

**NORVASC
AMLODIPINA
COMPRIMIDOS**

Control médico recomendado

COMPOSICIÓN

| | | |
|------------------------------------|-------------|--------------|
| Cada comprimidos contiene | 5 mg | 10 mg |
| Amlodipina (como besilato) | 5 mg | 10 mg |
| Celulosa microcristalina | 124.056 mg | 248.112 mg |
| Fosfato dibásico de calcio anhidro | 63 mg | 126 mg |
| Almidón glicolato sódico | 4 mg | 8 mg |
| Estearato de magnesio | 2 mg | 4 mg |

INDICACIONES

Hipertensión

NORVASC está indicado para el tratamiento de la hipertensión, para reducir la presión arterial. La reducción de la presión arterial reduce el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, principalmente accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio. Estos beneficios se han observado en ensayos controlados de fármacos antihipertensivos de una amplia variedad de clases farmacológicas que incluyen a NORVASC.

El control de la presión arterial debe ser parte de la gestión integral del riesgo cardiovascular, incluyendo, en su caso, el control de lípidos, el manejo de la diabetes, la terapia antitrombótica, dejar de fumar, hacer ejercicio, y el límite en la ingesta de sodio. Muchos pacientes requerirán más de un medicamento para alcanzar los niveles objetivo de presión arterial. Para el asesoramiento específico en las metas y de administración, consulte las guías publicadas, como las del Comité Nacional Conjunto del Programa de Educación para la Presión Arterial Alta en la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC, por sus siglas en inglés *Joint National Committee*).

Los numerosos fármacos antihipertensivos, desde una variedad de clases farmacológicas y con diferentes mecanismos de acción, han demostrado en ensayos controlados aleatorizados la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, y se pudo concluir que se trata de la reducción de la presión arterial, y no de alguna otra propiedad farmacológica de los medicamentos, la que es en gran parte responsable de esos beneficios. El mayor y más consistente pronóstico beneficioso cardiovascular fue debido a una reducción en el riesgo del accidente cerebrovascular, pero viéndose también regularmente la reducción de infarto de miocardio y la mortalidad cardiovascular.

La presión sistólica o diastólica elevada provoca un mayor riesgo cardiovascular, y el aumento del riesgo absoluto por cada mmHg es mayor en las presiones arteriales más altas, de modo que incluso una modesta reducción de la hipertensión grave puede proporcionar un beneficio sustancial. La reducción del riesgo relativo en la reducción de la presión arterial es similar en poblaciones con diferentes riesgos absolutos, por lo que el beneficio absoluto es mayor en los pacientes que tienen un mayor riesgo independiente de su hipertensión arterial (por ejemplo, los pacientes con diabetes o hiperlipidemia), y se espera que este tipo de pacientes se beneficien con un tratamiento más agresivo a un objetivo de presión arterial más baja.

Algunos fármacos antihipertensivos tienen menor efecto sobre la presión arterial (como monoterapia) en pacientes de raza negra, y muchos fármacos antihipertensivos tienen indicaciones aprobadas y efectos adicionales (por ejemplo, en la angina de pecho, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal diabética). Estas consideraciones pueden guiar la selección de la terapia.

NORVASC puede utilizarse solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Enfermedad de las arterias coronarias (EAC)

Angina Estable Crónica

NORVASC está indicado para el tratamiento sintomático de la angina estable crónica. NORVASC puede ser utilizado solo o en combinación con otros agentes antianginosos.

Angina Vasoespástica (Angina Variante o de Prinzmetal)

NORVASC está indicado para el tratamiento de angina vasoespástica sospechada o confirmada. NORVASC puede ser utilizado como monoterapia o en combinación con otros agentes antianginosos.

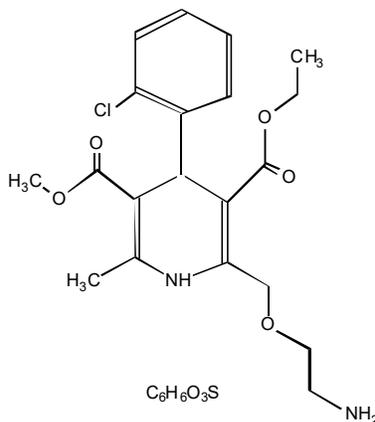
EAC documentada angiográficamente

En pacientes con EAC recientemente documentada mediante angiografía y sin insuficiencia cardíaca o con una fracción de eyección de <40%, NORVASC está indicado para reducir el riesgo de hospitalización por angina y para reducir el riesgo de un procedimiento de revascularización coronaria.

DESCRIPCIÓN

NORVASC es la sal besilato de amlodipina, un bloqueador de los canales de calcio de acción prolongada.

