



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del documento del producto: Besilato de amlodipino
Fecha CDS que Reemplaza a: 22 de Noviembre de 2016
Fecha Efectiva: 10 de Marzo de 2017
Versión CDS: 11.0

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

NORVAS® y NORVAS® ODT

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: amlodipino besilato

Las tabletas contienen besilato de amlodipino equivalente a 5 mg y 10 mg de amlodipino.

Las tabletas orodispersables contienen besilato de amlodipino equivalente a 5 mg y 10 mg de amlodipino.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas

Tabletas orodispersables

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Antihipertensivo, antianginoso y coadyuvante en pacientes con enfermedad arterial coronaria confirmada por angiografía coronaria.

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 se puede aumentar hasta una dosis máxima de 10 mg dependiendo de la respuesta individual del paciente.

En el caso de los pacientes con enfermedad coronaria el intervalo recomendado de dosificación es de 5-10 mg una vez al día. En los estudios clínicos la mayoría de los pacientes requirió 10 mg (ver Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas - *Uso en pacientes con enfermedad coronaria (EC)*).

No se necesita ajustar la dosis de amlodipino cuando se hace la administración concomitante de diuréticos tiazídicos, beta-bloqueadores, e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Tabletas orodispersables

Para las tabletas orodispersables, el paciente debe colocar la tableta sobre la lengua y dejarla disolver.

Uso en ancianos

Se recomiendan los regímenes normales de dosificación. El amlodipino, empleado en dosis similares en pacientes ancianos o más jóvenes, es igualmente bien tolerado.

Uso en niños

La dosis oral recomendada antihipertensiva en niños de 6-17 años de edad es de 2,5 mg a 5 mg una vez al día. No se han estudiado dosis por encima de 5 mg diarios en niños (ver Sección 5.1 **Propiedades farmacodinámicas** y la Sección 5.2 **Propiedades farmacocinéticas**).

Se desconoce el efecto del amlodipino sobre la presión arterial en pacientes más joven de 6 años de edad.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

Ver Sección 4.4 **Advertencias y precauciones especiales para el uso**.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

El amlodipino se puede usar en dosis normales en pacientes con insuficiencia renal. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de deterioro de la función renal. El amlodipino no es dializable.

4.3 Contraindicaciones

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

* El amlodipino es una dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

En un estudio de largo plazo controlado con placebo (PRAISE-2) con amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca de grados New York Heart Association (NYHA) clase

III y IV de etiología no isquémica, el amlodipino se asoció con un número mayor de informes de edema pulmonar a pesar de no haber diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en comparación con el placebo (ver Sección 5.1 **Propiedades farmacodinámicas**).

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

Igual que sucede con todos los antagonistas del calcio, la vida media del amlodipino se prolonga en los pacientes que tienen deterioro de la función hepática y en ellos no se han establecido recomendaciones de dosificación. En consecuencia, el fármaco debe ser administrado con precaución a estos pacientes.

Úsese con precaución durante el embarazo y en niños.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Amlodipino ha sido administrado con seguridad al mismo tiempo que con diuréticos tiazídicos, bloqueadores alfa, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Los datos *in vitro* de estudios hechos con plasma humano indican que el amlodipino no tiene efecto sobre la unión de los fármacos que se unen a las proteínas (digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina).

Simvastatina

La coadministración de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina resulta en un aumento de 77% en la exposición a simvastatina comparada con la administración de simvastatina sola. En pacientes bajo tratamiento con amlodipino deberá limitarse la dosis de simvastatina a 20 mg diarios.

Jugo de toronja

La coadministración de 240 mL de jugo de toronja con una única dosis oral de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no tuvo efectos significativos en la farmacocinética del amlodipino. El estudio no permitió examinar el efecto de polimorfismo genético en CYP3A4, que es la enzima primaria responsable del metabolismo del amlodipino; por lo tanto, 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 coadministración de una dosis diaria de 180 mg de diltiazem con 5 mg de amlodipino en pacientes ancianos (de 69 a 87 años de edad) con hipertensión produjo un aumento de 57% en la exposición sistémica a amlodipino. La coadministración de eritromicina en voluntarios sanos (de 18 a 43 años de edad) no cambió significativamente la exposición

sistémica a amlodipino (aumento del 22% en el área bajo la curva de concentración frente al tiempo [ABC]. Aunque la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta, las variaciones farmacocinéticas pueden ser más pronunciadas en ancianos.

Los inhibidores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo: ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipino en un mayor grado que el diltiazem. El amlodipino debe utilizarse con precaución cuando se utiliza con inhibidores de CYP3A4.

