

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amlodipino Tevagen 5 mg comprimidos EFG
Amlodipino Tevagen 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Amlodipino Tevagen 5 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 5 mg de amlodipino (como besilato).

Amlodipino Tevagen 10 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 10 mg de amlodipino (como besilato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Amlodipino Tevagen 5 mg comprimidos

Comprimidos blancos, redondos, 8 mm de diámetro y de 3,3 a 4,1 mm de grosor. Una cara es ligeramente cóncava con una ranura y grabada con “A5”. La otra cara es ligeramente convexa y lisa.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Amlodipino Tevagen 10 mg comprimidos

Comprimidos blancos, redondos, 11 mm de diámetro y de 3,8 a 4,6 mm de grosor. Una cara es ligeramente cóncava con una ranura y grabada con “A10”. La otra cara es ligeramente convexa y lisa.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión
Angina de pecho estable crónica
Angina vasoespástica (angina de Prinzmetal)

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Para el tratamiento de hipertensión y angina, la dosis inicial es de 5 mg una vez al día que se puede aumentar hasta un máximo de 10 mg al día dependiendo de la respuesta individual del paciente.

En pacientes hipertensivos, se puede usar amlodipino en combinación con diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueantes, beta-bloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Para angina se

puede utilizar amlodipino como monoterapia o en combinación con medicamentos antianginosos en pacientes que padecen angina de pecho resistente a nitratos y/o dosis adecuadas de beta-bloqueantes.

No se necesita un ajuste de la dosis de amlodipino en la administración concomitante con diuréticos tiazídicos, beta-bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Amlodipino es igualmente bien tolerado al usarse dosis similares en pacientes ancianos o jóvenes. Para pacientes ancianos, se recomienda la dosis normal; sin embargo, se aconseja precaución cuando se aumenta la dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, no se ha establecido ninguna pauta posológica, por tanto se debe tener precaución en la selección de la dosis y debe empezarse con la menor dosis del rango de dosificación (ver secciones 4.4 y 5.2). No se ha estudiado la farmacocinética de amlodipino en insuficiencia hepática grave. El tratamiento con amlodipino debe iniciarse con la dosis más baja y ajustarse lentamente en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal, por lo tanto se recomienda la dosis normal. Amlodipino no es dializable.

Población pediátrica

Niños y adolescentes con hipertensión de 6 a 17 años de edad

La dosis oral antihipertensiva recomendada en pacientes pediátricos de 6 a 17 años es de 2,5 mg una vez al día como dosis inicial, aumentando a 5 mg una vez al día si la presión arterial no se está controlando después de 4 semanas. No se han estudiado dosis mayores de 5 mg al día en pacientes pediátricos (ver sección 5.1 y 5.2).

Niños menores de 6 años

No hay datos disponibles.

Forma de administración

Comprimidos para administración oral.

4.3. Contraindicaciones

Amlodipino está contraindicado en pacientes que padecen:

- Hipersensibilidad al principio activo, otros derivados de dihidropiridina, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipotensión grave.
- Shock, (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo: estenosis aórtica severa).
- Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable después de un infarto agudo de miocardio.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en las crisis hipertensivas.

Insuficiencia cardiaca

Los pacientes con insuficiencia cardiaca se deben tratar con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia de edema pulmonar fue superior en el grupo tratado con amlodipino comparado con el grupo placebo (ver sección 5.1). Los bloqueantes de los canales de calcio, incluido el amlodipino, deben usarse

con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad.

Insuficiencia hepática

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores de AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones de dosificación. Por tanto, el tratamiento con amlodipino debe iniciarse con la menor dosis del rango de dosificación y se debe administrar con precaución tanto en el tratamiento inicial como al aumentar la dosis. Puede ser necesario un ajuste lento de la dosis y un cuidadoso seguimiento en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, se aconseja precaución cuando se aumenta la dosis (ver sección 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

Amlodipino puede utilizarse a dosis normales en estos pacientes. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

Excipiente

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Inhibidores de CYP3A4

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azoles, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) pueden dar lugar a un aumento significativo en la exposición de amlodipino resultando en un aumento del riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de la pk puede ser más pronunciada en ancianos. Por lo tanto, puede ser necesario un seguimiento clínico y un ajuste de la dosis.