El besilato de amlodipina se describe químicamente como 3-etil-5-metil (\pm)-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridinodicarboxilato, monobencenosulfonato. Su fórmula empírica es $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$, y su fórmula estructural es:



El besilato de amlodipina es un polvo cristalino blanco con un peso molecular de 567,1. Es ligeramente soluble en agua y escasamente soluble en etanol. Los comprimidos de NORVASC (besilato de amlodipina) están formulados como comprimidos blancos equivalentes a 5 y 10 mg de amlodipina para administración oral. Además del ingrediente activo, besilato de amlodipina, cada tableta contiene los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, fosfato dibásico de calcio anhidro, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

La amlodipina es una dihidropiridina antagonista del calcio (antagonista del ion calcio o bloqueador lento de los canales de calcio) que inhibe la entrada transmembranal de iones de calcio al músculo liso vascular y músculo cardíaco. Los datos experimentales indican que la amlodipina se une tanto a los sitios de unión de las dihidropiridinas como a los de no dihidropiridina. Los procesos contráctiles del músculo cardíaco y músculo liso vascular son dependientes del movimiento de iones de calcio extracelular dentro de las células a través de los canales de iones específicos. La amlodipina inhibe la entrada del ion calcio a través de las membranas celulares de forma selectiva, con un mayor efecto en las células del músculo liso vascular que en las células del músculo cardíaco. Los efectos inotrópicos negativos pueden detectarse *in vitro* pero dichos efectos no han sido observados en animales intactos a dosis terapéuticas. La concentración sérica de calcio no se ve afectada por la amlodipina. Dentro del rango de pH fisiológico, la amlodipina es un compuesto ionizado ($pK_a=8,6$), y su interacción cinética con el receptor de los canales de calcio está caracterizada por un índice gradual de asociación y disociación con el sitio de unión del receptor, dando como resultado un inicio gradual del efecto.

La amlodipina es un vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre el músculo liso vascular para provocar una reducción de la resistencia vascular periférica y una reducción de la presión arterial.

Los mecanismos precisos por los que la amlodipina cura la angina no han sido completamente esclarecidos, pero se cree que son los siguientes:

Angina de esfuerzo: En pacientes con angina de esfuerzo, NORVASC reduce la resistencia periférica total (post carga) contra la cual trabaja el corazón y reduce el producto presión por frecuencia y, así, la demanda de oxígeno en el miocardio, en cualquier nivel del ejercicio.

Angina vasoespástica: Se ha demostrado que NORVASC bloquea la constricción y restablece el flujo sanguíneo en las arterias coronarias y arteriolas en respuesta al calcio, epinefrina potásica, serotonina y análogo del tromboxano A2 en modelos animales experimentales y en vasos coronarios humanos *in vitro*. Esta inhibición del espasmo coronario es responsable de la efectividad de NORVASC en la angina vasoespástica (angina variante o de Prinzmetal).

Propiedades farmacodinámicas

Hemodinamia: Luego de la administración de dosis terapéuticas a los pacientes con hipertensión, NORVASC produce vasodilatación, lo que da como resultado una reducción de la presión arterial en posición supina y de pie. Esta disminución de la presión arterial no se ve acompañada por un cambio significativo en la frecuencia cardíaca o concentraciones de catecolaminas en plasma con la dosificación crónica. Aunque la administración intravenosa aguda de amlodipina disminuye la presión arterial y aumenta la frecuencia cardíaca en los estudios hemodinámicos de los pacientes con angina estable crónica, la administración oral crónica de la amlodipina en estudios clínicos no originó ningún cambio clínicamente significativo en la frecuencia cardíaca o presiones arteriales en pacientes normotensos con angina.

Con la administración oral crónica una vez al día, el efecto antihipertensivo se mantiene durante al menos 24 horas. Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en los pacientes jóvenes como en los adultos mayores. La magnitud de la reducción de la presión arterial con NORVASC también se correlaciona con la elevación del pretratamiento; así, los individuos con hipertensión moderada (presión diastólica 105-114 mmHg) tuvieron una respuesta aproximadamente 50% mayor a la de pacientes con hipertensión leve (presión diastólica 90-104 mmHg). Los pacientes normotensos no experimentaron ningún cambio clínicamente significativo en las presiones arteriales (+1/-2 mmHg).

En pacientes hipertensos con función renal normal, la dosis terapéutica de NORVASC dio como resultado una resistencia vascular renal disminuida y un incremento del índice de filtración glomerular y flujo plasmático renal efectivo sin cambio en la fracción de filtración o proteinuria.

Al igual que con otros bloqueadores de los canales de calcio, las medidas hemodinámicas de la función cardíaca durante el reposo y ejercicio (o marcha ligera) en pacientes con función ventricular normal tratados con NORVASC demostraron en general un aumento pequeño del índice cardíaco sin influencia significativa en la dP/dt o en el volumen o presión diastólica final del ventrículo izquierdo. En estudios hemodinámicos, NORVASC no fue asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró dentro del rango de dosis terapéutica para tratar animales intactos y al hombre, incluso cuando se coadministró con bloqueadores beta en estos últimos. Sin embargo, se han observado hallazgos similares en pacientes bien compensados o normales con insuficiencia cardíaca con agentes que poseen efectos inotrópicos negativos significativos.

Efectos electrofisiológicos: NORVASC no modifica la función del nodo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o en el hombre. En pacientes con angina estable crónica, la administración intravenosa de 10 mg no modificó de forma significativa la conducción A-H y H-V y el tiempo de recuperación del nodo sinusal luego de la marcha ligera. Se obtuvieron resultados similares en pacientes que recibían NORVASC y beta-bloqueadores de forma concomitante. En estudios clínicos en los que se administró NORVASC en combinación con beta-bloqueadores a pacientes con hipertensión o angina no se observaron efectos adversos en los parámetros electrocardiográficos. En estudios clínicos con pacientes que solo tenían angina, la terapia con NORVASC no modificó los intervalos electrocardiográficos o produjo grados mayores de bloqueos AV.