Clarithromicina

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

Inductores de CYP3A4

No se tienen datos disponibles respecto al efecto de los inductores de CYP3A4 sobre el amlodipino. La utilización concomitante de los inductores de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*) puede disminuir concentraciones plasmática de amlodipino. El amlodipino debe utilizarse con precaución, cuando se administra con inductores de CYP3A4.

En los estudios que se enumeran a continuación no se presentaron cambios significativos en la farmacocinética ya sea del amlodipino de otro fármaco del estudio, cuando se administraron de forma conjunta.

Estudios especiales: Efecto de Otros Agentes Sobre el Amlodipino.

Cimetidina

La administración conjunta de amlodipino con cimetidina no alteró la farmacocinética del amlodipino.

Aluminio/Magnesio (antiácido)

La administración conjunta de un antiácido de aluminio/magnesio antiácido 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 del amlodipino. Cuando el amlodipino y el sildenafil se usaron en combinación, cada agente ejerció independientemente su propio efecto hipotensor.

Estudios especiales: Efecto del amlodipino sobre otros agentes.

Atorvastatina

La administración conjunta de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de atorvastatina no dio lugar a cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos del estado de equilibrio de la atorvastatina.

Digoxina

La administración conjunta de amlodipino con digoxina no indujo cambios en los niveles séricos de la digoxina ni en su depuración renal en voluntarios saludables.

Etanol (alcohol)

Las dosis únicas y múltiples de 10 mg de amlodipino no tuvieron efecto significativo sobre la farmacocinética del etanol.

Warfarina

La administración conjunta de amlodipino con warfarina no cambió el tiempo de respuesta de protrombina de la warfarina.

Ciclosporina

No se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos o en otras poblaciones, con excepción de pacientes de trasplante renal. Varios estudios en pacientes de trasplante renal informan que la coadministración de amlodipino con ciclosporina afecta las concentraciones pico de ciclosporina desde ningún cambio hasta un aumento promedio del 40%. Debe considerarse el 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 un control de los niveles sanguíneos de tacrolimus y ajustar la dosis de tacrolimus cuando sea apropiado.

Objetivo del mecanismo de los inhibidores de rapamicina (mTOR)

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

Interacciones medicamentosas y con pruebas de laboratorio: Ninguna conocida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad del amlodipino en el embarazo o la lactancia de los seres humanos. El amlodipino no muestra toxicidad en estudios de reproducción animal

diferentes de retraso en el parto y trabajo de parto prolongado en ratas en un nivel de dosificación 50 veces mayor que la dosis máxima recomendada en los seres humanos. Según esto, el uso en el embarazo sólo se recomienda cuando no hay una alternativa más segura y cuando la enfermedad misma implica un mayor riesgo 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 amlodipino se transfiere a la leche materna humana. La relación mediana de concentración de amlodipino en leche/plasma en 31 mujeres en periodo de lactancia con hipertensión inducida por el embarazo fue de 0,85 después de la administración de amlodipino con una dosis inicial de 5 mg una vez al día que se ajustó según necesidad (dosis diaria media y dosis diaria ajustada según el peso corporal: 6 mg y 98,7 µg/kg, respectivamente). La dosis diaria estimada de amlodipino en el lactante vía leche materna fue de 4,17 µg/kg.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

La experiencia con el amlodipino indica que es poco probable que deteriore la capacidad del paciente de conducir vehículos u operar maquinarias.

4.8 Efectos indeseables

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

Clase de Sistema-Órgano MedDRA	Efectos No Deseables
<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 observó un patrón de anomalías clínicamente significativas de los exámenes de laboratorio relacionadas con el amlodipino.

A continuación se describen los efectos secundarios observados con menos frecuencia en la experiencia de mercadeo:

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, estado de ánimo alterado
<i>Trastornos del Sistema Nervioso</i>	Hipertonía, hipoestesia/parestesia, neuropatía periférica, síncope, disgeusia, temblor, trastorno extrapiramidal
<i>Trastornos Oculares</i>	Deterioro visual
<i>Trastornos del Oído y Laberinto</i>	Tinnitus
<i>Trastornos Vasculares</i>	Hipotensión, vasculitis
<i>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</i>	Tos, disnea, rinitis
<i>Trastornos Gastrointestinales</i>	Cambio 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 Musculoesqueléticos 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

Rara vez se han reportado eventos de, reacción alérgica incluidos prurito, erupción, angioedema y eritema multiforme.

