

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

1.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

ZADIVONAL

2.- DENOMINACIÓN GENÉRICA .

(Amlodipino)

3.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada tableta contiene:

Besilato de amlodipino equivalente a 5 mg de amlodipino

Excipiente c.b.p. 1 tableta.

4.-INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

El amlodipino está indicado como tratamiento inicial de primera elección de la hipertensión arterial y puede usarse como monoterapia para el control de la presión arterial sanguínea en la mayoría de los pacientes. Aquellos enfermos que no estén adecuadamente controlados con un solo antihipertensivo pueden beneficiarse al agregar amlodipino el cual se ha utilizado en combinación con diuréticos tiazídicos, agentes bloqueadores de adrenorreceptores: beta-bloqueadores y alfa bloqueadores, o con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

El amlodipino está indicado para el tratamiento de primera elección en la isquemia del miocardio por obstrucción fija (angina estable/inestable) y/o vasospasmo/obstrucción (angina variante o de Prinzmetal) de los vasos coronarios.

El amlodipino puede utilizarse en aquellos casos en que el cuadro clínico inicial sugiera un posible componente de vasospasmo/vasoconstricción aunque éstos no se hayan confirmado. El amlodipino puede utilizarse como monoterapia o en combinación con otro medicamento antianginoso en pacientes con angina refractaria a los nitratos y/o a dosis adecuadas de betabloqueadores.

5.-FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacodinámicas: El amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones de calcio (bloqueador de los canales lentos o antagonista del ion calcio) e inhibe la afluencia transmembrana de los iones de calcio tanto del músculo cardíaco como del músculo liso.

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

1. El amlodipino dilata las arteriolas periféricas reduciendo la resistencia periférica total (poscarga) contra la cual trabaja el corazón. Dado que la frecuencia cardíaca no se modifica, esta reducción en la carga de trabajo cardíaco se acompaña de una disminución tanto en el consumo de energía como en los requerimientos de oxígeno por el miocardio.
2. El mecanismo de acción de amlodipino probablemente involucra también dilatación de las principales arterias y arteriolas coronarias tanto en zonas de isquemia como normales.

Esta dilatación incrementa el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo arterial coronario (angina variante o de Prinzmetal) y en episodios agudos de vasoconstricción coronaria inducidos por fumar.

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

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

Los estudios *in vitro* han mostrado que aproximadamente el 97.5% de amlodipino circulante está unido a las proteínas plasmáticas. El amlodipino no ha sido asociado con ningún efecto metabólico adverso o cambios en los lípidos del plasma y es adecuado para usarse en pacientes con asma, diabetes y gota.

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

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

En un estudio de seguimiento a largo plazo, de amlodipino comparativo con placebo (Praise-2), en pacientes con insuficiencia cardiaca clases III y IV de la NYHA, sin síntomas clínicos o resultados objetivos sugestivos de enfermedad isquémica subyacente, con dosis estables de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y amlodipino no tuvo ningún efecto en mortalidad total o cardiovascular.

En esta misma población, el amlodipino fue asociado con un incremento de reportes de edema pulmonar; a pesar, de no haber ninguna diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con respecto al placebo.

Uso en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC): Los efectos de amlodipino en la morbilidad y mortalidad cardiovascular; la progresión de aterosclerosis coronaria y carótida se estudiaron en la Evaluación Prospectiva Randomizada de los Efectos Vasculares de amlodipino (prevent por sus siglas en inglés). Este estudio multicéntrico randomizado doble ciego controlado con placebo dio seguimiento durante 3 años a 825 pacientes con enfermedad arterial coronaria definida angiográficamente. La población incluyó a pacientes con infarto al miocardio previo (IM) (45%) angioplastia coronaria percutánea transluminal (ACPT) basal (42%) o historia de angina (69%). Aunque no hubo efectos demostrables en la velocidad de progresión de lesiones en las arterias coronarias, amlodipino detuvo la progresión del engrosamiento de las capas íntima y media de la carótida.

Fueron observadas menos hospitalizaciones (33%) para angina inestable en pacientes tratados con amlodipino que en el grupo placebo.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: Después de la administración oral de dosis terapéuticas amlodipino se absorbe bien con niveles sanguíneos máximos entre 6-12 horas posteriores a la administración de la dosis.

Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta es del 64 al 80%. La absorción de amlodipino no se afecta por el consumo de alimentos.

Biotransformación/eliminación: La vida media de eliminación terminal plasmática es alrededor de 35-50 horas en consistencia con la dosificación una vez al día.

Las concentraciones plasmáticas en estado estable se alcanzan después de 7-8 días de administración continua. El amlodipino se metaboliza ampliamente por el hígado con formación de metabolitos inactivos excretándose en la orina el 10% del compuesto original y 60% como metabolitos.

Uso en ancianos: El tiempo para obtener las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar entre pacientes ancianos y jóvenes. La eliminación de amlodipino tiende a disminuir dando como resultado elevaciones en el ABC y en la vida media de eliminación en pacientes ancianos.

6.- CONTRAINDICACIONES:

El amlodipino está contraindicado en pacientes con sensibilidad conocida a las dihidropiridinas amlodipino o los excipientes contenidos en su formulación.

7.-PRECAUCIONES GENERALES:

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca: En un estudio de seguimiento de amlodipino a largo plazo controlado con placebo (Praise 2) en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV de la NYHA de etiología no isquémica, amlodipino fue asociado con un aumento de reportes de edema pulmonar aunque no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de insuficiencia cardíaca comparándolo con placebo.

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

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinaria: Con base en la experiencia clínica con amlodipino es improbable que disminuya la capacidad para conducir vehículos o para operar maquinaria de precisión.

8.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

La seguridad de amlodipino durante el embarazo o la lactancia no ha sido establecida en el humano. Amlodipino no demostró toxicidad en estudios de reproducción en animales salvo retraso del parto y trabajo de parto prolongado en ratas con dosificaciones 50 veces mayores a las máximas recomendadas en humanos. De acuerdo con esto, su uso durante el embarazo sólo se recomienda cuando no haya una alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleve riesgos elevados para la madre y el feto.

9.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

El amlodipino es bien tolerado. En estudios clínicos controlados con placebo que incluyeron pacientes con hipertensión o angina las reacciones secundarias más comúnmente observadas fueron:

Sistema nervioso autónomo: Bochornos.

Organismo en general: Fatiga.

Sistema cardiovascular: Edema.

Sistema nervioso central y periférico: Cefalea y mareos.

Gastrointestinal: Dolor abdominal y náuseas.

Ritmo cardíaco: Palpitaciones.

Psiquiátrico: Somnolencia.

En estos estudios clínicos no se observaron modificaciones importantes en los estudios de laboratorio que pudieran relacionarse con la administración de amlodipino.

Reacciones secundarias que se han observado menos comúnmente durante su comercialización incluyen:

Sistema nervioso autónomo: Sequedad bucal, diaforesis.

Organismo en general: Astenia, dolor de espalda, malestar general, dolor, aumento o disminución del peso corporal.

Sistema cardiovascular: Hipotensión, síncope.

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

Endocrino: Ginecomastia.

Gastrointestinal: Alteración en los hábitos intestinales, dispepsia (incluyendo gastritis), hiperplasia gingival, pancreatitis y vómito.

Metabólico/nutricional: Hiperglucemia.

Musculosquelético: Artralgia, calambres musculares y mialgia.

Plaqueta/hemorragia/coagulación: Púrpura trombocitopénica.

Psiquiátrico: Impotencia, insomnio, cambios en el estado de ánimo.

Respiratorio: Tos, disnea, rinitis.

Piel y anexos: Alopecia, hipopigmentación urticaria.

Sentidos: Alteración del gusto y *tinnitus*.

Urinario: Poliaquiuria y nicturia.

Vascular (extracardiaco): Vasculitis.

Visión: Alteraciones visuales.

Leucocitos: Leucopenia.

Rara vez pueden ocurrir reacciones alérgicas, incluyendo prurito, rash, angioedema y eritema multiforme.

Con muy poca frecuencia se han llegado a reportar: hepatitis, ictericia y elevación de las enzimas hepáticas (principalmente relacionadas con colestasis).

Al igual que con otros calcioantagonistas, se han comunicado, en raras ocasiones los siguientes eventos adversos, los cuales no pueden distinguirse de la historia natural de la enfermedad subyacente: infarto del miocardio, arritmia (inclusive bradicardia taquicardia ventricular y fibrilación auricular) y dolor torácico.