Interacciones medicamentosas

Sildenafil: Cuando se administraron amlodipina y sildenafil en combinación, cada agente ejerció su efecto de disminución de la presión arterial de manera independiente [véase *INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO*].

Propiedades farmacocinéticas

Luego de la administración oral de dosis terapéuticas de NORVASC, la absorción produce concentraciones plasmáticas máximas entre 6 y 12 horas. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta se encuentra entre 64 y 90%. La biodisponibilidad de NORVASC no se vio modificada en presencia de alimentos.

La amlodipina es convertida extensamente (aproximadamente 90%) a metabolitos inactivos por la vía hepática, siendo excretados en la orina el 10% del compuesto original y 60% como metabolitos. Estudios *ex vivo* han mostrado que aproximadamente 93% del medicamento circulante está unido a las proteínas plasmáticas en pacientes hipertensos. La eliminación del plasma es bifásica y la vida media de eliminación terminal es aproximadamente 30-50 horas. Las concentraciones plasmáticas de la amlodipina en el estado estacionario se alcanzan luego de 7 a 8 días de la administración diaria consecutiva.

La farmacocinética de la amlodipina no se ve influenciada de forma significativa por el deterioro renal. Los pacientes con insuficiencia renal pueden, por ello, recibir la dosis inicial usual.

Los adultos mayores y pacientes con insuficiencia hepática tienen un aclaramiento disminuido de la amlodipina, lo que da como resultado un aumento del ABC de aproximadamente 40-60%, por lo que se puede requerir una dosis inicial menor. Se observó un aumento similar en el ABC en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa.

Interacciones medicamentosas

Los datos *in vitro* indican que amlodipina no tiene efectos sobre la unión a las proteínas plasmáticas humanas de la digoxina, fenitoína, warfarina e indometacina.

Impacto de otros medicamentos sobre amlodipina

La coadministración de cimetidina, antiácidos con hidróxido de aluminio y de magnesio, sildenafil y jugo de toronja no afecta la exposición de amlodipina.

Inhibidores de CYP3A: La coadministración de una dosis diaria de 180 mg de diltiazem con 5 mg de amlodipina en adultos mayores hipertensos resultó en un aumento del 60% en la exposición sistémica de amlodipina. La coadministración de eritromicina en voluntarios sanos no modificó significativamente la exposición sistémica a amlodipina. Sin embargo, los inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo, itraconazol, claritromicina) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipina en mayor medida [véase *INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO*].

Impacto de la amlodipina sobre otros medicamentos

Amlodipina es un inhibidor débil de CYP3A y puede aumentar la exposición a sustratos de CYP3A.

La coadministración de amlodipina no afecta la exposición a atorvastatina, digoxina, etanol ni el tiempo de protrombina en respuesta a la warfarina.

Simvastatina: La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipina con 80 mg de simvastatina causó un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de solo simvastatina [véase *INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO*].

Ciclosporina: Un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal (N= 11) mostró un promedio de aumento del 40% en los niveles mínimos de ciclosporina cuando se administra concomitantemente con amlodipina [véase *INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO*].

Tacrolimus: Un estudio prospectivo en voluntarios sanos Chinos (N= 9) con expresión de CYP3A5 mostró un aumento de 2,5 a 4 veces en la exposición a tacrolimus cuando se administraba concomitantemente con amlodipina en comparación con tacrolimus solo. Este hallazgo no se observó en los voluntarios sin expresión de CYP3A5 (N= 6). Sin embargo, se ha informado un aumento de 3 veces en la exposición plasmática a tacrolimus en un paciente con trasplante renal (sin expresión de CYP3A5) después de iniciar el tratamiento de amlodipina por hipertensión posterior al trasplante resultando en la disminución de la dosis de tacrolimus. Independientemente del estado del genotipo CYP3A5, la posibilidad de una interacción no puede excluirse en cuanto a estos medicamentos [véase *INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO*].

Pacientes pediátricos

Sesenta y dos pacientes hipertensos de 6 a 17 años recibieron una dosis de NORVASC entre 1,25 mg y 20 mg. El aclaramiento ajustado por peso y el volumen de distribución fueron similares a los valores en adultos.

Estudios clínicos

Efectos en la hipertensión

Pacientes adultos

La eficacia antihipertensiva de NORVASC se ha demostrado en un total de 15 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en los que participaron 800 pacientes con NORVASC y 538 con placebo. La administración una vez al día produjo reducciones estadísticamente significativas corregidas con placebo en la presión arterial en decúbito supino y en bipedestación a las 24 horas posteriores a la dosis, con un promedio de aproximadamente 12/6 mmHg en la posición de pie y 13/7 mmHg en la posición supina en pacientes con hipertensión leve a moderada. Se observó el mantenimiento del efecto en la presión arterial durante el intervalo de dosificación de 24 horas, con poca diferencia en el efecto máximo y mínimo. No se demostró tolerancia en los pacientes estudiados hasta por 1 año. Los 3 estudios paralelos de dosis fija y dosis-respuesta mostraron que la reducción de la presión arterial en decúbito supino y en bipedestación estaba relacionada con la dosis dentro del rango de dosificación recomendado. Los efectos sobre la presión diastólica fueron similares en pacientes jóvenes y mayores. El efecto sobre la presión sistólica fue mayor en pacientes de edad avanzada, quizás debido a una mayor presión sistólica basal. Los efectos fueron similares en pacientes de raza negra y en pacientes de raza blanca.