También con muy poca frecuencia se ha hablado de casos de hepatitis, ictericia y elevación de las enzimas hepáticas (casi siempre en correspondencia con colestasis). Se han informado unos pocos casos de gravedad suficiente para requerir hospitalización en asociación con el uso de amlodipino. En muchos de ellos la asociación causal quedo poco clara.

Igual que sucede con otros bloqueadores de los canales del calcio, se han informado los siguientes eventos adversos en unas pocas oportunidades y no es posible distinguirlos de la evolución natural de la enfermedad subyacente: infarto de miocardio, arritmia (incluida bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular) y dolor en el pecho.

Niños (6-17 años de edad)

El amlodipino es bien tolerado en los niños. Los eventos adversos fueron similares a los observados en adultos. En un estudio en 268 niños, los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron:

Clase de Sistema-Órgano MedDRA	Efectos No Deseables
<i>Trastornos del Sistema Nervioso</i>	Cefaleas, mareo
<i>Trastornos Vasculares</i>	Vasodilatación
<i>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</i>	Epistaxis
<i>Trastornos Gastrointestinales</i>	Dolor abdominal
<i>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</i>	Astenia

La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve a moderada. Los eventos adversos graves (sobre todo cefalea) fueron experimentados por el 7,2% con amlodipino en dosis de 2,5 mg, por el 4,5% con el amlodipino en dosis de 5 mg, y por 4,6% con el placebo. La causa más frecuente de abandono del estudio fue la hipertensión no controlada. No se produjeron abandonos debidos a anomalías de laboratorio. No se presentaron cambios significativos en la frecuencia cardiaca.

4.9 Sobredosis

Los datos disponibles sugieren que la sobredosis gruesa podría resultar en una excesiva vasodilatación periférica y posiblemente taquicardia refleja. Se ha informado de hipotensión sistémica marcada y prolongada que puede llegar hasta el choque con desenlace mortal.

Se ha demostrado que la administración de carbón activado a voluntarios sanos ya sea de inmediato o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino 10 mg disminuye en grado significativo la absorción del amlodipino. El lavado gástrico puede ser de ayuda en algunos casos. La hipotensión clínicamente significativa debida a la sobredosis de amlodipino amerita soporte cardiovascular con vigilancia estrecha de las funciones cardiaca y respiratoria, elevación de las extremidades y atención al volumen circulante y la diuresis. Un vasoconstrictor puede ayudar a restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre y cuando su uso no esté contraindicado. El gluconato de calcio intravenoso puede ser de ayuda para revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio. Dado que el amlodipino se une en alto grado a las proteínas plasmáticas, es poco probable que la diálisis sea de provecho.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El amlodipino es un inhibidor del influjo de los iones de calcio (bloqueador lento de los canales o antagonista de los iones de calcio) e inhibe el influjo de los iones de calcio a través de la membrana hacia el músculo cardiaco y el músculo liso vascular.

El mecanismo de la acción antihipertensivo del amlodipino se basa en un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. El mecanismo exacto por el cual el amlodipino alivia la angina no ha sido completamente dilucidado, pero el amlodipino reduce la carga isquémica total en virtud de las dos siguientes acciones.

- 1) El amlodipino dilata las arteriolas periféricas y por ello reduce la resistencia periférica total (poscarga) contra la cual trabaja el corazón. Dado que la frecuencia cardiaca permanece estable, esta liberación de la carga del corazón reduce el consumo de energía y los requerimientos de oxígeno del miocardio.
- 2) El mecanismo de acción del amlodipino quizá también involucre la dilatación de las arterias coronarias grandes y de las arteriolas coronarias, tanto en regiones normales como en regiones isquémicas. Esta dilatación incrementa el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo coronario agudo (angina de Prinzmetal o variante) y modera la vasoconstricción coronaria inducida por el tabaco.

En pacientes hipertensos, la dosificación una vez al día produce reducciones clínicamente significativas de la presión arterial en las posiciones supina y erecta durante las 24 horas del día. Debido al comienzo lento de la acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración del amlodipino.

En pacientes aquejados de angina, la administración de amlodipino una vez al día aumenta el tiempo total de ejercicio, el tiempo que transcurre hasta la aparición de la angina y el tiempo que pasa hasta la depresión de 1 mm del segmento ST, y disminuye tanto la frecuencia del ataque de angina como el consumo de tabletas de nitroglicerina.

El amlodipino no ha sido asociado con efectos metabólicos adversos o cambios en los lípidos plasmáticos y es apropiado para usarlo en pacientes con asma, diabetes y gota.