10.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

El amlodipino ha sido administrado con seguridad concomitante con: diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta, bloqueadores alfa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Datos obtenidos de estudios *in vitro* con plasma humano demuestran que amlodipino no tiene efecto sobre la unión a las proteínas con los medicamentos estudiados (digoxina fenitoína warfarina o indometacina).

Estudios especiales: Efecto de otros agentes en amlodipino.

Cimetidina: La coadministración de amlodipino con cimetidina, no alteró la farmacocinética de amlodipino.

Jugo de toronja: La administración simultánea de 240 ml de jugo de toronja con una dosis única oral de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de amlodipino.

Aluminio/magnesio (antiácido): La administración simultánea de un antiácido con aluminio/magnesio con una dosis única de amlodipino no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de amlodipino.

Sildenafil: Una dosis única de 100 mg de sildenafil en sujetos con hipertensión esencial no tuvo efecto en los parámetros de farmacocinética de amlodipino. Cuando amlodipino y sildenafil fueron usados en combinación cada agente independientemente ejerció su propio efecto reductor de la presión sanguínea.

Estudios especiales: Efecto de amlodipino en otros agentes.

Atorvastatina: La administración simultánea de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de atorvastatina resultó sin ningún cambio significativo en el estado estable de los parámetros farmacocinéticos de atorvastatina.

Digoxina: La administración simultánea de amlodipino con digoxina no modificó las concentraciones séricas de digoxina o su depuración renal en voluntarios sanos.

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

Warfarina: La administración simultánea de amlodipino no modificó significativamente el efecto de warfarina sobre el tiempo de protombina.

Ciclosporina: Estudios de farmacocinética con ciclosporina han demostrado que amlodipino no modifica significativamente la farmacocinética de ésta.

11.- ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

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

12.- PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Carcinogénesis: Ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta, durante dos años, en concentraciones calculadas para proveer diariamente un nivel de dosis de 0.5 1.25 y 2.5 mg/kg/día, no presentaron evidencia de carcinogénesis.

La dosis más alta (para ratones similar y para ratas lo doble de la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg en una base de mg/m²) fue parecida a la máxima dosis tolerada para ratones pero no para ratas.

Mutagénesis: Estudios de mutagenicidad revelaron que no hay efecto relacionado al fármaco ni en niveles de gen ni de cromosomas.

Fertilidad: No hubo afectación en la fertilidad de ratas tratadas con amlodipino (machos por 64 días y hembras por 14 días antes del apareamiento), a dosis hasta de 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada para humanos en una base de mg/m²).

*Basado en el peso del paciente de 50 kg.

13.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral.

Tanto para la hipertensión como para la angina, la dosis inicial habitual es de 5 mg de amlodipino una vez al día la cual puede incrementarse hasta una dosis máxima de 10 mg al día dependiendo de la respuesta individual.

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Véase Precauciones generales.

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

14.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

Los datos disponibles sugieren que una gran sobredosis podría resultar en una vasodilatación periférica excesiva y una posible taquicardia refleja. Se ha reportado una marcada y probablemente prolongada hipotensión sistémica hasta incluir choque con resultado fatal.

La administración de carbón activo a individuos sanos inmediatamente o hasta después de dos horas de haber ingerido 10 mg de amlodipino ha demostrado una disminución significativa en la absorción de amlodipino. El lavado gástrico puede ser útil en algunos casos.

La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de amlodipino requiere un soporte cardiovascular activo incluyendo la frecuente vigilancia de la función cardíaca y respiratoria elevación de las extremidades y atención al volumen circulante y la diuresis.

Un vasoconstrictor podría ser útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial siempre y cuando no haya contraindicación para su uso. El gluconato de calcio intravenoso podría ser de beneficio para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Como amlodipino se une fuertemente a las proteínas la diálisis no parecería ofrecer algún beneficio en particular.

15.-PRESENTACIONES:

Caja con 10 y 30 **tabletas** de 5 mg.

16.-RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

17.-LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

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

18.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.

Emiliano Zapata No. 72

México D.F. 03300

19.- NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO E IPP.

Reg. No. 067M2008 SSA IV

Clave IPP: CEAR-07330021830238 R 2008