Pacientes pediátricos

Doscientos sesenta y ocho pacientes hipertensos de 6 a 17 años fueron aleatorizados primero a NORVASC 2,5 o 5 mg una vez al día durante 4 semanas y luego aleatorizados nuevamente a la misma dosis o al placebo durante otras 4 semanas. Los pacientes que recibieron 2,5 mg o 5 mg al final de las 8 semanas tuvieron una presión arterial sistólica significativamente más baja que los que fueron aleatorizados de manera secundaria al placebo. La magnitud del efecto del tratamiento es difícil de interpretar, pero probablemente sea menos de 5 mmHg sistólicos con la dosis de 5 mg y 3,3 mHg sistólicos de 2,5 mg. Los eventos adversos fueron similares a los observados en adultos.

Efectos en la angina crónica estable

La eficacia de 5-10 mg/día de NORVASC en la angina inducida por ejercicio se evaluó en 8 estudios clínicos doble ciego controlados con placebo de hasta 6 semanas de duración que incluyeron 1038 pacientes (684 NORVASC, 354 placebo) con angina estable crónica. En 5 de los 8 estudios, se observaron aumentos significativos en el tiempo de ejercicio (bicicleta o caminadora) con la dosis de 10 mg. Los aumentos en el tiempo de ejercicio limitado por síntomas promediaron el 12,8% (63 segundos) para NORVASC 10 mg y un promedio del 7,9% (38 segundos) para NORVASC 5 mg. NORVASC 10 mg también aumentó el tiempo hasta la desviación del segmento ST de 1 mm en varios estudios y disminuyó la tasa de ataque de angina. Se ha demostrado la eficacia sostenida de NORVASC en pacientes con angina de pecho a largo plazo. En pacientes con angina, no hubo reducciones clínicamente significativas en la presión arterial (4/1 mmHg) o cambios en la frecuencia cardíaca (+0,3 lpm).

Efectos en la angina vasoespástica

En un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo de 4 semanas de duración en 50 pacientes, la terapia con NORVASC redujo los ataques en aproximadamente 4/semana en comparación con una disminución con placebo de aproximadamente 1/semana ($p < 0,01$). Dos de 23 pacientes con NORVASC y 7 de 27 pacientes con placebo abandonaron el estudio debido a la falta de mejoría clínica.

Efectos en la enfermedad coronaria documentada

En PREVENT, 825 pacientes con enfermedad de las arterias coronarias documentada angiográficamente fueron aleatorizados a NORVASC (5 a 10 mg una vez al día) o placebo y seguidos durante 3 años. Aunque el estudio no mostró una mejora significativa en el objetivo principal de cambio en el diámetro luminal coronario evaluado por angiografía coronaria cuantitativa, los datos sugirieron un resultado favorable con respecto a menos hospitalizaciones por angina y procedimientos de revascularización en pacientes con EAC.

CAMELOT reclutó a 1318 pacientes con EAC recientemente documentada por angiografía, sin

enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda y sin insuficiencia cardíaca o fracción de eyección <40%. Los pacientes (76% hombres, 89% caucásicos, 93% inscritos en centros de EE.UU., 89% con antecedentes de angina, 52% sin intervención coronaria percutánea (ICP), 4% con ICP y sin stent, y 44% con stent) fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento doble ciego con NORVASC (5-10 mg una vez al día) o placebo además de la atención estándar que incluía aspirina (89%), estatinas (83%), beta-bloqueadores (74%), nitroglicerina (50%), anticoagulantes (40%), y diuréticos (32%), pero excluyendo otros bloqueadores de los canales de calcio. La duración media del seguimiento fue de 19 meses. El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de uno de los siguientes eventos: hospitalización por angina de pecho, revascularización coronaria, infarto de miocardio, muerte cardiovascular, paro cardíaco reanimado, hospitalización por insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular/AIT o enfermedad vascular periférica. Un total de 110 (16,6%) y 151 (23,1%) primeros eventos ocurrieron en los grupos de NORVASC y placebo respectivamente para un cociente de riesgo de 0,691 (IC del 95%: 0,540-0,884, $p=0,003$). El criterio de valoración principal se resume en la Figura 1 a continuación. El resultado de este estudio se derivó en gran medida de la prevención de hospitalizaciones por angina y la prevención de procedimientos de revascularización (ver Tabla 1). Los efectos en varios subgrupos se muestran en la Figura 2.

En un sub-estudio angiográfico ($n=274$) realizado dentro de CAMELOT, no hubo diferencias significativas entre amlodipina y placebo en el cambio de volumen de ateroma en la arteria coronaria evaluado por ultrasonido intravascular.

