

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Norvas ODT<sup>®</sup>**  
Amlodipino  
Tableta  
5 mg

**1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA**

Norvas ODT

**2. DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Besilato de Amlodipino

**3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**

---

**Forma farmacéutica**

Cada tableta contiene:

<i>Besilato de Amlodipino equivalente a de Amlodipino</i>	5 mg
Excipiente c.b.p	1 tableta

---

**4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

*Hipertensión*

Amlodipino está indicado como tratamiento de primera elección de la hipertensión arterial y puede usarse como único agente para el control de la presión arterial en la mayoría de los pacientes. Aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con un solo antihipertensivo (otro diferente a amlodipino) pueden beneficiarse al agregar amlodipino, el cual se ha utilizado en combinación con diuréticos (tiazidas), bloqueadores alfa, agentes bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta, o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Amlodipino también se indica para reducir el riesgo de enfermedad coronaria mortal (ECM) e infarto al miocardio (IM) no mortal, y para reducir el riesgo de Enfermedad Vasculare Cerebral.

*Enfermedad Arterial Coronaria*

Amlodipino está indicada para reducir el riesgo de revascularización coronaria y la necesidad de hospitalización debido a angina en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC).

*Angina Estable Crónica*

Amlodipino está indicado para el tratamiento de primera elección en la isquemia del miocardio, por obstrucción fija (angina estable) y/o vasoespasmovasoconstricción (angina variante de Prinzmetal) de los vasos coronarios. Amlodipino puede utilizarse en aquellos casos en que el cuadro clínico inicial sugiera un posible componente de vaso espasmovasoconstricción, aunque esto esté confirmado. Amlodipino puede utilizarse solo, como monoterapia, o en combinación con otro medicamento anti anginoso en

pacientes con angina refractaria a los nitratos y/o a dosis adecuadas de beta bloqueadores.

## 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

### Propiedades Farmacocinéticas.

#### *Absorción.*

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, con niveles sanguíneos máximos entre 6 y 12 horas posteriores a la administración de la dosis. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta es del 64% al 80%. El volumen de distribución es de aproximadamente 21 L/kg. La absorción de amlodipino no se afecta por el consumo de alimentos.

Estudios *in vitro* han demostrado aproximadamente un 97.5% de amlodipino circulante asociado a proteínas plasmáticas.

#### *Biotransformación/eliminación.*

La vida media de eliminación terminal plasmática es alrededor de 35 a 50 horas en consistencia con la dosificación una vez al día. Las concentraciones plasmáticas en estado estable se alcanzan después de 7 a 8 días de administración continua. Amlodipino se metaboliza ampliamente por el hígado con formación de metabolitos inactivos, excretándose en la orina el 10% del compuesto original y 60% como metabolitos.

Las tabletas orodispersables de amlodipino son bioequivalentes a las tabletas o cápsulas de amlodipino con una velocidad y cantidad similar absorbida. Las tabletas orodispersables de amlodipino pueden ser usadas como una alternativa a las tabletas o cápsulas.

#### *Uso en ancianos.*

El tiempo para obtener las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar entre pacientes ancianos y jóvenes. La eliminación de amlodipino tiende a disminuir dando como resultado elevaciones en el ABC y en la vida media de eliminación en pacientes ancianos. Los incrementos en el ABC y en la vida media de eliminación en pacientes de esta edad con insuficiencia cardiaca congestiva, ocurrieron conforme a lo esperado.

### Propiedades Farmacodinámicas.

Amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones de calcio (bloqueador de los canales lentos o antagonista del ion calcio) e inhibe la afluencia transmembrana de los iones de calcio, tanto del músculo cardiaco como del músculo liso vascular.

El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular de los vasos. No ha sido completamente esclarecido el mecanismo preciso mediante el cual amlodipino alivia la angina, pero amlodipino reduce la carga isquémica total por medio de las dos acciones siguientes:

1. Amlodipino dilata las arteriolas periféricas, reduciendo la resistencia periférica total (poscarga) contra la cual trabaja el corazón. Dado que la frecuencia cardiaca no se modifica, esta reducción en la carga de trabajo cardiaco se acompaña de una disminución tanto en el consumo de energía como en los requerimientos de oxígeno por el miocardio.

2. El mecanismo de acción de amlodipino probablemente involucra también dilatación de las principales arterias y arteriolas coronarias, tanto en zonas de isquemia como normales. Esta dilatación incrementa el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo arterial coronario (angina variante o de Prinzmetal) y en episodios agudos de vasoconstricción coronaria inducidos por fumar.

En pacientes con hipertensión, la administración de una dosis diaria produce reducciones significativas de la presión arterial, tanto en posición supina como erecta durante un período de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es característica de la administración de amlodipino.

En pacientes con angina, la administración de amlodipino una vez al día, incrementa el tiempo total de ejercicio, así como el tiempo para la aparición de la angina y el tiempo en el que se presenta una depresión de 1 mm en el segmento ST, además, disminuye tanto la frecuencia de los ataques de angina como el consumo de tabletas de nitroglicerina.

