periférica total (postcarga) contra la cual funciona el corazón. Debido a que la frecuencia cardíaca permanece estable, esta descarga del corazón reduce el consumo miocárdico de energía y los requerimientos de oxígeno³²⁻³⁴.

2) El mecanismo de acción de amlodipino involucra probablemente la dilatación de las arterias coronarias principales y de las arteriolas coronarias, tanto en las regiones normales como en las isquémicas. Esta dilatación incrementa el suministro de oxígeno miocárdico en pacientes con espasmo arteriocoronario (angina de Prinzmetal o angina variante) y mitiga la vasoconstricción coronaria inducida por el tabaquismo^{32, 33}.

En pacientes con hipertensión, el régimen de dosis única diaria proporciona reducciones clínicamente significativas en la presión sanguínea tanto en la posición supina como de pie durante un intervalo de 24 horas. Debido al lento inicio de acción, la hipotensión aguda no constituye una característica de la administración del amlodipino.^{1-6, 35, 36}

En pacientes con angina, la administración de la dosis única diaria de amlodipino incrementa el tiempo de ejercicio físico total, el tiempo necesario para la instauración de la angina y el tiempo para alcanzar una depresión de 1 mm en el segmento ST, y disminuye tanto la frecuencia de los ataques de angina como el consumo de tabletas de nitroglicerina.¹²⁻¹⁷

No se ha asociado el uso de amlodipino con ningún efecto metabólico adverso o con cambios en los lípidos del plasma, y es apropiada para uso en pacientes con asma, diabetes y gota.^{1, 7-10}

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

Ensayos clínicos controlados basados en estudios hemodinámicos y ejercicios en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA clase II-IV mostraron que el amlodipino no



llevó a un deterioro clínico según lo medido mediante tolerancia al ejercicio, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y sintomatología clínica.

Un estudio controlado con placebos (PRAISE) diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA clase III-IV que recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la ECA mostró que amlodipino no llevó a un aumento en el riesgo de mortalidad o de mortalidad y morbilidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un estudio controlado con placebo, a largo plazo y de seguimiento (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III y IV, sin síntomas clínicos o hallazgos objetivos que sugieran una enfermedad isquémica subyacente, que tomaban dosis estables de inhibidores de ECA, digital y diuréticos, el amlodipino no presentó efectos sobre la mortalidad cardiovascular o total. En la población mencionada, se relacionó al amlodipino con un aumento de los informes de edemas pulmonar a pesar de la falta de diferencias significativas en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.²³

Uso en pacientes pediátricos (Edad 6-17 años)^{87,88}

La eficacia de amlodipino en pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 17 años de edad fue demostrada en un estudio de retiro controlado por placebo, doble ciego, aleatorizado e 8 semanas, en 268 pacientes con hipertensión. Todos los pacientes fueron designados al azar a tratamientos de 2.5 o 5 mg de amlodipino y seguidos por 4 semanas, luego de 4 semanas fueron elegidos al azar nuevamente para continuar con 2.5 o 5 mg de amlodipino o placebo por 4 semanas más. Comparando con la línea basal, el tratamiento diario con amlodipino 5 mg resultó en una reducción estadísticamente significativa en la presión arterial sistólica y diastólica. La reducción media en la presión arterial sistólica asentada fue estimada en 5.0 mmHg para la dosis de 5 mg de amlodipino y 3.3 mmHg para la dosis de 2.5 mg de amlodipino, ajustada a placebo. Los análisis de subgrupos indicaron que los pacientes pediátricos más jóvenes de entre 6-13 años de edad obtuvieron resultados de eficacia comparables a los pacientes pediátricos mayores de 14 a 17 años de edad.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino es bien absorbido exhibiendo concentraciones sanguíneas pico de entre 6 y 12 horas después de su administración. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta se encuentra en el rango entre 64% y 80%. El volumen de distribución es de aproximadamente 21 L/kg. Los estudios *in vitro* han demostrado que aproximadamente el 97,5% de amlodipino circulante se une a las proteínas del plasma.^{37, 39, 40}

La absorción de amlodipino no se ve afectada por el consumo de alimentos.