Figura 1 - Análisis de Kaplan-Meier de resultados clínicos compuestos para NORVASC versus placebo

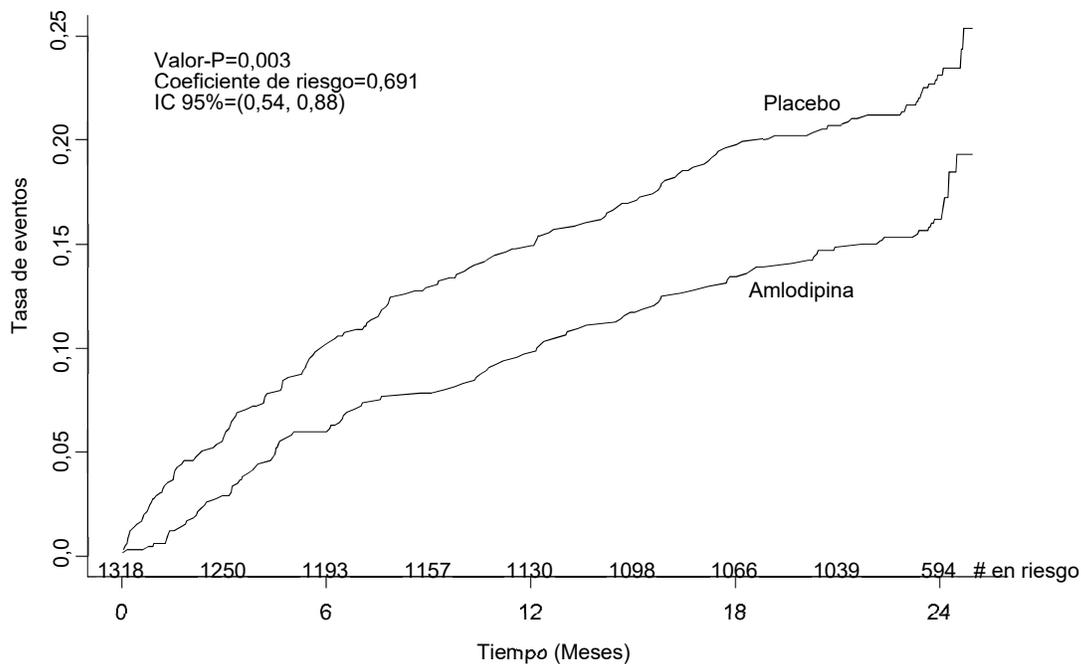
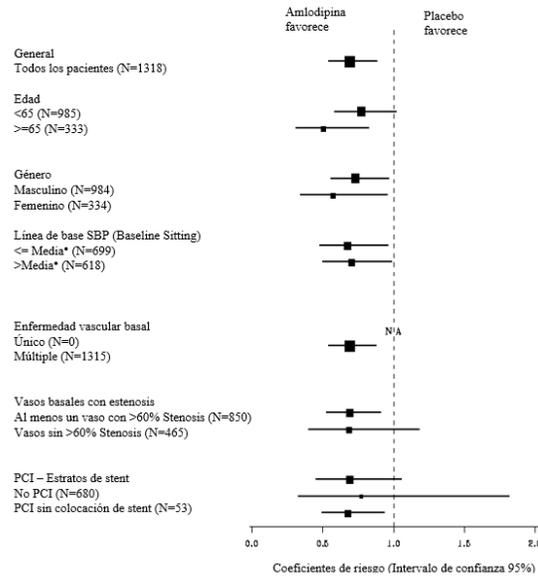


Figura 2 - Efectos sobre el criterio de valoración principal de NORVASC frente al placebo



• La BSP basal media es de 129 mmHG

La Tabla 1 a continuación resume el criterio de valoración compuesto significativo y los resultados clínicos de los compuestos del criterio de valoración principal. Los otros componentes del criterio de valoración principal, incluida la muerte cardiovascular, paro cardíaco reanimado, infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular/AIT o enfermedad vascular periférica, no demostraron una diferencia significativa entre NORVASC y placebo.

Tabla 1. Incidencia de resultados clínicos significativos para CAMELOT

| Resultados clínicos N (%) | NORVASC (N=663) | Placebo (N=655) | Reducción de riesgo (Valor P) |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Punto final de CV compuesto | 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) |

* Total de pacientes con estos eventos

Estudios en pacientes con insuficiencia cardíaca

NORVASC se ha comparado con placebo en cuatro estudios de 8 a 12 semanas de pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II/III de la NYHA, en los que participaron un total de 697 pacientes. En estos estudios, no hubo evidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca según las medidas de tolerancia al ejercicio, la clasificación de la NYHA, los síntomas o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En un estudio a largo plazo (seguimiento de al menos 6 meses, media 13,8 meses) controlado con placebo de mortalidad/morbilidad de NORVASC 5-10 mg en 1153 pacientes

con insuficiencia cardíaca de clases III (n=931) o IV (n=222) de la NYHA en dosis estables de diuréticos, digoxina e inhibidores de la ECA, NORVASC no tuvo ningún efecto sobre el criterio de valoración principal del estudio, que fue el criterio de valoración combinado de mortalidad por todas las causas y morbilidad cardíaca (definida por arritmia potencialmente mortal, infarto agudo de miocardio u hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca), o en la clasificación de la NYHA, o síntomas de insuficiencia cardíaca. Los eventos combinados totales de mortalidad por todas las causas y morbilidad cardíaca fueron 222/571 (39%) para los pacientes tratados con NORVASC y 246/583 (42%) para los pacientes tratados con placebo; los eventos de morbilidad cardíaca representaron aproximadamente el 25% de los criterios de valoración del estudio.