La claritromicina es un inhibidor de CYP3A4. Existe un mayor riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina junto con amlodipino. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes cuando se administra amlodipino de forma conjunta con claritromicina.

Inductores de CYP3A4

Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo, ya que puede aumentarse la biodisponibilidad en algunos pacientes, resultando en un aumento de los efectos reductores de la presión arterial.

Dantroleno (infusión)

En animales, se observó fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hipercalemia tras la administración de verapamilo y dantronelo intravenoso. Debido al riesgo de hipercalemia, se recomienda evitar la coadministración de bloqueantes de los canales de calcio como amlodipino en pacientes susceptibles de hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

El efecto hipotensor de amlodipino se suma a los efectos de disminución de la presión arterial de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Tacrolimus

Existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando este se administra de forma conjunta con amlodipino pero el mecanismo farmacocinético de esta interacción no se conoce con totalidad. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR)

Los inhibidores de mTOR como, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del 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.

Ciclosporina

No se han realizado estudios de interacción farmacológica entre ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones con la excepción de pacientes sometidos a trasplante renal, donde se observaron aumentos variables de las concentraciones de ciclosporina (media 0% - 40%). Deberá considerarse el seguimiento de los niveles de ciclosporina en pacientes sometidos a trasplante renal en tratamiento con amlodipino y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Simvastatina

La co-administración de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina, produjo un aumento del 77% en la exposición de simvastatina en comparación con simvastatina sola. La dosis límite de simvastatina en pacientes en tratamiento con amlodipino es 20 mg diarios.

En estudios de interacción clínica, amlodipino no afectó las propiedades farmacocinéticas de atorvastatina, digoxina o warfarina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de amlodipino en el embarazo.

Se ha observado toxicidad reproductiva a altas dosis en estudios animales (ver sección 5.3).

El uso en el embarazo sólo se recomienda cuando no hay otra alternativa más segura y cuando la propia enfermedad tiene mayor riesgo para la madre y el feto.

Lactancia

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 a 7%, con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. La decisión sobre si continuar o interrumpir la lactancia o continuar o interrumpir el tratamiento con amlodipino debe ser tomada teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con amlodipino para la madre.

Fertilidad

En algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio se han notificado cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes en relación con el efecto potencial de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio con ratas se observaron efectos adversos sobre la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Amlodipino puede tener una influencia menor o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes tomando amlodipino padecen mareos, cefalea, fatiga o náuseas, la capacidad de reacción puede verse afectada. Se recomienda precaución, especialmente al inicio del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comúnmente notificadas durante el tratamiento son somnolencia, mareos, cefalea, palpitaciones, rubor, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillos, edema y fatiga.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han observado y notificado durante el tratamiento con amlodipino con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada intervalo e frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy raras</i>	Leucocitopenia, trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Muy raras</i>	Reacciones alérgicas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Muy raras</i>	Hiper glucemia
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes</i>	Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión
	<i>Raras</i>	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes</i>	Somnolencia, mareos, cefalea (especialmente al comienzo del tratamiento)
	<i>Poco frecuentes</i>	Temblor, disgresia, síncope, hipoestesia, parestesia
	<i>Muy raras</i>	Hipertonía, neuropatía periférica
	<i>Frecuencia no conocida</i>	Trastorno extrapiramidal
Trastornos oculares	<i>Frecuentes</i>	Alteraciones visuales (incluyendo diplopia)
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Poco frecuentes</i>	Tinnitus
Trastornos cardiacos	<i>Frecuentes</i>	Palpitaciones
	<i>Poco frecuentes</i>	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)
	<i>Muy raras</i>	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	<i>Frecuentes</i>	Rubor
	<i>Poco frecuentes</i>	Hipotensión
	<i>Muy raras</i>	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes</i>	Disnea
	<i>Poco frecuentes</i>	Tos, rinitis
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes</i>	Dolor abdominal, náuseas, dispepsia, alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)
	<i>Poco frecuentes</i>	Vómitos, boca seca
	<i>Muy raras</i>	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival

Trastornos hepatobiliares	<i>Muy raras</i>	Hepatitis, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Poco frecuentes</i>	Alopecia , púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema, urticaria
	<i>Muy raras</i>	Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad
	<i>Frecuencia no conocida</i>	Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuentes</i>	Hinchazón de los tobillos, calambres musculares
	<i>Poco frecuentes</i>	Artralgia, mialgia, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes</i>	Trastornos de la micción, nocturia, aumento de la frecuencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Poco frecuentes</i>	Impotencia, ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy frecuentes</i>	Edema
	<i>Frecuentes</i>	Fatiga, astenia
	<i>Poco frecuentes</i>	Dolor en el pecho, dolor, malestar
Exploraciones complementarias	<i>Poco frecuentes</i>	Peso aumentado, peso disminuido

*en su mayoría consistentes en colestasis

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas de medicamentos tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, [https:// www.notificaram.es](https://www.notificaram.es).

4.9. Sobredosis

La experiencia de sobredosis intencionada en humanos es limitada.

Síntomas

Los datos disponibles sugieren que la sobredosis puede dar como resultado una vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se ha informado de hipotensión sistémica marcada y prolongada incluyendo shock con resultado de muerte.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento

La hipotensión clínicamente significativa como resultado de una sobredosis con amlodipino requiere soporte cardiovascular incluyendo una frecuente monitorización de la función cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y la monitorización del volumen de fluido circulante y de la excreción de orina.

Podría ser útil un vasoconstrictor para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su uso no esté contraindicado. La administración intravenosa de gluconato cálcico podría ser útil para invertir los efectos de bloqueo del canal de calcio.

El lavado gástrico puede ser útil en algunos casos. En voluntarios sanos, se demostró que la administración de carbón activo hasta 2 horas después de la administración de 10 mg de amlodipino redujo la tasa de absorción de amlodipino.

Como amlodipino se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, la diálisis probablemente tendrá poco efecto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes de los canales de calcio, bloqueantes selectivos de los canales de calcio con efectos principalmente vasculares. Código ATC: C08CA01

Amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones de calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueante del canal lento o antagonista del ión calcio) e inhibe el flujo transmembrana de iones de calcio al interior del músculo liso cardiaco y vascular.

El mecanismo de acción antihipertensiva de amlodipino es el resultado del efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. El mecanismo preciso por el que amlodipino reduce la angina no ha sido determinado por completo, pero amlodipino reduce la carga isquémica total a través de los dos siguientes mecanismos:

1. Amlodipino dilata las arteriolas periféricas y así, reduce la resistencia periférica total (postcarga) frente a la que trabaja el corazón. Como la frecuencia cardiaca permanece estable, esta descarga del corazón reduce el consumo de energía y las necesidades de oxígeno del miocardio.
2. El mecanismo de acción de amlodipino probablemente también implica la dilatación de las principales arterias coronarias y arteriolas coronarias tanto en regiones normales como isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de la arteria coronaria (angina Prinzmetal).

En pacientes con hipertensión, una sola dosis diaria produce una reducción clínicamente significativa en la tensión arterial, tanto en posición supina como de pie durante 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

En pacientes con angina, la administración una vez al día de amlodipino aumenta el tiempo total de ejercicio, el tiempo hasta la aparición de la angina y el tiempo hasta que se produce una depresión de 1 mm del segmento ST y disminuye tanto la frecuencia de ataques de angina como el uso de comprimidos de trinitrato de glicerilo.

No se ha asociado el uso de amlodipino con ningún efecto adverso metabólico o cambios en los lípidos plasmáticos y es adecuado para su uso en pacientes con asma, diabetes y gota.

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

La eficacia de amlodipino en la prevención de acontecimientos clínicos en pacientes con enfermedad coronaria arterial ha sido evaluada en un estudio independiente, multicéntrico, randomizado, doble-ciego, controlado con placebo en 1.997 pacientes; Comparación de Amlodipino vs. Enalapril para limitar las apariciones de trombosis (CAMELOT). De estos pacientes, 663 fueron tratados con amlodipino 5-10 mg, 673 pacientes fueron tratados con enalapril 10-20 mg, y 655 pacientes fueron tratados con placebo, además del cuidado estándar con estatinas, beta-bloqueantes, diuréticos y aspirina, durante 2 años. Los resultados principales de eficacia se muestran en la tabla 1. Los resultados indican que el tratamiento con amlodipino se asoció con menos hospitalizaciones por angina y procesos de revascularización en pacientes con enfermedad coronaria arterial.