Amlodipino no ha sido asociado con ningún efecto metabólico adverso o cambios en los lípidos del plasma y es adecuado para usarse en pacientes con asma, diabetes y gota.

#### *Uso en pacientes con enfermedad arterial coronaria*

Los efectos de amlodipino en la morbilidad y mortalidad cardiovascular; la progresión de aterosclerosis coronaria y carótida se estudiaron en la Evaluación Prospectiva Aleatorizada de los Efectos Vasculares de Norvas (PREVENT por sus siglas en inglés). Este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo dio seguimiento durante 3 años a 825 pacientes con EAC definida angiográficamente. La población incluyó a pacientes con IM previo (45%), angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) basal (42%), o historia de angina (69%). La severidad de EAC medida desde 1 vaso enfermo (45%) hasta 3+ vasos enfermos (21%). Fueron excluidos del estudio los pacientes con hipertensión no controlada (presión sanguínea diastólica [PSD] > 95 mm Hg). Los eventos cardiovasculares mayores fueron adjudicados por un comité cegado de puntos terminales. Aunque no hubo efectos demostrables en la velocidad de progresión de lesiones en las arterias coronarias, amlodipino detuvo la progresión del engrosamiento de las capas íntima y media de la carótida. Fue observada una reducción significativa (-31%) en pacientes tratados con amlodipino en el objetivo final combinado de muerte cardiovascular, IM, evento vascular cerebral, ACTP, colocación de bypass en arteria coronaria (CBAC), hospitalización por angina inestable, y empeoramiento de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).

También se observó una reducción significativa (-42%) en procedimientos de revascularización (ACTP, CBAC) en los pacientes tratados con amlodipino. Se observaron menos hospitalizaciones (-33%) para angina inestable en pacientes tratados con amlodipino que en el grupo placebo.

La efectividad de amlodipino en la prevención de eventos clínicos en pacientes con EAC ha sido evaluada en un estudio independiente, múltiple, aleatorizado, doble-cego, controlado con placebo en 1997 pacientes: Comparación de amlodipino versus Enalapril del Límite de Ocurrencias de Trombosis (CAMELOT). De estos pacientes, 663 fueron tratados con amlodipino 5 mg a 10 mg y 655 pacientes fueron tratados con placebo, además del cuidado estándar de estatinas, beta-bloqueadores, diuréticos, y aspirina, por 2 años. Los resultados de eficacia clave se presentan en la Tabla 1. Los resultados indican que el tratamiento con amlodipino fue asociado con pocas hospitalizaciones para los procedimientos de angina y revascularizaciones en pacientes con EAC.

**Tabla 1. Incidencia de Resultados Clínicos Significativos para CAMELOT**

Resultados Clínicos N (%)	CAMELOT		Reducción de riesgo (valor-p)
	Amlodipino (n=663)	Placebo (n=655)	
Compuesto CV Punto final*	110 (16.6)	151 (23.1)	31% (0.003)
Hospitalización por Angina	51 (7.7)	84 (12.8)	42% (0.002)
Revascularización Coronaria	78 (11.8)	103 (15.7)	27% (0.033)

\* 1). Definido en CAMELOT como muerte cardiovascular, IM no fatal, paro cardíaco resucitado, revascularización coronaria, hospitalización por angina de pecho, hospitalización por falla cardíaca congestiva, enfermedad cardiovascular cerebral o ataque isquémico transitorio (AIT) mortal o no mortal, cualquier diagnóstico de EVP (enfermedad vascular periférica) en un sujeto no previamente diagnosticado con EVP o cualquier admisión para un procedimiento de tratamiento de EVP.

2). El objetivo final compuesto CV fue el punto de eficacia primario en CAMELOT.

#### *Tratamiento para prevenir el Ataque Cardíaco (ALLHAT)*

El estudio aleatorizado, doble-ciego de morbilidad-mortalidad, llamado Tratamiento Antihipertensivo e Hipolipemiante para Prevenir el Ataque Cardíaco (ALLHAT) fue realizado para comparar nuevas terapias de medicamentos: A amlodipino 2.5 mg/día a 10 mg/día (bloqueador de los canales de calcio) o lisinopril 10 mg/día a 40 mg/día (inhibidor de la ECA) como terapias de primera-línea contra el diurético tiazídico, clortalidona 12.5 mg/día a 25 mg/día para la hipertensión leve o moderada.

Un total de 33,357 pacientes hipertensos de 55 años o mayores fueron seleccionados al azar y seguidos por un promedio de 4.9 años. Los pacientes tenían por lo menos un factor de riesgo de Enfermedad cardiovascular adicional, incluyendo IM o Enfermedad Vascular Cerebral > 6 meses o documentación de otra enfermedad cardiovascular aterosclerótica (total 51.5%), diabetes tipo 2 (36.1%), C-HDL < 35 mg/dL (11.6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiografía (20.9%), o tabaquismo actual (21.9%).