Uso en pacientes con enfermedad coronaria (EC)

Los efectos del amlodipino sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, el avance de la aterosclerosis coronaria y la aterosclerosis carotídea se estudiaron en el estudio clínico denominado Evaluación prospectiva aleatoria de los efectos vasculares de amlodipino (Norvas) (PREVENT por sus siglas en inglés). En este estudio multicéntrico, aleatorio, doble-ciego, controlado con placebo se les hizo seguimiento durante tres años a 825 pacientes con enfermedad coronaria demostrada con angiografía. La población incluyó pacientes con antecedente de infarto de miocardio (IM) (45%), angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) en condiciones iniciales (42%) o con antecedente de angina (69%). La gravedad de la EC osciló entre enfermedad de un vaso (45% de los pacientes) hasta enfermedad de 3 o más vasos (21%). Los pacientes con hipertensión no controlada (TAD > 95 mm Hg) se excluyeron del estudio. Los eventos cardiovasculares más significativos fueron juzgados por un comité a ciegas del objetivo. Si bien no hubo efectos demostrables sobre la velocidad del avance de las lesiones de las arterias coronarias, el amlodipino detuvo el avance del engrosamiento de la intima-media de la carótida. Se observó una reducción significativa (-31%) en los pacientes tratados con amlodipino en el objetivo combinado de muerte cardiovascular, IM, Accidente Cerebrovascular (ACV), ACTP, derivación coronaria con injerto (CABG), hospitalización

por angina inestable, y empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). También se observó una reducción significativa (-42%) en los procedimientos de revascularización (ACTP y CABG) en los pacientes tratados con amlodipino. Hubo menos hospitalizaciones (-33%) por angina inestable en los pacientes de amlodipino que en el grupo de placebo.

La eficacia del amlodipino en la prevención de eventos clínicos en pacientes con enfermedad coronaria (EC) se evaluó en un estudio independiente, multicéntrico, doble-ciego, aleatorio, controlado con placebo en el cual participaron 1997 pacientes; comparación de amlodipino frente a enalapril en la limitación de la aparición de trombosis (CAMELOT por sus siglas en inglés). De estos pacientes, 663 fueron tratados con amlodipino 5 mg-10 mg y 655 pacientes con placebo, además de los componentes estándar de atención de estatinas, beta-bloqueadores, diuréticos y aspirina, durante 2 años. Los resultados clave de eficacia se presentan en la Tabla 1. Los resultados indican que el tratamiento con amlodipino se asoció con menos hospitalizaciones por angina y procedimientos de revascularización en pacientes con EC.

Tabla 1. Incidencia de desenlaces clínicos significativos en el estudio CAMELOT

CAMELOT			
Desenlaces clínicos	Amlodipino	Placebo	Reducción de riesgo
N (%)	(n = 663)	(n=655)	(Valor de p)
Objetivo 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)

* 1). Definido en CAMELOT como muerte cardiovascular, IM no mortal, paro cardiaco con reanimación, revascularización coronaria, hospitalización por angina pectoris, hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva, ACV o ataque isquémico transitorio ICT mortal o no mortal, cualquier diagnóstico de PVD en un sujeto sin diagnóstico previo de PVD o cualquier ingreso para un procedimiento para el tratamiento de PVD

2). El objetivo cardiovascular (CV) compuesto fue el objetivo primario de eficacia del CAMELOT.

Estudio de tratamiento para prevenir el infarto de miocardio (ALLHAT)

Este estudio aleatorio, doble-ciego de morbilidad-mortalidad denominado Estudio de tratamiento antihipertensivo e hipolipemiente para prevenir el infarto de miocardio (ALLHAT por sus siglas en inglés) se llevó a cabo con el fin de comparar nuevas terapias medicamentosas: amlodipino 2,5 mg-10 mg/d (bloqueador de los canales del calcio) o lisinopril 10 mg-40 mg/d (inhibidor de la ECA) como terapias de primera línea con las terapias de diurético tiazídico, clortalidona 12 mg,5-25 mg/d en la hipertensión leve a moderada.

En total 33,357 pacientes hipertensos de 55 o más años fueron asignados al azar y seguidos durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían cuando menos un factor

de riesgo adicional de EC, incluido infarto de miocardio o ACV > 6 meses o documentación de otra ECV de origen aterosclerótico (global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), fumador actual (21.9%).

El criterio de valoración primaria fue un compuesto de EC mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencia significativa en el criterio de valoración primaria entre la terapia a base de amlodipino y la terapia a base de clortalidona: RR 0,98 IC 95% [0,90-1,07] p=0,65. Además, no hubo diferencia significativa en mortalidad por todas las causas entre la terapia a base de amlodipino y la terapia a base de clortalidona: RR 0,96 IC 95% [0,89-1,02] p=0,20.

