1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

NORVASC®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: amlodipino besilato
Cada tableta contiene amlodipino besilato equivalente a 5 mg y 10 mg de amlodipino.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión arterial
El amlodipino está indicado en el tratamiento de primera elección de la hipertensión arterial y puede utilizarse como único agente para controlar la presión sanguínea en la mayoría de los pacientes. Los pacientes que no sean adecuadamente controlados con base en un sólo agente hipertensivo (otros diferentes a amlodipino), pueden resultar beneficiados con la adición del amlodipino, el cual se ha venido utilizando en combinación con diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, agentes bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos o con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

El amlodipino también es utilizado para reducir el riesgo de una enfermedad coronaria (EC) mortal, un infarto de miocardio (IM) no fatal y reduce el riesgo accidente cerebrovascular.

Enfermedad Coronaria
El amlodipino está indicado para reducir el riesgo de una revascularización coronaria y la necesidad de hospitalización causada por una angina en pacientes con enfermedad coronaria.

Angina Estable Crónica
El 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. Puede utilizarse amlodipino cuando el cuadro clínico sugiere un posible componente vasoespástico/vasoconstrictor, pero donde el vasoespasmo/ vasoconstricción no se ha confirmado. El amlodipino puede utilizarse solo, como monoterapia, o en combinación con otros medicamentos anti-anginosos en pacientes con angina refractaria a los nitratos y/o a dosis adecuadas de betabloqueadores.

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.

Para pacientes con enfermedad arterial coronaria el rango de dosis recomendada es 5 mg a 10 mg una vez al día. En estudios clínicos la mayoría de pacientes requieren de 10 mg (ver sección 5.1 **Propiedades farmacodinámicas** - Uso en pacientes con Enfermedad Arterial Coronaria)

No se necesita realizar ajuste alguno de la dosificación del amlodipino en aquellos casos que involucren la administración concomitante de diuréticos tiazídicos, betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Uso en pacientes de edad avanzada
Se recomienda para este grupo de pacientes regímenes de dosificación normales. El amlodipino, utilizado a dosis similares en estos pacientes y en pacientes más jóvenes, es igualmente bien tolerado.

Uso en niños
La dosis oral antihipertensiva en niños entre los 6 a 17 años de edad es de 2.5 mg a 5 mg una vez al día. Dosis mayores a 5 mg diarios no han sido estudiadas en pacientes pediátricos (ver sección 5.1 **Propiedades farmacodinámicas** y sección 5.2 **Propiedades farmacocinéticas**).

El efecto del amlodipino en la presión arterial en pacientes menores de 6 años no es conocido.

Uso en pacientes con función hepática deteriorada
Véase sección 4.4 **- Advertencias y precauciones especiales para su uso**.

Uso en pacientes con insuficiencia renal
El amlodipino puede utilizarse en 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. El amlodipino no es dializable.

4.3 Contraindicaciones

El amlodipino está contraindicado en aquellos pacientes con sensibilidad conocida a las dihidropiridinas*, o a cualquiera de los ingredientes inertes o excipientes.

*El amlodipino es un bloqueador de los canales de calcio dihidropiridínicos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico.

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

Uso en pacientes con función hepática deteriorada
Tal como sucede con todos los antagonistas del calcio, el período de vida media del amlodipino se prolonga en pacientes con función hepática deteriorada y no se han determinado aún las recomendaciones de dosificación precisas para estos pacientes. El medicamenteo deberá por lo tanto administrarse con precaución en esta clase de pacientes.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

El amlodipino se ha administrado confiablemente con diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales, antibióticos y con hipoglicemiantes orales.

La información obtenida en estudios *in vitro* con plasma humano indica que el 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 co-administración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina causó un aumento del 77% en la exposición de simvastatina en comparación con simvastatina sola. Limite de la dosis de simvastatina en pacientes con amlodipino a 20 mg diarios.

Jugo de toronja: La administración concomitante de 240 mL de jugo de toronja con una dosis oral única de 10 mg amlodipino en 20 voluntarios sanos no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de amlodipino. El estudio no permitió el examen de los efectos del polimorfismo genético de CYP3A4, la principal enzima responsable del metabolismo de amlodipino, por lo tanto, la administración de amlodipino con toronja o jugo de toronja no está recomendada ya que la biodisponibilidad puede verse incrementada en algunos pacientes lo que resulta en un mayor efecto reductor de la presión arterial alta.