El punto final primario era un compuesto de Enfermedad Cardiovascular fatal o de IM no fatal. No hubo diferencia significativa en el punto final primario entre la terapia basada en amlodipino y la terapia basada en clortalidona: RR 0.98 IC 95% [0.90-1.07] p=0.65. Además, no hubo diferencia significativa en la mortalidad por todas las causas entre la terapia basada en amlodipino y la terapia basada en clortalidona: RR 0.96 IC 95% [0.89-1.02], p=0.20.

#### *Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca*

Los estudios hemodinámicos y estudios clínicos controlados basados en pruebas de ejercicio realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca clase II-IV de la NYHA, han demostrado que amlodipino no ocasiona deterioro clínico cuando se evalúan sus efectos mediante la tolerancia al ejercicio, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la sintomatología clínica.

En un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV de la NYHA, quienes recibían digoxina, diuréticos de la ECA, se demostró que amlodipino no produjo un aumento en el riesgo de mortalidad y morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un estudio de seguimiento, a largo plazo controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV de la NYHA sin síntomas clínicos o resultados objetivos sugestivos de enfermedad isquémica subyacente, con dosis estables de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, digitálicos y diuréticos, amlodipino no tuvo ningún efecto en mortalidad total o cardiovascular. En esta misma población, amlodipino fue asociado con un incremento de reportes de edema pulmonar a pesar de no haber ninguna diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con respecto a placebo.

## 6. CONTRAINDICACIONES

Amlodipino está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las dihidropiridinas\*, o a los excipientes contenidos en su formulación, en menores de 18 años, pacientes con hipotensión severa, choque o angina de pecho inestable.

\*Amlodipino es un antagonista del calcio dihidropirimídico.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

*Uso en pacientes con Insuficiencia Cardíaca:*

En un estudio de seguimiento de amlodipino, a largo plazo controlado con placebo (PRAISE 2) en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV de la New York Heart Association (NYHA) de etiología no isquémica, amlodipino fue asociado con un aumento de reportes de edema pulmonar aunque no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de insuficiencia cardíaca comparándolo con placebo (Ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

*Uso en pacientes con insuficiencia hepática:*

Como sucede con otros antagonistas del calcio, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática y no se han establecido las recomendaciones de dosis en ellos, por lo que este medicamento deberá administrarse con precaución en estos pacientes.

*Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinaria:*

Con base a la experiencia clínica con amlodipino, es improbable que disminuya la capacidad para conducir vehículos o para operar maquinaria de precisión.

## 8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

La seguridad de amlodipino durante el embarazo o la lactancia no ha sido establecida en el humano. Amlodipino no demostró toxicidad en estudios de reproducción en animales, salvo retraso del parto y trabajo de parto prolongado en ratas, con dosificaciones 50 veces mayores a las máximas recomendadas en humanos. De acuerdo con esto, su uso durante el embarazo, sólo se recomienda cuando no haya una alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleve riesgos elevados para la madre y el feto. No hubo efecto en la fertilidad de ratas tratadas con amlodipino (ver sección: Precauciones en Relación con Efecto de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre Fertilidad).

La experiencia en seres humanos indica que el amlodipino se excreta por la leche materna humana. La mediana de la relación 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, la cual se ajustó de acuerdo a lo requerido (dosis diaria promedio y dosis diaria ajustada según peso; 6 mg y 98.7 mcg/kg, respectivamente). La dosis diaria estimada de amlodipino en el lactante a través de la leche materna fue de 4.17 mcg/kg.

## 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

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

<b>Clase de Sistema-Órgano MedDRA</b>	<b>Efectos No Deseables</b>
<i>Trastornos del Sistema Nervioso</i>	Cefaleas, mareo, somnolencia
<i>Trastornos Cardíacos</i>	Palpitaciones
<i>Trastornos Vasculares</i>	Rubor
<i>Trastornos Gastrointestinales</i>	Dolor abdominal, náusea
<i>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</i>	Edema, fatiga

En estos estudios clínicos no se ha observado un patrón de anomalías de laboratorio clínicamente significativas relacionadas con amlodipino.

Los efectos secundarios menos comúnmente observados en la experiencia comercial incluyen:

<b>Clase de Sistema-Órgano MedDRA</b>	<b>Efectos No Deseables</b>
<i>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático</i>	Leucopenia, trombocitopenia
<i>Trastornos del Metabolismo y Nutrición</i>	Hiper glucemia
<i>Trastornos Psiquiátricos</i>	Insomnio, cambios de humor
<i>Trastornos del Sistema Nervioso</i>	Hipertonía, hipoestesia/parestesia, neuropatía periférica, síncope, disgeusia, temblor, trastorno extrapiramidal
<i>Trastornos Oculares</i>	Trastornos visuales
<i>Trastornos del Oído y Laberinto</i>	Tinnitus
<i>Trastornos Vasculares</i>	Hipotensión, vasculitis
<i>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</i>	Tos, disnea, rinitis
<i>Trastornos Gastrointestinales</i>	Cambios en los hábitos intestinales, boca seca, dispepsia (incluyendo gastritis), hiperplasia gingival, pancreatitis, vómito
<i>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</i>	Alopecia, hiperhidrosis, púrpura, decoloración de la piel, urticaria
<i>Trastornos Musculo esqueléticos y del Tejido Conectivo</i>	Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia
<i>Trastornos Renales y Urinarios</i>	Polaquiuria, trastornos de la micción, nicturia
<i>Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas</i>	Ginecomastia, disfunción eréctil
<i>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</i>	Astenia, malestar, dolor
<i>Investigaciones</i>	Aumento/disminución del peso

Eventos raramente reportados reacciones alérgicas incluyendo prurito, erupción cutánea, angioedema y eritema multiforme.