Biotransformación / Eliminación

El período de vida media final de la eliminación en el plasma es de aproximadamente 35 a 50 horas y consistente con el régimen posológico de una sola dosis al día. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan entre 7 y 8 días después de una dosificación consecutiva. Amlodipino sufre un intenso metabolismo en el hígado, dando lugar a metabolitos inactivos, en donde el 10% de sustancia original y el 60% de los metabolitos son excretados por la orina.^{37, 39, 40}

Uso en Personas de Edad Avanzada

El tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de amlodipino es similar tanto en individuos de edad avanzada como en individuos más jóvenes. El clearance de amlodipino tiende a disminuir con un incremento concomitante en el AUC y en el tiempo de vida media de eliminación en pacientes de edad avanzada. Los incrementos en el AUC y en el tiempo de vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), fueron los esperados para el grupo de pacientes estudiado.¹⁹

Uso en Pediatría^{87, 88}

En un estudio clínico de exposición crónica, 73 pacientes pediátricos hipertensos de edades entre 12 meses y 17 años, recibieron amlodipino en dosis diarias promedios de 0.17 mg/Kg. El clearance para sujetos con un peso promedio de 45 Kg fue de 23.7 L/h y 17.6 L/h para hombres y mujeres, respectivamente. Este está en un rango muy parecido al estimado publicado para un adulto de 70 Kg que fue 24.8 L/h. El promedio estimado para el volumen de distribución para pacientes de 45 Kg fue 1130 L (25.11 L/Kg). El efecto de mantenimiento de la presión arterial por sobre el intervalo de dosificación de 24 horas fue observado con una pequeña diferencia en el pico y un efecto variante en la línea máxima de dispersión. Cuando se comparó con el historial farmacocinético del adulto, los parámetros observados en este estudio indican que una sola dosificación diaria es apropiada.

5.3 Datos de Seguridad Preclínica

Carcinogénesis

Ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta durante 2 años, a concentraciones calculadas para proveer niveles de dosis diarias de 0.5, 1.25, y 2.5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (para ratones similar a, y para ratas dos veces* la dosis clínica máxima recomendada de 10mg, sobre la base de mg/m²) estuvo cercana a la dosis máxima tolerada por ratones pero no para ratas.^{83, 84}

Mutagénesis



Los estudios de mutagenicidad revelaron que no hay efectos de la droga ni a nivel de gen ni cromosómico.⁸⁵

Compromiso de la Fertilidad

No hubo efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos durante 64 días y hembras 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10mg/kg/día (8* veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10mg sobre la base de mg/m²).⁸⁶

*Basado en un peso de paciente de 50kg.

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Celulosa Microcristalina; Fosfato de calcio dibásico anhidro, Glicolato sódico de almidón de papa tipo A, Estearato de Magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No relevantes.

6.3 Período de Eficacia

48 meses

6.4 Precauciones Especiales para el Almacenamiento

Almacenar a no más de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso que contiene blíster de aluminio/PVC/PVDC impreso

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDSv11.0

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 6, Las Condes, Santiago.

Fono: 2- 22412035



7. REFERENCIAS

1. de Bruijn B, Cocco G, Tyler HM, et al. Multicenter placebo-controlled comparison of amlodipine and atenolol in mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12[Suppl 7]:S107-S109.
2. Frick MH, McGibney D, Tyler HM, et al. Amlodipine: a double-blind evaluation of the dose-response relationship in mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12[Suppl 7]:S76-S78.
3. Webster J, Robb OJ, Jeffers TA, Scott AK, Petrie JC. Once daily amlodipine in the treatment of mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12[Suppl 7]:S72-S75.
4. Rofman BA. Long term open evaluation of amlodipine versus hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12[Suppl 7]:S94-S97.
5. Lorimer AR, Smedsrud T, Walker P, Tyler HM. Comparison of amlodipine and verapamil in the treatment of mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12[Suppl 7]:S89-S93.
6. Heber ME, Brigden G, Al-Khawaja I, Raftery EB. 24h blood pressure control with the once daily antagonist amlodipine. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27: 359-365.
7. Ram CVS, Kaplan NM, Burris JF, et al. Amlodipine or hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension: effects on blood pressure and lipids. *J Clin Pharmacol* 1988;28[Abstract]:913.
8. Chrysant SG, Chrysant C, Trus J, Hitchcock A. Antihypertensive effectiveness of amlodipine in combination with hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 1989;2:537-541.
9. Glasser SP, Chrysant SG, Graves J, Rofman B, Koehn DK. Safety and efficacy of amlodipine added to hydrochlorothiazide therapy in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:154-157.
10. Amlodipine IRD, Volume 5, Part IV B.4(“5.5.4 Concurrent Diseases at Baseline”; 5.5.5 “Concomitant Medication During Trial Therapy”) p. 155-165.
11. Maclean D, Mitchell ET, Wilcox RG, Walker P, Tyler HM. A double-blind crossover comparison of amlodipine and placebo added to captopril in moderate to severe hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 [Suppl 7]:S85-S88.