Uso en pacientes con insuficiencia cardiaca

Los estudios hemodinámicos y los estudios clínicos controlados basados en ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA Clases II-IV han demostrado que el amlodipino no condujo al deterioro clínico medido con la tolerancia al ejercicio, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la sintomatología clínica.

En un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar pacientes en insuficiencia cardiaca NYHA Clases III-IV que recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se demostró que el amlodipino no condujo a un incremento en el riesgo de mortalidad o la mortalidad y morbilidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardiaca.

En un estudio de seguimiento a largo plazo controlado con placebo (PRAISE-2) con amlodipino en pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA III y IV sin síntomas clínicos u hallazgos objetivos sugestivos de enfermedad isquémica subyacente, tomando 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 se asoció con un mayor número de informes de edema pulmonar a pesar de no haberse observado una diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en comparación con los casos de placebo.

Uso en niños (6 a 17 años de edad)

La eficacia del amlodipino en niños hipertensos de 6 a 17 años de edad quedó demostrada en un estudio de retirada aleatorio, doble-ciego, controlado con placebo de 8 semanas de duración en 268 pacientes con hipertensión. Todos los pacientes se asignaron aleatoriamente a los grupos de tratamiento de 2,5 mg ó 5 mg y se les hizo seguimiento durante 4 semanas, después de las cuales se volvieron a distribuir al azar para continuar con 2,5 mg ó 5 mg de amlodipino o placebo durante otras 4 semanas. Comparado con el valor inicial, el tratamiento con amlodipino 5 mg una vez al día dio lugar a reducciones estadísticamente significativas de las cifras sistólica y diastólica de la presión arterial. La reducción promedio, ajustada al placebo, en la presión sistólica con el paciente sentado se estimó en 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 por subgrupos indicaron que los niños más pequeños, con edades de 6 a 13 años tuvieron resultados de eficacia comparables a los de los mayores, de 14 a 17 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de las dosis terapéuticas, el amlodipino se absorbe bien y alcanza los niveles sanguíneos pico 6 a 12 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre 64% y 80%. El volumen de distribución es de aproximadamente 21 L/kg. La absorción del amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que aproximadamente 97,5% del amlodipino circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación/Eliminación

La vida media terminal de eliminación del plasma es de cerca de 35 a 50 horas y concuerda con la dosificación una vez al día. Los niveles plasmáticos del estado de equilibrio se alcanzan después de 7 a 8 días de dosificación consecutiva. El amlodipino se metaboliza extensamente en el hígado en metabolitos inactivos y 10% del compuesto original y 60% de los metabolitos se excretan por la orina.

Las tabletas orodispersables de amlodipino son bioequivalentes a las tabletas o cápsulas de amlodipino, con una tasa y cantidad de absorción similar. Las tabletas orodispersables pueden utilizarse como alternativa a las tabletas o cápsulas de amlodipino.

Uso en ancianos

El tiempo que transcurre hasta cuando se alcanzan las concentraciones plasmáticas pico de amlodipino es similar en sujetos ancianos y más jóvenes. La depuración del amlodipino tiende a disminuir con los incrementos resultantes en el ABC y la vida media de eliminación en pacientes ancianos. Los aumentos del ABC y la vida media de eliminación en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad estudiado.

Uso en niños

En un estudio clínico de exposición crónica, 73 niños hipertensos, con edades de 12 meses a 17 años recibieron el amlodipino a una dosis diaria promedio de 0,17 mg/kg. La depuración en los sujetos con un peso mediano de 45 kg fue de 23,7 L/h y 17,6 L/h en niños y niñas, respectivamente. Esto se encuentra en un intervalo similar a los estimativos publicados de 24,8 L/h en un adulto de 70 kg. El estimativo promedio para el volumen de distribución para un paciente de 45 kg fue de 1130 L (25,11 L/kg). Se observó que se mantenía el efecto sobre la presión arterial durante el intervalo de dosificación de 24 horas con poca diferencia en las variaciones cenit y nadir del efecto. Comparados a los parámetros farmacocinéticos históricos de los adultos, los parámetros observados en este estudio indican que la dosificación una vez al día es adecuada.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad - Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante 2 años, en concentraciones calculadas para dar unos niveles diarios de dosificación de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (en ratones, similar a, y en las ratas dos veces* la máxima dosis clínica recomendada de 10 mg con base en mg/m²) se acercó a la máxima dosis tolerada en los ratones pero no en las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el fármaco en el nivel de los genes o de los cromosomas.

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

*Basado en un peso del paciente de 50 kg.