La hepatitis, la ictericia y las elevaciones de la enzima hepática también han sido reportadas con muy poca frecuencia (en su mayoría consistentes con colestasis). Se han reportado algunos casos lo bastante severos para requerir hospitalización en asociación con el uso de amlodipino. En muchas ocasiones, la asociación causal es incierta.

Al igual que con otros bloqueadores del canal de calcio, se han reportado rara vez los siguientes eventos adversos y no pueden ser distinguidos de la historia natural de la enfermedad subyacente: infarto del miocardio, arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación atrial) y dolor de pecho.

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Amlodipino ha sido administrado con seguridad con diuréticos tiazídicos, bloqueadores alfa, bloqueadores beta, IECA, nitratos de larga duración, nitroglicerina sublingual, fármacos antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglicemiantes orales.

Los datos *in vitro* de estudios con plasma humano indican que amlodipino no tiene efecto sobre el enlace proteínico de los fármacos probados (digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina).

### *Simvastatina*

La administración concomitante de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina resultó en un incremento del 77% de la exposición de simvastatina en comparación con simvastatina sola. La dosis de simvastatina debe ser limitada a 20 mg al día cuando se combina con amlodipino.

### *Jugo De Toronja*

La administración concomitante de 240 mL de jugo de toronja con una sola dosis oral de amlodipino 10 mg en 20 voluntarios sanos, no tuvo efectos significativos en la farmacocinética de amlodipino. El estudio no permitió la examinación del efecto del polimorfismo genético de las enzimas CYP3A4, la principal enzima del metabolismo de amlodipino; por lo que no se recomienda la administración de amlodipino con toronja o jugo de toronja, ya que la biodisponibilidad puede verse aumentada en algunos pacientes, dando como resultado un aumento de los efectos reductores de la presión arterial.

### *Inhibidores CYP3A4*

La administración concomitante de 180 mg de diltiazem al día con 5 mg de amlodipino en pacientes hipertensos ancianos (69 a 87 años de edad) resultó en un incremento del 57% en la exposición sistémica de amlodipino. La administración concomitante de eritromicina en voluntarios sanos (de 18 a 43 años de edad) no tuvo cambios significativos en la exposición sistémica de amlodipino (22% de incremento en el área bajo la curva de concentración versus tiempo [ABC]). La relevancia clínica de este hallazgo es incierta, la variación farmacocinética podría ser más marcada en los ancianos.

Los inhibidores fuertes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar la concentración plasmática de amlodipino a un mayor grado que diltiazem.

Amlodipino debe ser utilizado con precaución cuando se administra junto con inhibidores de CYP3A4.

#### *Clarithromicina*

Clarithromicina es un inhibidor de CYP3A4. Hay un incremento de riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina con amlodipina. Se recomienda observación cuidadosa de pacientes cuando se co-administra amlodipino y claritromicina.

#### *Inductores CYP3A4*

No se tienen datos disponibles con respecto al efecto de los inductores CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de los inductores de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina, hipericum perforatum) pueden dar una menor concentración plasmática de amlodipino. Amlodipino debe ser utilizado con precaución, junto con inductores de la CYP3A4.

En los siguientes estudios, no hubo cambios significativos en la farmacocinética de amlodipino o cualquier fármaco dentro del estudio, cuando se administraron en forma concomitante.

*Estudios Especiales: Efecto de Otros Agentes Sobre Amlodipino.*

#### *Cimetidina*

La administración concomitante de amlodipino con cimetidina no alteró la farmacocinética de amlodipino.

#### *Aluminio/Magnesio (Antiácido)*

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

#### *Sildenafil*

Una sola dosis de 100 mg de sildenafil en sujetos con hipertensión esencial no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de amlodipino. Cuando se utilizó amlodipino y sildenafil en combinación, cada agente de manera independiente ejerció su propio efecto reductor de la presión arterial.

*Estudios Especiales: Efecto de Amlodipino Sobre Otros Agentes.*

#### *Atorvastatina*

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de atorvastatina no dio como resultado ningún cambio significativo en el estado estable de los parámetros farmacocinéticos de atorvastatina.

#### *Digoxina*

La administración concomitante de amlodipino con digoxina no cambió los niveles séricos de digoxina o la depuración renal de digoxina en voluntarios normales.