12. Glasser SP, West TW. Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1988;62:518-522.
13. Glasser SP, Wizda West T. Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris. *Am Heart J* 1989;118:1127-1128.
14. Ezekowitz MD, Edmiston A, Hossack K, et al. Eight week double-blind crossover comparison of amlodipine and placebo in patients with stable exertional angina. *Circulation* 1989;80 [Suppl II]:I-1268.
15. Thadani U, Wombolt DG, Chesnie BM, et al. Amlodipine: a once daily calcium antagonist in the treatment of angina pectoris: a parallel dose-response, placebo-controlled study. *Am Heart J* 1989;118 :1135.
16. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Efficacy and safety of amlodipine in vasospastic angina: an interim report of a multicenter, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 1989;118:1128-1130.
17. Kinnard DR, Harris M, Hossack KF. Amlodipine in angina pectoris: effect on maximal and submaximal exercise performance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12 [Suppl 7]:S1101-S113.
18. Amlodipine IRD, Volume 3.1, Part III F (“Pharmacodynamics”), p. 3937-3939.
19. Amlodipine IRD, Volume 4.3, Part IV A, (“Human Pharmacology Interaction Studies”) Protocol 211: an open study in elderly volunteers to examine the safety, toleration, and pharmacokinetics of a single dose of amlodipine (UK-48, 340) administered orally by capsule. p. 701.
20. Amlodipine IRD, Volume 4.3, Part IV A (“Human Pharmacology Interaction Studies”) Protocol 053-368: an open study to compare the safety and pharmacokinetic profile of oral amlodipine in patients with renal insufficiency and in healthy subjects. p. 656-657.
21. Laher MS, Kelly JG, Doyle GD, et al. Pharmacokinetics of amlodipine in renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12 [Suppl 7]:S60-S63.
22. Doyle GD, Donohue J, Carmody M, Laher M, Greb H, Volz M. Pharmacokinetics of amlodipine in renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:205-208.
23. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation 2 (PRAISE-2) DSMB Report and Executive Summary Report, July 2000.
24. Study report: Protocol 053-369. Darnis F and Poupon R. An open study to assess the safety and pharmacokinetic profile of oral amlodipine in patients with stable chronic hepatic insufficiency compared with a group of convalescing subjects without hepatic



impairment.