Inhibidores del CYP3A4: La co-administración de una dosis de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipino en pacientes hipertensos ancianos (69 a 87 años de edad) resultó un aumento del 57% en la exposición sistémica de amlodipino. La co-administración de eritromicina en voluntarios sanos (18 a 43 años de edad) no cambió significativamente con la exposición sistémica de amlodipino (22% de aumento del área bajo la curva de la concentración vs el tiempo [ABC]). A pesar de que la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta las variaciones farmacocinéticas pueden pronunciarse más en las personas mayores.

Inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipino en mayor medida que diltiazem. Amlodipino debe administrarse con precaución junto con inhibidores de CYP3A4.

La claritromicina es un inhibidor de la CYP3A4. Existe un mayor riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina con amlodipino. Se recomienda una observación rigurosa de los pacientes cuando amlodipino se co-administra con claritromicina.

Inductores de CYP3A4: No hay datos disponibles sobre el efecto de inductores de CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*) pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de amlodipino. El amlodipino debe administrarse con precaución junto con inductores de CYP3A4.

En el listado de estudios clínicos siguientes, no hubo un cambio significativo en la farmacocinética del amlodipino u otra droga en el estudio, cuando estas fueron co-administradas.

<u>Estudios Especiales: Efecto de Otros Agentes Sobre el Amlodipino</u>

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

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

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

Estudios Especiales: Efecto del amlodipino sobre otros agentes.

ATORVASTATINA: La co-administración de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de atorvastatina resultó en un cambio no significativo en 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 la depuración renal de digoxina en voluntarios saludables.

ETANOL (alcohol): Dosis únicas y múltiples de 10 mg de amlodipino no tuvieron efecto significativo sobre la farmacocinética del etanol.

WARFARINA: La co-administración de amlodipino con warfarina no cambió el tiempo de respuesta warfarina protrombina.

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

TACROLIMUS: Hay un riesgo de aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se co-administra con amlodipino. Con el fin de evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere control de los niveles sanguíneos de tacrolimus y ajustar la dosis de tacrolimus cuando sea apropiado.

OBJETIVO DEL MECANISMO DE LOS INHIBIDORES DE RAPAMICINA EN CÉLULAS DE MAMIFEROS (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.

Interacciones con Drogas/Pruebas de Laboratorio:

No se conocen.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido aún la seguridad del amlodipino en mujeres embarazadas o en período de lactancia. En animales, el amlodipino no demostró toxicidad en los estudios sobre reproducción realizados, salvo retraso del parto 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 sí misma constituya un riesgo superior para la madre y el feto. No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas con amlodipino (ver sección 5.3. **Datos preclínicos sobre seguridad)**.

La experiencia en seres humanos indica que el amlodipino se transfiere a la leche materna humana. La mediana de la relación de concentración de amlodipino en leche/plasma en 31 mujeres en período 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 según necesidad (dosis diaria promedio y dosis diaria ajustada según el peso: 6 mg y 98,7 mcg/kg, respectivamente). La dosis diaria estimada de amlodipino en el lactante mediante la leche materna fue de 4,17 mcg/kg.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas

La experiencia clínica con amlodipino indica que es improbable el deterioro de la capacidad del paciente para conducir vehículos o usar maquinaria.

4.8 Efectos indeseables

El amlodipino es bien tolerado. En estudios clínicos controlados con placebo en los que participaron pacientes con hipertensión o angina, los efectos secundarios que con mayor frecuencia se observaron fueron:

Clase de Sistema Orgánico MedDRA	**Efectos indeseables**
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza, mareo, somnolencia
Trastornos cardiacos	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Enrojecimiento
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náusea
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Edema, fatiga

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

Entre los efectos que con menor frecuencia se han observado en la experiencia durante la comercialización se incluyen:

Clase de Sistema-Órgano MedDRA	**Efectos No Deseables**
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático	Leucopenia. trombocitopenia
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	Hiperglucemia
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio, alteraciones de humor
Trastornos del Sistema Nervioso	Hipertonía, hipoestesia/parestesia, neuropatía periférica, síncope, disgeusia, temblor, trastorno extrapiramidal
Trastornos Oculares	Trastornos visuales
Trastornos del Oído y Laberinto	Tinnitus
Trastornos Vasculares	Hipotensión, vasculitis
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	Tos, disnea, rinitis
Trastornos Gastrointestinales	Cambio de los hábitos intestinales, boca seca, dispepsia (incluyendo gastritis), hiperplasia gingival, pancreatitis, vómito
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo	Alopecia, hiperhidrosis, púrpura, decoloración de la piel, urticaria
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia

Trastornos Renales y Urinarios	Polaquiuria, trastornos de la micción, nocturia.
Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas	Ginecomastia, disfunción eréctil.
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración	astenia, malasia, dolor
Investigaciones	aumento/disminución del peso

Rara vez, las reacciones alérgicas incluyen prurito, erupción, angioedema y eritema multiforme.