#### *Etanol (Alcohol)*



Dosis únicas y múltiples de 10 mg de amlodipino no tuvieron efectos significativos sobre la farmacocinética de etanol.

#### *Warfarina*

La administración concomitante de amlodipino con warfarina no cambió el tiempo de respuesta de trombina warfarina.

#### *Ciclosporina*

No se han realizado estudios de interacción ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otras poblaciones, con la excepción de pacientes con trasplante renal. Varios estudios realizados en pacientes con trasplante renal indican que amlodipino co-administración con ciclosporina afecta las concentraciones de ciclosporina sin ningún cambio hasta un aumento medio del 40%. Debería considerarse la posibilidad de controlar los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal que están bajo tratamiento con amlodipino.

#### *Tacrolimus*

Hay riesgo de incremento en nivel sanguíneo de tacrolimus cuando se co-administra con amlodipino. Para prevenir toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino en pacientes tratados con tacrolimus requiere monitoreo de niveles sanguíneos de tacrolimus y ajuste de dosis de tacrolimus cuando sea necesario.

#### *Objetivo del mecanismo de los inhibidores de rapamicina (mTOR)*

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

### **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

A la fecha no se ha observado patrón alguno de anomalías en los exámenes de laboratorio con significado clínico atribuible a amlodipino.

### **12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD**

Ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta por 2 años, a concentraciones calculadas para proveer niveles de dosificación diaria de 0.5, 1.25 y 2.5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogénesis. La dosis más alta (para ratones, similar a, y para ratas lo doble\* la máxima dosis clínica recomendada de 10 mg, en una base de mg/m<sup>2</sup>) fue cercana a la dosis máxima tolerada para ratones pero no para ratas.

#### *Mutagénesis*

Estudios de mutagenicidad no revelaron ningún efecto relacionado a amlodipino a nivel de genético o cromosomal.

#### *Infertilidad*

No hubo ningún efecto en la fertilidad en ratas tratadas con amlodipino (machos por 64 días y hembras por 14 días antes del apareamiento) a dosis mayores de 10 mg/kg/día (8 veces\* la máxima dosis humana recomendada de 10 mg en una base de mg/m<sup>2</sup>)

\*Basado en un paciente de 50 kg.

### 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

#### Tableta Orodispersable

Para la administración de tabletas de dispersión oral de amlodipino el paciente deberá colocar la tableta sobre la lengua y permitir su disolución.

No se requieren ajustes en la dosis de amlodipino cuando se administra en forma concomitante con diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

#### *Uso en ancianos*

Se recomiendan regímenes de dosificación normales. Amlodipino, administrado en dosis similares en ancianos y en pacientes jóvenes es igualmente bien tolerado.

#### *Uso en pacientes con insuficiencia hepática.*

Ver sección Precauciones Generales.

#### *Uso en pacientes con insuficiencia renal.*

Amlodipino puede administrarse en dosis normales en pacientes con insuficiencia renal. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con la severidad de la insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

### 14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Los datos disponibles sugieren que una fuerte sobredosis puede dar como resultado una excesiva vasodilatación periférica y posiblemente taquicardia refleja. Se ha reportado una marcada y probablemente prolongada hipotensión sistémica hasta el shock con resultado fatal.

La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después y hasta 2 horas después de la administración de 10 mg de amlodipino ha demostrado disminuir significativamente la absorción de amlodipino. El lavado gástrico puede ser valioso en algunos casos. La hipotensión clínicamente significativa debido a sobredosis de amlodipino, requiere apoyo cardiovascular activo, incluyendo monitoreo frecuente de la función cardíaca y función respiratoria, elevación de las extremidades y atención al volumen de fluido circulante y la excreción urinaria. Un vasoconstrictor puede ayudar a restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre que no haya contraindicación para su uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser benéfico para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Ya que amlodipino está altamente unido a proteínas, es poco probable que la diálisis sea benéfica.

### 15. PRESENTACIONES

Caja con 10, 20 o 30 tabletas de 5 mg

### 16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Conservese a no más de 30°C y en lugar seco.

**17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

No se use en el embarazo ni en la lactancia.  
Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.  
Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com)  
o a la línea Pfizer 01800 401 2002.

**18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

**PFIZER, S.A. DE C.V.**  
Km. 63 Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México.

**19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

**Registro Numero SSA: 329M2014 SSA IV**

**Clave de IPP: 173300415D0124**  
**Fecha de aprobación: 31 de Julio de 2017**

<b>Para control Interno de Pfizer</b>	
<b>Elaboró:</b>	Laura Garcia Lesmes
<b>Fecha de elaboración:</b>	04 de Mayo de 2017.
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Georgina Chi Lem
<b>Fecha de Aprobación:</b>	6 junio 2017
<b>Referencia:</b>	Actualización basada en CDS versión 11.
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Cambio en la sección Interacciones medicamentosas y de otro género.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