25. Amlodipine IRD, Volume 3.6, Part III G. Study 18: Investigations of the protein binding of digoxin, indomethacin, phenytoin, and warfarin to human plasma in the presence of amlodipine. P. 4342-4345.
26. Labeling Supplement (FDA Submission NDA #19-787 and approval in Apr00). Drug Interaction Safety Report.
27. Schwartz JB. Effects of amlodipine on steady-state digoxin concentrations and renal digoxin clearance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12:1-5.
28. Amlodipine IRD, Volume 4.3, Part IVA (“Human Pharmacology Interaction Studies”), Protocol 216: a two-way crossover study to evaluate the pharmacokinetic and safety profile of a single oral dose of amlodipine when co-administered with single-blind cimetidine or placebo to healthy volunteer subjects. p. 630.
29. Amlodipine IRD, Volume 6. Pharmacological and Toxicological Studies. p. 49-52.
30. Amlodipine IRD, Volume 3.1, Part III F (“Pharmacodynamics”) p. 3934.
31. Burges RA, Gardiner DG, Gwilt M, et al. Calcium channel blocking properties of amlodipine in vascular smooth muscle and cardiac muscle in vitro: evidence for voltage modulation of vascular dihydropyridine receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9:110-119.
32. Burges RA, Carter AJ, Gardiner DG, Higgins AJ. Amlodipine, a new dihydropyridine calcium channel blocker with slow onset and slow duration of action. *Br J Pharmacol* 1985;85:281P.
33. Matlib MA, French JF, Grupp IL, Van Gorp C, Grupp G, Schwartz A. Vasodilatory action of amlodipine on rat aorta, pig coronary artery, human coronary artery, and on isolated Langendorff rat heart preparations. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12 [Suppl 7]:S50-S54.
34. Silke B, Frais MA, Midtbo KA, et al. Comparative hemodynamic dose-response effects of five slow calcium channel-blocking agents in coronary artery disease. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:381-387.
35. Burris JF, Ames RP, Applegate WB, Ram CVS, Davidov ME, Mroczek WJ. Double-blind comparison of amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12 [Suppl 7]:S98-S102.
36. Frishman WH, Brobyn R, Brown RD, Johnson BF, Reeves RL, Wombolt DG. A randomized placebo-controlled comparison of amlodipine and atenolol in mild to



moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12 [Suppl 7]:S103-S106.

37. Stopher DA, Beresford AP, Macrae PV, Humphrey MJ. The metabolism and pharmacokinetics of amlodipine in humans and animals. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12 [Suppl 7]:S55-S59.
38. Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) Study Report (July 14, 2000).
39. Faulkner JK, McGibney D, Chasseaud LF, Perry JL, Taylor IW. The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. Br J Clin Pharmacol 1986;22:21-25.
40. Amlodipine IRD, Volume 3.2, Part III G ("Excretion and Metabolism") p. 4109-4110.
41. Labeling Report; Gingival Hyperplasia and Amlodipine (28Feb94).
42. Labeling Report; Myocardial Infarction and Amlodipine (8Mar94).
43. Labeling Report; Atrial/Ventricular Tachyarrhythmias and Amlodipine (28Mar94).
44. Labeling Report; Allergic Reaction and Amlodipine (30Jun98).
45. Labeling Report; Alopecia and Amlodipine (30Jun98).
46. Labeling Report; Angioedema and Amlodipine (30Jun98).
47. Labeling Report; Back Pain and Amlodipine (30Jun98).
48. Labeling Report; Erythema Multiforme and Amlodipine (30Jun98).
49. Labeling Report; Hepatitis and Amlodipine (30Jun98).
50. Labeling Report; Hyperglycemia and Amlodipine (30Jun98).
51. Labeling Report; Leukopenia and Amlodipine (30Jun98).
52. Labeling Report; Malaise and Amlodipine (30Jun98).
53. Labeling Report; Dry Mouth and Amlodipine (30Jun98).
54. Labeling Report; Peripheral Neuropathy and Amlodipine (30Jun98).
55. Labeling Report; Pancreatitis and Amlodipine (30Jun98).



56. Labeling Report; Increased Sweating and Amlodipine (30Jun98).
57. Labeling Report; Syncope and Amlodipine (30Jun98).
58. Labeling Report; Thrombocytopenia and Amlodipine (30Jun98).
59. Labeling Report; Vasculitis and Amlodipine (30Jun98).
60. Labeling Report; Bradycardia and Amlodipine (3Oct00).
61. Labeling Report; Coughing and Amlodipine (3Oct00).
62. Labeling Report; Hypertonia and Amlodipine (3Oct00).
63. Labeling Report; Hypoesthesia and Amlodipine (3Oct00).
64. Labeling Report; Hypotension and Amlodipine (3Oct00).
65. Labeling Report; Insomnia and Amlodipine (3Oct00).
66. Labeling Report; Pain and Amlodipine (3Oct00).
67. Labeling Report; Paresthesia and Amlodipine (3Oct00).
68. Labeling Report; Purpura and Amlodipine (3Oct00).
69. Labeling Report; Taste Perversion and Amlodipine (3Oct00).
70. Labeling Report; Tinnitus and Amlodipine (3Oct00).
71. Labeling Report; Tremor and Amlodipine (3Oct00).
72. Labeling Report; Vomiting and Amlodipine (3Oct00).
73. Labeling Report; Weight Increase and Amlodipine (3Oct00).
74. Labeling Report; Weight Decrease and Amlodipine (3Oct00).
75. Labeling Report; Gastritis and Amlodipine (27Jun01).
76. Labeling Report; Skin Discoloration and Amlodipine (27Jun01).
77. Labeling Report; Rhinitis and Amlodipine (28Oct02).
78. Labeling Report; Urticaria and Amlodipine (28Oct02).