Hepatitis, ictericia y elevación de las enzimas hepáticas también han sido reportadas con muy pocafrecuencia (mayormente consistentes con colestasis). Algunos casos severos lo suficiente 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 canal de 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 implícita: infarto del miocardio, arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación atrial) y dolor en el pecho.

Pacientes pediátricos (6 a 17 años)
El amlodipino es bien tolerada en niños. Los efectos adversos fueron similares a los que se observan en adultos. En un estudio con 268 niños, los efectos adversos más frecuentes fueron:

Clase de Sistema-Órgano MedDRA	**Efectos No Deseables**
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea, mareo
Trastornos Vasculares	Vasodilatación
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	Epistaxis
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración	Astenia

La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados. Efectos adversos severos (predominantemente cefalea) fueron experimentados en un 7.2% con 2.5 mg de amlodipino, 4.5% con 5 mg de amlodipino y 4.6% con placebo. La causa más común de descontinuación del estudio fue hipertensión incontrolable. No hubo descontinuación a causa de anormalidades de laboratorio. No hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca.

4.9 Sobredosificación

La información disponible sugiere que la sobredosis exagerada puede dar como resultado una excesiva vasodilatación periférica y posiblemente una taquicardia reflejada. 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 después o hasta después de 2 horas de la ingestión de amlodipino de 10 mg ha demostrado que disminuye significativamente la absorción de amlodipino. El lavado gástrico puede ser de ayuda en algunos casos. La hipotensión clínicamente significativa provocada por la sobredosis 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 la vigilancia del volumen de fluidos circulantes 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, a condición de que no exista contraindicación frente a su uso. El gluconato de calcio intravenoso puede resultar benéfico para reversar los efectos del bloqueo de los canales del calcio. Debido a que el amlodipino se liga altamente a las proteínas, es probable que la diálisis no aporte ningún

beneficio.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Este producto disminuye la presión arterial.
El amlodipino es un inhibidor de la entrada de los iones de calcio (un bloqueador lento de los canales del calcio o un antagonista de los iones de calcio) e inhibe la afluencia transmembrana de los iones calcio hacia el músculo liso y hacia el músculo cardiaco.

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

1) Dilata las arteriolas periféricas y en consecuencia, reduce la resistencia periférica total (después de la carga) 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 oxígeno.

2) El mecanismo de acción del amlodipino involucra también 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 los excesos en el hábito de fumar.

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 todo un intervalo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no constituye una característica de la administración de amlodipino.

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, además, disminuye tanto la frecuencia de los ataques de angina como el consumo de tabletas de nitroglicerina.

No se ha asociado el uso del amlodipino con ningún efecto metabólico adverso o con cambios en los lípidos del plasma y es apropiado para uso en pacientes con asma, diabetes y gota.

Uso en pacientes con Enfermedad Arterial Coronaria

Los efectos del amlodipino sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, la progresión de la arteriosclerosis coronaria y la arteriosclerosis carótida fueron estudiadas en la Evaluación Prospectiva Aleatorizada de los Efectos Vasculares del Estudio NORVASC (PREVENT). Este estudio controlado por placebo, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico siguió 825 pacientes con enfermedad arterial coronaria definida (EAC) angiográficamente por tres años. La población incluyó pacientes con infarto al miocardio (IM) previo (45%), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) a la línea de base (42%), o historia de angina (69%). La severidad de la EAC osciló desde enfermedad basal-1 (45% de los pacientes) hasta enfermedad basal+3 (21%). Los pacientes con hipertensión no controlada (presión sanguínea diastólica (PSD) > 95mm Hg) fueron excluidos del estudio. Los eventos cardiovasculares mayores fueron adjudicados por un comité de punto final cegado.