### Norvas ODT<sup>®</sup> Amlodipino Tableta 5 mg

#### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Norvas ODT

#### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Besilato de Amlodipino

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

##### Forma farmacéutica

Cada tableta contiene:

*Besilato de Amlodipino equivalente a*                      5 mg  
*de Amlodipino*

Excipiente c.b.p    1 tableta

---

#### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

##### Hipertensión

Amlodipino está indicado como tratamiento de primera elección de la hipertensión arterial y puede usarse como único agente para el control de la presión arterial en la mayoría de los pacientes. Aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con un solo antihipertensivo (otro diferente a amlodipino) pueden beneficiarse al agregar amlodipino, el cual se ha utilizado en combinación con diuréticos (tiazidas), bloqueadores alfa, agentes bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta, o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Amlodipino también se indica para reducir el riesgo de enfermedad coronaria mortal (ECM) e infarto al miocardio (IM) no mortal, y para reducir el riesgo de Enfermedad Vasculare Cerebral.

##### Enfermedad Arterial Coronaria

Amlodipino está indicada para reducir el riesgo de revascularización coronaria y la necesidad de hospitalización debido a angina en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC).

##### Angina Estable Crónica

Amlodipino está indicado para el tratamiento de primera elección en la isquemia del miocardio, por obstrucción fija (angina estable) y/o vasoespasmovasoconstricción (angina variante de Prinzmetal) de los vasos coronarios. Amlodipino puede utilizarse en aquellos casos en que el cuadro clínico inicial sugiera un posible componente de vaso

espasmo/vasoconstricción, aunque esto esté confirmado. Amlodipino puede utilizarse solo, como monoterapia, o en combinación con otro medicamento anti anginoso en pacientes con angina refractaria a los nitratos y/o a dosis adecuadas de beta bloqueadores.

## 5. CONTRAINDICACIONES

Amlodipino está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las dihidropiridinas\*, o a los excipientes contenidos en su formulación, en menores de 18 años, pacientes con hipotensión severa, choque o angina de pecho inestable.

\*Amlodipino es un antagonista del calcio dihidropirimídico.

## 6. PRECAUCIONES GENERALES

*Uso en pacientes con Insuficiencia Cardíaca:*

En un estudio de seguimiento de amlodipino, a largo plazo controlado con placebo (PRAISE 2) en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV de la New York Heart Association (NYHA) de etiología no isquémica, amlodipino fue asociado con un aumento de reportes de edema pulmonar aunque no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de insuficiencia cardíaca comparándolo con placebo (Ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

*Uso en pacientes con insuficiencia hepática:*

Como sucede con otros antagonistas del calcio, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática y no se han establecido las recomendaciones de dosis en ellos, por lo que este medicamento deberá administrarse con precaución en estos pacientes.

*Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinaria:*

Con base a la experiencia clínica con amlodipino, es improbable que disminuya la capacidad para conducir vehículos o para operar maquinaria de precisión.

## 7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

La seguridad de amlodipino durante el embarazo o la lactancia no ha sido establecida en el humano. Amlodipino no demostró toxicidad en estudios de reproducción en animales, salvo retraso del parto y trabajo de parto prolongado en ratas, con dosificaciones 50 veces mayores a las máximas recomendadas en humanos. De acuerdo con esto, su uso durante el embarazo, sólo se recomienda cuando no haya una alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleve riesgos elevados para la madre y el feto. No hubo efecto en la fertilidad de ratas tratadas con amlodipino (ver sección: Precauciones en Relación con Efecto de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre Fertilidad).

La experiencia en seres humanos indica que el amlodipino se excreta por la leche materna humana. La mediana de la relación 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, la cual se ajustó de acuerdo a lo requerido (dosis diaria promedio y dosis diaria ajustada según peso; 6 mg y 98.7 mcg/kg, respectivamente). La dosis diaria estimada de amlodipino en el lactante a través de la leche materna fue de 4.17 mcg/kg.

## 8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

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

Clase de Sistema-Órgano MedDRA	Efectos No Deseables
<i>Trastornos del Sistema Nervioso</i>	Cefaleas, mareo, somnolencia
<i>Trastornos Cardiacos</i>	Palpitaciones
<i>Trastornos Vasculares</i>	Rubor
<i>Trastornos Gastrointestinales</i>	Dolor abdominal, náusea
<i>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</i>	Edema, fatiga

En estos estudios clínicos no se ha observado un patrón de anomalías de laboratorio clínicamente significativas relacionadas con amlodipino.