Otro estudio (PRAISE-2) aleatorizó a pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA Clase III (80%) o IV (20%) sin síntomas clínicos o evidencia objetiva de enfermedad isquémica subyacente, con dosis estables de inhibidores de la ECA (99%), digitalis (99%) y diuréticos (99%), a placebo (n=827) o NORVASC (n=827) y los siguieron durante una media de 33 meses. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre NORVASC y placebo en el criterio de valoración principal de mortalidad por todas las causas (límites de confianza del 95% desde una reducción del 8% hasta un aumento del 29% en NORVASC). Con NORVASC hubo más informes de edema pulmonar.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Adultos

La dosis oral inicial de NORVASC para el tratamiento antihipertensivo es usualmente de 5 mg una vez al día, con una dosis máxima de 10 mg una vez al día.

Los pacientes pequeños, débiles o adultos mayores, o pacientes con insuficiencia hepática pueden iniciar con 2,5 mg una vez al día y esta dosis puede ser utilizada cuando se adiciona NORVASC a otra terapia antihipertensiva.

Ajustar la dosis de acuerdo con el objetivo de la presión arterial. En general, esperar entre 7 a 14 días entre las fases de ajuste. Sin embargo, se puede hacer el ajuste de forma más rápida si existe justificación clínica y el paciente es evaluado de forma frecuente.

Angina: La dosis recomendada para angina vasoespástica o estable crónica es 5-10 mg, prefiriéndose la dosis inferior en los adultos mayores y en pacientes con insuficiencia hepática. La mayoría de los pacientes necesitará 10 mg para un efecto adecuado.

Enfermedad de la arteria coronaria: El rango de dosis recomendada para los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria es 5-10 mg una vez al día. En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes necesitó 10 mg.

Niños

La dosis oral efectiva para el tratamiento antihipertensivo en pacientes pediátricos entre 6-17 años es de 2,5 mg a 5 mg una vez al día. Las dosis mayores a 5 mg al día no han sido estudiadas en pacientes pediátricos [véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS]

CONTRAINDICACIONES

NORVASC está contraindicado en pacientes con sensibilidad conocida a la amlodipina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Hipotensión

Es posible que se presente hipotensión sintomática, en particular en pacientes con estenosis aórtica grave. Debido al inicio gradual de acción, es poco probable que se presente hipotensión aguda.

Aumento de la presencia de angina o infarto de miocardio

Se puede desarrollar empeoramiento de la angina e infarto de miocardio luego del inicio o aumento de la dosis de NORVASC, particularmente en pacientes con enfermedad obstructiva crónica de las arterias coronarias.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

Debido a que NORVASC es altamente metabolizado en el hígado y el tiempo de vida media de eliminación plasmática ($t_{1/2}$) es 56 horas en pacientes con deterioro de la función hepática, se debe ajustar lentamente la dosis cuando se administre NORVASC a pacientes con deterioro grave de la función hepática.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO

Impacto de otros medicamentos sobre amlodipina

Inhibidores de CYP3A

La coadministración con inhibidores de CYP3A (moderados y potentes) tiene como resultado un aumento en la exposición sistémica a amlodipina y podría requerir una reducción de la dosis. Realice un monitoreo de síntomas de hipotensión y edema cuando se administren concomitantemente amlodipina e inhibidores de CYP3A para determinar la necesidad de un ajuste de dosis [véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS].

Inductores de CYP3A

No hay información disponible sobre los efectos cuantitativos de inductores de CYP3A sobre amlodipina. La presión arterial debe monitorearse estrechamente cuando amlodipina se administra concomitantemente con inductores de CYP3A.

Sildenafil

Realice un monitoreo de hipotensión cuando se administren concomitantemente sildenafil con amlodipina [véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS].

Impacto de amlodipina sobre otros medicamentos

Simvastatina

La coadministración de simvastatina con amlodipina aumenta la exposición sistémica a simvastatina. Limite la dosis de simvastatina en pacientes que reciban amlodipina a 20 mg diarios [véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS].

Inmunosupresores

La amlodipina puede aumentar la exposición sistémica a ciclosporina o tacrolimus cuando se les administra concomitantemente. Se recomienda el monitoreo frecuente de los niveles sanguíneos mínimos de la ciclosporina y tacrolimus y ajustar la dosis cuando sea apropiado [véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS].

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de Riesgos

Los limitados datos disponibles con base en los informes post comercialización con la administración de NORVASC en mujeres embarazadas no son suficientes para informar un riesgo asociado al

medicamento en el caso de anomalías congénitas importantes y aborto espontáneo. Existen riesgos para la madre y el feto asociados a una hipertensión mal controlada durante el embarazo [véase *Consideraciones Clínicas*]. En estudios de reproducción animal no hubo evidencia de efectos de desarrollo adversos cuando se trató a ratas y conejas preñadas de forma oral con maleato de amlodipina durante la organogénesis con dosis de aproximadamente 10 y 20 veces la dosis máxima humana recomendada (MRHD), respectivamente. Sin embargo, en el caso de las ratas, el tamaño de la camada disminuyó significativamente (alrededor de un 50%) y la cantidad de muertes intrauterinas aumentó significativamente (alrededor de 5 veces). Se ha demostrado que amlodipina prolonga el período de gestación y la duración del trabajo de parto en ratas con esta dosis.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de anomalía congénita, pérdida y otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de un 2% a un 4% y de un 15% a un 20%, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a una enfermedad

La hipertensión en el embarazo aumenta el riesgo materno de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones en el parto (p. ej., necesidad de cesárea y hemorragia postparto). La hipertensión aumenta el riesgo fetal de restricción del crecimiento intrauterino y muerte intrauterina. Se debe monitorear y controlar cuidadosamente a las mujeres embarazadas con hipertensión, según corresponda.