Tabla 1 Incidencia de los resultados clínicos significativos en el CAMELOT					
Resultados	<u>Tasa de eventos cardiovasculares</u>			<u>Amlodipino vs. Placebo</u>	
	No. (%)			Hazard ratio (IC del 95%)	Valor P
	Amlodipino	Placebo	Enalapril		
<u>Criterio principal</u>					
Reacciones adversas cardiovasculares	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
<u>Componentes individuales</u>					
Revascularización coronaria	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	,03
Hospitalización por angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
IM no fatal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
Accidente cerebrovascular-AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15
Muerte cardiovascular	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Hospitalización por ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Reanimación tras paro cardíaco	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Reinicio de la enfermedad vascular periférica	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

Abreviaturas: ICC, Insuficiencia cardíaca congestiva; IC, intervalo de confianza; IM, infarto de miocardio; AIT, ataque isquémico transitorio

Insuficiencia cardíaca

Los estudios hemodinámicos y estudios clínicos basados en la capacidad para hacer ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II-IV de la NYHA han demostrado que amlodipino no conduce a un deterioro clínico, medido mediante la capacidad para hacer ejercicio, la fracción de eyección ventricular izquierda y la sintomatología clínica.

Un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA que recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ha mostrado que amlodipino no condujo a un aumento en el riesgo de mortalidad ni a un riesgo combinado de mortalidad y morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Un estudio de seguimiento a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III y IV de la NYHA sin síntomas clínicos o datos objetivos que sugiriesen una enfermedad isquémica subyacente, a dosis estables de inhibidores de ECA, diuréticos y amlodipino no afectó la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población amlodipino se asoció con un aumento de casos de edema pulmonar.

Estudio sobre el tratamiento para prevenir ataques al corazón (ALLHAT)

Un estudio doble-ciego randomizado de morbilidad-mortalidad llamado “Tratamiento antihipertensivo y reductor de lípidos para prevenir el ataque cardíaco” (ALLHAT) se realizó para comparar nuevas terapias medicamentosas: amlodipino 2,5-10 mg/día (bloqueante de los canales de calcio) o lisinopril 10-40 mg/día

(inhibidor de la ECA) como tratamiento de primera línea frente a diuréticos tiazídicos, clortalidona 12,5-25 mg/día en hipertensión leve o moderada.

Se aleatorizó y se siguió un total de 33.357 pacientes de 55 años o más durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor adicional de riesgo de cardiopatía coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular previos (> 6 meses antes de la inclusión) u otras enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas documentadas (en total 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiograma (20,9%), tabaquismo (21,9%).

La variable principal era una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencia significativa en la variable principal entre el tratamiento a base de amlodipino y la terapia basada en clortalidona: RR 0,98 IC 95% (0,90-1,07) $p = 0,65$. Entre los objetivos secundarios, la incidencia de insuficiencia cardiaca (componente compuesto de variables cardiovasculares combinadas) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino en comparación con el grupo de clortalidona (10,2% frente a 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p < 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento a base de amlodipino y la terapia basada en la clortalidona. RR 0,96 IC 95% [0,89-1,02], $p = 0,20$

Niños (6 años y mayores)

En un estudio con 268 niños de 6-17 años de edad con hipertensión secundaria predominante, la comparación de una dosis de 2,5 mg, y 5,0 mg de amlodipino con placebo, demostró que ambas dosis redujeron la presión arterial sistólica significativamente más que el placebo. La diferencia entre las dos dosis no fue estadísticamente significativa.