Los efectos secundarios menos comúnmente observados en la experiencia comercial incluyen:

Clase de Sistema-Órgano MedDRA	Efectos No Deseables
<i>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático</i>	Leucopenia, trombocitopenia
<i>Trastornos del Metabolismo y Nutrición</i>	Hiper glucemia
<i>Trastornos Psiquiátricos</i>	Insomnio, cambios de humor
<i>Trastornos del Sistema Nervioso</i>	Hipertonía, hipoestesia/parestesia, neuropatía periférica, síncope, disgeusia, temblor, trastorno extrapiramidal
<i>Trastornos Oculares</i>	Trastornos visuales
<i>Trastornos del Oído y Laberinto</i>	Tinnitus
<i>Trastornos Vasculares</i>	Hipotensión, vasculitis
<i>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</i>	Tos, disnea, rinitis
<i>Trastornos Gastrointestinales</i>	Cambios en los hábitos intestinales, boca seca, dispepsia (incluyendo gastritis), hiperplasia gingival, pancreatitis, vómito
<i>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</i>	Alopecia, hiperhidrosis, púrpura, decoloración de la piel, urticaria
<i>Trastornos Musculo esqueléticos y del Tejido Conectivo</i>	Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia
<i>Trastornos Renales y Urinarios</i>	Polaquiuria, trastornos de la micción, nicturia
<i>Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas</i>	Ginecomastia, disfunción eréctil
<i>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</i>	Astenia, malestar, dolor
<i>Investigaciones</i>	Aumento/disminución del peso

Eventos raramente reportados reacciones alérgicas incluyendo prurito, erupción cutánea, angioedema y eritema multiforme.

La hepatitis, la ictericia y las elevaciones de la enzima hepática también han sido reportadas con muy poca frecuencia (en su mayoría consistentes con colestasis). Se han reportado algunos casos lo bastante severos para requerir hospitalización en asociación con el uso de amlodipino. En muchas ocasiones, la asociación causal es incierta.

Al igual que con otros bloqueadores del canal de calcio, se han reportado rara vez los siguientes eventos adversos y no pueden ser distinguidos de la historia natural de la enfermedad subyacente: infarto del miocardio, arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación atrial) y dolor de pecho.

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENÉRO

Amlodipino ha sido administrado con seguridad con diuréticos tiazídicos, bloqueadores alfa, bloqueadores beta, IECA, nitratos de larga duración, nitroglicerina sublingual, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglicemiantes orales.

Los datos *in vitro* de estudios con plasma humano indican que amlodipino no tiene efecto sobre el enlace proteínico de los fármacos probados (digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina).

### *Simvastatina*

La administración concomitante de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina resultó en un incremento del 77% de la exposición de simvastatina en comparación con simvastatina sola. La dosis de simvastatina debe ser limitada a 20 mg al día cuando se combina con amlodipino.

### *Jugo De Toronja*

La administración concomitante de 240 mL de jugo de toronja con una sola dosis oral de amlodipino 10 mg en 20 voluntarios sanos, no tuvo efectos significativos en la farmacocinética de amlodipino. El estudio no permitió la examinación del efecto del polimorfismo genético de las enzimas CYP3A4, la principal enzima del metabolismo de amlodipino; por lo que no se recomienda la administración de amlodipino con toronja o jugo de toronja, ya que la biodisponibilidad puede verse aumentada en algunos pacientes, dando como resultado un aumento de los efectos reductores de la presión arterial.

### *Inhibidores CYP3A4*

La administración concomitante de 180 mg de diltiazem al día con 5 mg de amlodipino en pacientes hipertensos ancianos (69 a 87 años de edad) resultó en un incremento del 57% en la exposición sistémica de amlodipino. La administración concomitante de eritromicina en voluntarios sanos (de 18 a 43 años de edad) no tuvo cambios significativos en la exposición sistémica de amlodipino (22% de incremento en el área bajo la curva de concentración versus tiempo [ABC]). La relevancia clínica de este hallazgo es incierta, la variación farmacocinética podría ser más marcada en los ancianos.

Los inhibidores fuertes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar la concentración plasmática de amlodipino a un mayor grado que diltiazem. Amlodipino debe ser utilizado con precaución cuando se administra junto con inhibidores de CYP3A4.

### *Claritromicina*

Claritromicina es un inhibidor de CYP3A4. Hay un incremento de riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina con amlodipina. Se recomienda observación cuidadosa de pacientes cuando se co-administra amlodipino y claritromicina.

#### *Inductores CYP3A4*

No se tienen datos disponibles con respecto al efecto de los inductores CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de los inductores de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina, hipericum perforatum) pueden dar una menor concentración plasmática de amlodipino. Amlodipino debe ser utilizado con precaución, junto con inductores de la CYP3A4.

En los siguientes estudios, no hubo cambios significativos en la farmacocinética de amlodipino o cualquier fármaco dentro del estudio, cuando se administraron en forma concomitante.

*Estudios Especiales: Efecto de Otros Agentes Sobre Amlodipino.*

#### *Cimetidina*

La administración concomitante de amlodipino con cimetidina no alteró la farmacocinética de amlodipino.

#### *Aluminio/Magnesio (Antiácido)*

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

#### *Sildenafil*

Una sola dosis de 100 mg de sildenafil en sujetos con hipertensión esencial no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de amlodipino. Cuando se utilizó amlodipino y sildenafil en combinación, cada agente de manera independiente ejerció su propio efecto reductor de la presión arterial.