79. Labeling Report; Micturition Disorder and Amlodipine (28Oct02).
80. Labeling Report; Nocturia and Amlodipine (28Oct02).
81. Worldwide Labeling Report: Overdosage (Accidental & Intentional) and Amlodipine (28Oct02).
82. Laine, K., Kivisto, T., Laakso, I., Neuvonen, P.J. Prevention of amlodipine absorption by activated charcoal: effect of delay in charcoal administration. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 29-33
83. Pfizer Inc. Central Research Protocol 84089. 24 Month Oral (Dietary Admix) Carcinogenicity Study in Mice. October, 1987.
84. Pfizer Inc. Central Research Protocol 84088. 24 Month Oral (Dietary Admix) Carcinogenicity Study in Rats. October, 1987.
85. Pfizer Inc. Central Research Genetic Toxicology Report. May, 1983.
86. Pfizer Inc. Central Research Protocol 84010. Fertility Study in Rats by the Oral Route (Dose Levels 0.2, 5, and 10 mg/kg). August 1985.
87. Final Study Report: Amlodipine Protocol A0531018; PATH-I (Pediatric Use of Amlodipine in the Treatment of Hypertension-I). (A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Amlodipine in the Treatment of Hypertension in Children). August 16, 2001.
88. Final Study Report: Amlodipine Protocol A0531023; PATH-2 (The Pediatric Use of Amlodipine in the Treatment of Hypertension: A Population Pharmacokinetic Trial (PATH-2). August 27, 2001.
89. Clinical Overview: Establishing the Benefit of Norvasc (Amlodipine Besilate)-Based Antihypertensive Therapy in Reducing Cardiovascular Risk (Clinical Overview - Module 2.5) August 12, 2004.
90. Clinical Summary: The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) (Clinical Summary – Module 2.7) August 11, 2004.
91. Amlodipine Besylate sNDA CTD, CAMELOT/PREVENT Submission; Module 2.5 Clinical Overview dated March 11, 2005.
92. Amlodipine Final Study Report: Protocol L0360 CAMELOT: Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis-/NORMALISE:



Norvasc[®] for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation dated February 22, 2005.

93. Sasaki M, Maeda A, Fujimura A. Influence of diltiazem on the pharmacokinetics of amlodipine in elderly hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57 (1): 85-6
94. Cumulative Analysis Report: A Review of Amlodipine Cases Reporting Drug Interaction with Grapefruit/Grapefruit Juice, September 2, 2009.
95. Study Report: Amlodipine Protocol 053-018; The Effect of Erythromycin on the Pharmacokinetics of Amlodipine in Healthy Male Subjects. December 5, 2002.
96. Pfizer Inc. Clinical Overview: Amlodipine besilate CDS update for simvastatin interaction and editorial updates. Medical Documentation and Labeling; January 2012.
97. No aplica
98. No aplica
99. Clinical Overview: Amlodipine besilate CDS update, Addition of Cylosporin_DDI, April 2013.
100. Amlodipine and Amlodipine Containing Products_2 5 Clinical Overview to Support DDI Updates and Extrapiramidal disorder to CDS, June 2014.
101. Clinical Overview: Amlodipine CDS update for Change in Breast Milk., November 2016.
102. Clinical Overview: 2.5 CO amlodipine for mTOR CDS update, March 2017.