Datos

Datos sobre Animales

No se encontró evidencia de teratogenicidad u otra toxicidad embriofetal cuando se administró maleato de amlodipina por vía oral a ratas y conejas preñadas en dosis de hasta 10 mg de amlodipina/kg/día (aproximadamente 10 y 20 veces la MRHD según la superficie corporal, respectivamente) durante sus periodos respectivos de organogénesis principal. Sin embargo, en el caso de las ratas, el tamaño de la camada disminuyó de forma significativa (en aproximadamente 50%) y el número de muertes intrauterinas aumentó significativamente (aproximadamente 5 veces) en ratas que recibieron maleato de amlodipina a una dosis equivalente a 10 mg de amlodipina/kg/día durante 14 días antes del apareamiento y durante éste y la gestación. Se ha demostrado que maleato de amlodipina prolonga el periodo de gestación y la duración del trabajo de parto en ratas con esta dosis.

Lactancia

Resumen de Riesgos

Los limitados datos disponibles de un estudio clínico publicado de lactancia informan que la amlodipina se encuentra presente en la leche humana con una mediana de dosis del lactante relativa estimada de 4,2%. No se han observado efectos adversos de amlodipina sobre el lactante en período de amamantamiento. No existe información sobre los efectos de amlodipina en la producción de leche.

Uso pediátrico

NORVASC (2,5 a 5 mg al día) es eficaz en la reducción de la presión arterial en pacientes de 6 a 17 años.

No se conoce el efecto de NORVASC sobre la presión arterial en pacientes menores de 6 años.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos con NORVASC no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los sujetos jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado las diferencias en las respuestas entre los adultos mayores y los más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un adulto mayor debe hacerse con precaución, generalmente iniciando con la concentración mínima del rango de dosis, lo que indica la mayor

frecuencia de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otra terapia medicamentosa. Los adultos mayores presentan un aclaramiento disminuido del amlodipina, lo que resulta en un aumento del ABC de aproximadamente 40-60%, por lo que se puede requerir una dosis inicial menor [véase *DOSIS Y ADMINISTRACIÓN*].

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la fertilidad

Las ratas y ratones tratados con maleato de amlodipina en la dieta durante hasta dos años, en concentraciones calculadas para proporcionar dosis diarias de 0,5, 1,25 y 2,5 mg de amlodipina/kg/día, no mostraron evidencia de un efecto carcinogénico del fármaco. Para el ratón, la dosis más alta fue, en base a mg/m², similar a la dosis humana máxima recomendada de 10 mg de amlodipina/día.¹ Para la rata, la dosis más alta fue, en una base de mg/m², aproximadamente el doble de la dosis máxima recomendada en humanos.¹

Los estudios de mutagenicidad realizados con maleato de amlodipina no revelaron efectos relacionados con el fármaco ni a nivel de los gens ni a nivel de los cromosomas.

No hubo efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas oralmente con maleato de amlodipina (machos durante 64 días y hembras durante 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg de amlodipina/kg/día (8 veces la dosis máxima recomendada en humanos¹ de 10 mg/día en una base de mg/m²).

¹ Basado en el peso del paciente de 50 kg

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden ser comparados directamente con los índices de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

NORVASC fue evaluado en cuanto a su seguridad en más de 11000 pacientes en EE.UU. y estudios clínicos en otros países. En general, el tratamiento con NORVASC fue bien tolerado con dosis de hasta 10 mg al día. La mayoría de las reacciones adversas reportadas durante la terapia con NORVASC fueron de gravedad media o moderada. En estudios clínicos controlados en los que se compara directamente NORVASC (N=1730), en dosis de hasta 10 mg, con el placebo (N=1250), se debió discontinuar NORVASC a causa de las reacciones adversas solo en aproximadamente 1,5% de pacientes, lo que no fue significativamente diferente al placebo (aproximadamente 1%). Los efectos adversos más comúnmente reportados están reflejados en la tabla de abajo. La incidencia (%) de los efectos adversos que se produjo de una manera relacionada con la dosis fueron las siguientes:

| | Amlodipina | | | Placebo N=520 |
|---------------|-----------------|---------------|----------------|------------------|
| | 2,5 mg N=275 | 5 mg N=296 | 10 mg N=268 | |
| Edema | 1,8 | 3,0 | 10,8 | 0,6 |
| Vértigo | 1,1 | 3,4 | 3,4 | 1,5 |
| Ruboración | 0,7 | 1,4 | 2,6 | 0,0 |
| Palpitaciones | 0,7 | 1,4 | 4,5 | 0,6 |

Otras reacciones adversas que no estuvieron claramente relacionadas con la dosis pero que fueron

reportadas con una incidencia mayor a 1,0% en los estudios clínicos controlados por placebo incluyeron las siguientes:

| | NORVASC (%) (N=1730) | Placebo (%) (N=1250) |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| Fatiga | 4,5 | 2,8 |
| Náuseas | 2,9 | 1,9 |
| Dolor abdominal | 1,6 | 0,3 |
| Somnolencia | 1,4 | 0,6 |