Aunque no hubo efectos demostrables sobre la velocidad de progresión de las lesiones arteriales coronarias, el amlodipino detuvo la progresión del engrosamiento de la carótida intima-media. Una

reducción significativa (-31%) fue observada en los pacientes tratados con amlodipino en el punto final combinado de muerte cardiovascular, IM, evento cardiovascular cerebral, PTCA, inserción de bypass en arteria coronaria, (CABG), hospitalización por angina inestable y empeoramiento de la falla cardíaca congestiva (FCC). Una reducción significativa (-42%) en los procedimientos de revascularización (PTCA y CABG) también fueron observados en los pacientes tratados con amlodipino. Fueron observadas mucho menos hospitalizaciones (-33%) para angina inestable en los pacientes con amlodipino que en el grupo de placebo.

Comparación del Amlodipino vs Enalapril para Limitar la Ocurrencia de Trombosis (CAMELOT)

La efectividad del amlodipino en la prevención de eventos clínicos en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) ha sido evaluada en un estudio independiente, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en 1997 pacientes. Comparación de Amlodipino vs Enalapril para limitar apariciones de la trombosis (CAMELOT). De estos pacientes, 663 fueron tratados con amlodipino de 5 mg a 10 mg y 655 pacientes fueron tratados con placebo, complementariamente un tratamiento estándar con estatinas, beta-bloqueadores, diuréticos y aspirina, por 2 años. En la Tabla 1 se encuentran los resultados eficaces claves. Los resultados indican que el tratamiento con amlodipino fue asociado con menor hospitalización por angina y procedimientos de revascularización en pacientes con EAC:

Tabla 1. Incidencia de Resultados con Significancia Clínica en CAMELOT

CAMELOT			
Resultados Clínicos N (%)	Amlodipino (n=663)	Placebo (n=655)	Reducción de Riesgo (valor p)
Compuesto CV Punto de finalización*	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 cardiaco resucitado, revascularización coronaria, hospitalización por angina pectoris, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), accidente cerebrovascular fatal o no fatal o ataque isquémico transitorio (AIT), cualquier diagnóstico de enfermedad vascular periférica (EVP) en un sujeto sin diagnóstico previo o cualquier admisión para un procedimiento para tratamiento de EVP.
2) El objetivo final del compuesto CV fue el punto de la eficacia primaria en CAMELOT.

Estudio del Tratamiento para Prevención de Ataques Cardiacos (ALLHAT)

El estudio llamado Tratamiento Antihipertensivo e Hipolipemiante para prevenir el Ataque Cardíaco (ALLHAT) fue un estudio de morbi-mortalidad aleatorizado y doble ciego que se realizó para comparar nuevas terapias con medicamentos: amlodipino 2.5 mg/día a 10 mg/día (bloqueador de los canales de calcio) o lisinopril 10 mg /día a 40 mg/día (Inhibidores de ECA) como tratamiento de primera línea al de diuréticos tiazídicos (clortalidona 12.5 mg/día a 25 mg/día) en hipertensión leve a moderada.

Un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores fueron randomizados y seguidos en un promedio de 4.9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular adicional, incluyendo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular > 6 meses, u otras ECV arterosclerótica documentadas (51.5% global), diabetes tipo 2 (36.1%), HDL-C < 35 mg/dL (11.6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por ECG o ecocardiografía (20.9%), fumador

activo (21.9%).

El punto de finalización primario fue un compuesto de ECV fatal o un infarto de miocardio no fatal. No hubo una diferencia significativa en la variable principal entre la terapia basada en amlodipino y en la terapia basada en clortalidona: RR 0.98 95% CI [0.90-1.07] p=0.65. Adicionalmente, no hubo una diferencia significativa en todas las causas de mortalidad entre terapia basada en amlodipino y terapia basada en clortalidona: RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] p=0.20.

Uso en Pacientes con Falla Cardíaca

Los estudios hemodinámicos y los ensayos clínicos controlados basados en la cantidad de ejercicio físico realizable, llevados a cabo con pacientes con insuficiencia cardíaca de **Class II-IV NYHA**, han revelado que el amlodipino no conduce a un deterioro clínico según se ha determinado por la tolerancia al ejercicio físico, la fracción de eyección ventricular izquierda y la sintomatología clínica.

Un estudio controlado con placebo (**PRAISE**) diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardiaca **Class III-IV NYHA** quienes recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la **ECA**, ha demostrado que el amlodipino no produce un incremento en el riesgo de mortalidad o de mortalidad combinada ni de la morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un estudio controlado con placebo a largo plazo de seguimiento (**PRAISE-2**) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardiaca **Class III-IV NYHA** sin síntomas clínicos u hallazgos objetivos sugestivos de enfermedad isquémica subyacente, que estuviesen con dosis estables de inhibidores de la ECA, digitálicos y diuréticos, el amlodipino no tuvo efecto sobre la mortalidad total o cardiovascular. En esta misma población, el amlodipino estuvo asociada con reportes incrementados de edema pulmonar a pesar de no haber diferencias significativas en la incidencia de empeoramiento de la falla cardíaca comparada con placebo.