Los efectos a largo plazo de amlodipino en el crecimiento, pubertad y desarrollo general no han sido estudiados. La eficacia a largo plazo de amlodipino sobre la terapia en la infancia para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en la edad adulta no han sido establecidos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción, distribución, unión a proteínas

Tras la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien con niveles máximos en sangre a las 6-12 horas después de la dosis. Se ha estimado la biodisponibilidad absoluta entre 64-80%. El volumen de distribución es de aproximadamente 21 l/kg. Estudios *in vitro* han mostrado que aproximadamente el 97,5% del amlodipino circulante está unido a proteínas plasmáticas.

La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

Metabolismo/eliminación

La semivida plasmática de eliminación varía entre 35-50 horas y es consecuente con una única dosis al día. Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10 % del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos.

Insuficiencia hepática

Hay muy pocos datos disponibles en relación a la administración de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática tienen una disminución del aclaramiento de amlodipino, que resulta en una mayor vida media y un aumento del AUC de aproximadamente un 40-60%.

Personas de edad avanzada

El tiempo para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en pacientes ancianos y en pacientes más jóvenes. El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir lo que origina incrementos del AUC y de la semivida de eliminación en pacientes ancianos. Estos aumentos en AUC y en la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva fueron los esperados para los pacientes del grupo de edad del estudio.

Población pediátrica

Se ha realizado un estudio farmacocinético de población en 74 niños hipertensivos de edades comprendidas entre 1 y 17 años (con 34 pacientes de 6 a 12 años y 28 pacientes de 13 a 17 años) recibiendo amlodipino entre 1, 25 y 20 mg administrados una o dos veces al día. En los niños de 6 a 12 años y en los adolescentes de 13-17 años de edad el aclaramiento oral típico (CL/F) fue de 22,5 y 27,4 l/h respectivamente en varones y 16,4 y 21,3 l/h respectivamente en mujeres. Se observó una gran variabilidad en la exposición entre los individuos. Los datos comunicados en niños menores de 6 años son limitados.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad reproductiva

Estudios reproductivos en ratas y ratones han demostrado que retrasa el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteración de la fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos durante 64 días y hembras antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m²). En otro estudio con ratas en el que las ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días en una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró una disminución de la concentración plasmática de hormona folículo-estimulante y testosterona así como la disminución de la densidad de espermatozoides y de la cantidad de espermatozoides maduros y células Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta durante 2 años, a concentraciones calculadas para proporcionar diariamente niveles de dosis de 0.5, 1.25 y 2.5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (para ratones similar a 2 veces* la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg en base a mg/m²) estaba cerca de la dosis máxima tolerada para ratones pero no para ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético como cromosómico.

*Basado en pacientes con un peso de 50 kg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Hidrogenofosfato cálcico
Almidón glicolato sódico (tipo A)
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Envases blíster -5 años
Frascos HDPE - 2 años
Frascos HDPE - periodo de validez después de la primera apertura - 4 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad. Conservar el blister en el embalaje exterior. Mantenga el envase bien cerrado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

1. Blister blanco opaco de PVC/PVdC-aluminio en cajas de cartón

5 mg

Tamaños de envase: 15, 20, 28, 30, 30 (3x10), 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 200, 250 y 300 (10x30) comprimidos.

Envase calendario: 28 comprimidos.

Envase hospitalario: 50 comprimidos.

10 mg

Tamaños de envase: 14, 15, 20, 28, 30, 30 (3x10), 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 200 y 250 comprimidos

Envase calendario: 28 comprimidos.

Envase hospitalario: 50 comprimidos.

2. Frasco HDPE blanco opaco con precinto de seguridad y tapón de rosca de PP

Envase de comprimidos de polietileno blanco opaco:

Comprimidos 5 mg

35ml: 30, 98 y 100 comprimidos/frasco

75ml: 200 y 250 comprimidos/frasco

Comprimidos 10 mg

35ml: 30 comprimidos/frasco

75ml: 98 y 100 comprimidos/frasco

150ml: 200 y 250 comprimidos/frasco

Envase blanco opaco de polipropileno con precinto de seguridad y tapón de rosca

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.

C/ Anabel Segura, 11 Edificio Albatros B, 1ª planta

28108 Alcobendas, Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amlodipino Tevagen 5 mg comprimidos EFG, nº de registro: 75.709

Amlodipino Tevagen 10 mg comprimidos EFG, nº de registro: 75.710

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2022