Para otras experiencias adversas que parecen ser dependientes de la dosis y medicamento, hubo una incidencia mayor en mujeres que en hombres asociada con el tratamiento con amlodipina, tal como se muestra en la siguiente tabla:

| | NORVASC | | Placebo | |
|---------------|---------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| | Masc.=% (N=1218) | Fem.=% (N=512) | Masc.=% (N=914) | Fem.=% (N=336) |
| Edema | 5,6 | 14,6 | 1,4 | 5,1 |
| Ruboración | 1,5 | 4,5 | 0,3 | 0,9 |
| Palpitaciones | 1,4 | 3,3 | 0,9 | 0,9 |
| Somnolencia | 1,3 | 1,6 | 0,8 | 0,3 |

Los siguientes eventos se presentaron en <1% pero >0,1% de pacientes en estudios clínicos controlados, o bajo condiciones de estudios clínicos abiertos, o experiencia durante la comercialización, en los que no se puede establecer una relación causal; estos se muestran para alertar al médico sobre una posible relación:

Cardiovascular: arritmia (incluida taquicardia ventricular y fibrilación auricular), bradicardia, dolor torácico, isquemia periférica, síncope, taquicardia, vasculitis.

Sistema nervioso central y periférico: hipoestesia, neuropatía periférica, parestesia, temblor, vértigo.

Gastrointestinal: anorexia, estreñimiento, disfagia, diarrea, flatulencia, pancreatitis, vómitos, hiperplasia gingival.

General: reacción alérgica, astenia, ²dolor de espalda, ruboración con sensación de calor, malestar, dolor, escalofríos, aumento de peso, disminución de peso.

Sistema musculoesquelético: artralgia, artrosis, calambres musculares, ²mialgia.

Psiquiatría: disfunción sexual (masculina² y femenina), insomnio, nerviosismo, depresión, sueños anormales, ansiedad, despersonalización.

Sistema respiratorio: disnea, ²epistaxis.

Piel y apéndices: angioedema, eritema multiforme, prurito, ²erupción, ²erupción eritematosa, erupción maculopapular.

Sentidos especiales: visión anormal, conjuntivitis, diplopía, dolor ocular, tinnitus.

Sistema urinario: aumento de la frecuencia urinaria, alteración de la micción, nocturia.

Sistema nervioso autónomo: sequedad de boca, aumento de la sudoración.

Sistema metabólico y nutricional: hiperglucemia, sed.

Sistema hematopoyético: leucopenia, púrpura, trombocitopenia.

²Estos eventos se presentaron en menos del 1% en estudios clínicos controlados con placebo, pero la incidencia de estos efectos adversos fue entre 1% y 2% en todos los estudios de dosis múltiple.

La terapia con NORVASC no ha sido asociada con cambios clínicamente significativos en las pruebas de laboratorio de rutina. No se observaron cambios clínicamente relevantes en el potasio sérico, glucosa sérica, triglicéridos totales, colesterol total, colesterol HDL, ácido úrico, nitrógeno ureico sanguíneo o creatinina.

En los estudios CAMELOT y PREVENT, el perfil de eventos adversos fue similar al reportado previamente (*véase arriba*), siendo el evento más común el edema periférico.

Experiencia post comercialización

Debido a que estas reacciones son reportadas de forma voluntaria por una población de tamaño indefinido, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento.

El siguiente evento post comercialización se reportó como infrecuente y no se pudo establecer una relación causal: ginecomastia. Durante la experiencia post comercialización se reportó ictericia y elevación de las enzimas hepáticas (en su mayoría conformes con colestasis o hepatitis) en asociación con el uso de amlodipina, en algunos casos lo suficientemente graves para necesitar hospitalización.

El informe de post comercialización también reveló una posible asociación entre el trastorno extrapiramidal y el amlodipina.

NORVASC fue utilizado de forma segura en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva bien compensada, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus y perfiles anormales de lípidos.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis puede ocasionar vasodilatación periférica en exceso con hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. En humanos, la experiencia con sobredosis intencional de NORVASC es limitada.

Las dosis orales únicas de maleato de amlodipina, equivalentes a 40 mg de amlodipina/kg y 100 mg de amlodipina/kg en ratones y ratas, respectivamente, ocasionó muertes. Las dosis orales únicas de maleato de amlodipina equivalentes a 4 o más mg de amlodipina/kg o mayores en perros (11 o más veces la dosis máxima recomendada en humanos en una base mg/m²) provocó una vasodilatación periférica marcada e hipotensión.

Si se presenta sobredosis masiva, se debe iniciar el control respiratorio y cardíaco activo. Las mediciones frecuentes de presión arterial son esenciales. Si se presenta hipotensión, se debe proporcionar soporte cardiovascular, incluyendo elevación de las extremidades y administración de líquidos según criterio médico. Si la hipotensión no responde a estas medidas conservativas, considérese la administración de vasopresores (tales como fenilefrina) con atención al volumen circulante y producción de orina. Debido a que NORVASC tiene un alto porcentaje de unión a proteínas, es poco probable que la hemodiálisis tenga un beneficio.

En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT Tel.:1722

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C). Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

NORVASC 5 mg se presenta en envases que contienen 10, 14, 20 y 30 comprimidos.

NORVASC 10 mg se presenta en envases que contienen 10, 20 y 30 comprimidos.

Elaborado por: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico.

Empacado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

Importado y representado por: Warner Lambert del Uruguay S.A. Dr. Luis Bonavita 1266 of. 504 -
WTC Torre IV - Montevideo, Uruguay

DT: QF Laura Conti