Uso en Pacientes Pediátricos (6 a 17 años de edad)

La eficacia del amlodipino en pacientes pediátricos hipertensos entre 6 a 17 años de edad fue demostrada en un estudio de 8 semanas doble ciego, randomizado, controlado con placebo en 268 pacientes con hipertensión. Todos los pacientes fueron randomizados al tratamiento de 2.5 mg o 5 mg y observados por 4 semanas. Posteriormente, fueron designados al azar para continuar tratamiento de 2.5 mg, 5 mg amlodipino o placebo por 4 semanas adicionales. Comparando con el valor de inicio, el tratamiento de 5 mg diarios de amlodipino resultó en una reducción estadísticamente significativa de la presión sistólica y diastólica. Ajustada al placebo, se estimó que el promedio de reducción de la presión arterial sistólica sentada del amlodipino fue de 5.0 mmHg para la dosis de 5 mg de amlodipino y de 3.3 mmHg para la dosis de 2.5 mg de amlodipino. Los análisis de subgrupo indicaron que los pacientes más jóvenes entre 6 y 13 años tuvieron resultados con mayor eficacia que los pacientes entre los 14 a 17 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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 7 a 8 días después de una dosificación consecutiva. El amlodipino sufre intenso metabolismo en el hígado, dando lugar a metabolitos inactivos en donde el 10% corresponde al compuesto original y el 60% de los metabolitos excretados por la orina.

Uso en Personas de Edad Avanzada
El tiempo necesario para alcanzar el pico en la concentración plasmática del amlodipino es similar tanto en individuos de edad avanzada como en individuos más jóvenes. El clearance del amlodipino tiende a disminuir con un incremento concomitante en el ABC y en el período de vida media de la eliminación en pacientes de edad avanzada. Los incrementos en el ABC y en el tiempo de vida media de la eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, fueron los esperados para el grupo de pacientes estudiado.

Uso Pediátrico
En un estudio clínico de exposición crónica a 73 pacientes hipertensos pediátricos de 12 meses a 17 años de edad que recibieron amlodipino en una dosis promedio de 0.17 mg/kg diaria. La depuración en niños con un peso promedio de 45 kg fue de 23.7 L/hora para hombres y 17.6 L/hora para las mujeres. Este rango fue similar al de 24.8 L/hora publicado para adultos de 70 kg. El promedio estimado para el volumen de distribución en un paciente de 45 kg fue de 1130L (25.11 L/kg). El efecto de mantenimiento sobre la presión arterial en 24 horas fue observado con una diferencia pequeña en un pico y a través del efecto de variación mínima. En comparación con la farmacocinética del adulto, los parámetros que se observaron en este estudio indicaron que la dosificación diaria es la apropiada.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Carcinogénesis
Ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta durante 2 años, a concentraciones calculadas en 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 10 mg sobre una base de mg/m^2) estuvo cercana a la dosis máxima tolerada por ratones pero no para ratas.

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

Compromiso de la Fertilidad
No hubo efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos durante 64 días y hembras durante 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg/kg/día (8* veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg sobre la base de mg/m^2).

*Basado en un peso de paciente de 50 kg.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa Microcristalina, Fosfato de calcio dibásico anhidro, Almidón Glicolato de sodio, Estearato de Magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No relevantes.

6.3 Período de validez

36 meses.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar a temperatura no mayor a 30 °C.

"Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños"

6.5 Naturaleza y contenido de los recipientes

Presentaciones comerciales: Caja x 1, 2 y 3 blísteres x 10 tabletas c/u + inserto
Caja x 1 blíster x 6 tabletas + inserto

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otra manipulación

Mantener en lugar fresco y seco.

Fabricado por: Laboratorios Pfizer Ltda., Ingahi, Itapevi, Brasil.
Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda. Quito – Ecuador.

Basado en CDSv11.0 del 10 de Marzo de 2017
Nombre Genérico: Besilato de Amlodipino
Versión: 11.0
Fecha Efectiva: 10 de marzo de 2017
Reemplaza: 10 de julio de 2014