*Estudios Especiales: Efecto de Amlodipino Sobre Otros Agentes.*

#### *Atorvastatina*

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de atorvastatina no dio como resultado ningún cambio significativo en el estado estable de los parámetros farmacocinéticos de atorvastatina.

#### *Digoxina*

La administración concomitante de amlodipino con digoxina no cambió los niveles séricos de digoxina o la depuración renal de digoxina en voluntarios normales.

#### *Etanol (Alcohol)*

Dosis únicas y múltiples de 10 mg de amlodipino no tuvieron efectos significativos sobre la farmacocinética de etanol.

#### *Warfarina*

La administración concomitante de amlodipino con warfarina no cambió el tiempo de respuesta de trombina warfarina.

#### *Ciclosporina*



No se han realizado estudios de interacción ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otras poblaciones, con la excepción de pacientes con trasplante renal. Varios estudios realizados en pacientes con trasplante renal indican que amlodipino co-administración con ciclosporina afecta las concentraciones de ciclosporina sin ningún cambio hasta un aumento medio del 40%. Debería considerarse la posibilidad de controlar los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal que están bajo tratamiento con amlodipino.

#### *Tacrolimus*

Hay riesgo de incremento en nivel sanguíneo de tacrolimus cuando se co-administra con amlodipino. Para prevenir toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino en pacientes tratados con tacrolimus requiere monitoreo de niveles sanguíneos de tacrolimus y ajuste de dosis de tacrolimus cuando sea necesario.

#### *Objetivo del mecanismo de los inhibidores de rapamicina (mTOR)*

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

### **10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD**

Ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta por 2 años, a concentraciones calculadas para proveer niveles de dosificación diaria de 0.5, 1.25 y 2.5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogénesis. La dosis más alta (para ratones, similar a, y para ratas lo doble\* la máxima dosis clínica recomendada de 10 mg, en una base de mg/m<sup>2</sup>) fue cercana a la dosis máxima tolerada para ratones pero no para ratas.

#### *Mutagénesis*

Estudios de mutagenicidad no revelaron ningún efecto relacionado a amlodipino a nivel de genético o cromosomal.

#### *Infertilidad*

No hubo ningún efecto en la fertilidad en ratas tratadas con amlodipino (machos por 64 días y hembras por 14 días antes del apareamiento) a dosis mayores de 10 mg/kg/día (8 veces\* la máxima dosis humana recomendada de 10 mg en una base de mg/m<sup>2</sup>)

\*Basado en un paciente de 50 kg.

### **11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

#### **Tableta Orodispersable**

Para la administración de tabletas de dispersión oral de amlodipino el paciente deberá colocar la tableta sobre la lengua y permitir su disolución.

No se requieren ajustes en la dosis de amlodipino cuando se administra en forma concomitante con diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

#### *Uso en ancianos*

Se recomiendan regímenes de dosificación normales. Amlodipino, administrado en dosis similares en ancianos y en pacientes jóvenes es igualmente bien tolerado.

*Uso en pacientes con insuficiencia hepática.*

Ver sección Precauciones Generales.

*Uso en pacientes con insuficiencia renal.*

Amlodipino puede administrarse en dosis normales en pacientes con insuficiencia renal. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con la severidad de la insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

## **12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

Los datos disponibles sugieren que una fuerte sobredosis puede dar como resultado una excesiva vasodilatación periférica y posiblemente taquicardia refleja. Se ha reportado una marcada y probablemente prolongada hipotensión sistémica hasta el shock con resultado fatal.

La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después y hasta 2 horas después de la administración de 10 mg de amlodipino ha demostrado disminuir significativamente la absorción de amlodipino. El lavado gástrico puede ser valioso en algunos casos. La hipotensión clínicamente significativa debido a sobredosis de amlodipino, requiere apoyo cardiovascular activo, incluyendo monitoreo frecuente de la función cardíaca y función respiratoria, elevación de las extremidades y atención al volumen de fluido circulante y la excreción urinaria. Un vasoconstrictor puede ayudar a restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre que no haya contraindicación para su uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser benéfico para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Ya que amlodipino está altamente unido a proteínas, es poco probable que la diálisis sea benéfica.

## **13. PRESENTACIONES**

Caja con 10, 20 o 30 tabletas de 5 mg

## **14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

No se use en el embarazo ni en la lactancia.  
Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.  
Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com)  
o a la línea Pfizer 01800 401 2002.

## **15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

**PFIZER, S.A. DE C.V.**  
Km. 63 Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México.

**16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

**Registro Numero SSA:** 329M2014 SSA IV

**Clave de IPP:** 173300415D0124

**Fecha de aprobación:** 31 de Julio de 2017

<b>Para control Interno de Pfizer</b>	
<b>Elaboró:</b>	Laura Garcia Lesmes
<b>Fecha de elaboración:</b>	04 de Mayo de 2017.
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Georgina Chi Lem
<b>Fecha de Aprobación:</b>	6 junio 2017
<b>Referencia:</b>	Actualización basada en CDS versión 11.
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Cambio en la sección Interacciones medicamentosas y de otro género.