FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amlodipino Alter 5 mg comprimidos EFG
Amlodipino Alter 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Amlodipino Alter 5 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene besilato de amlodipino que equivale a 5 mg de amlodipino.

Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido contiene sodio (0,224 – 0,336 mg).

Amlodipino Alter 10 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene besilato de amlodipino que equivale a 10 mg de amlodipino.

Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido contiene sodio (0,448 – 0,672 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de 5 mg:
Comprimidos lenticulares y de color blanco.

Comprimidos de 10 mg:
Comprimidos lenticulares y de color blanco, ranurado en una de sus caras.
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión arterial.
Angina de pecho crónica estable.
Angina vasoespástica (de Prinzmetal).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos
Tanto para la hipertensión arterial como para la angina, la dosis inicial habitual es 5 mg de Amlodipino Alter, una vez al día, que puede aumentarse hasta una dosis máxima de 10 mg, según la respuesta individual del paciente.

En pacientes hipertensos, Amlodipino Alter se ha utilizado en combinación con diuréticos tiazídicos, alfabloqueantes, betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. En angina, Amlodipino Alter se puede utilizar en monoterapia o en combinación con otros medicamentos antianginosos en pacientes con angina refractaria a los nitratos y/o para ajustar la dosis de betabloqueantes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No es necesario el ajuste de la dosis de Amlodipino Alter cuando se administra simultáneamente con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
Amlodipino Alter, a dosis similares, se tolera bien, tanto en pacientes de edad avanzada como en pacientes más jóvenes. Aunque se recomienda un régimen de dosis normal, el aumento de la dosis debe realizarse con precaución en los pacientes de edad avanzada (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática
No se han establecido recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, por lo tanto se debe seleccionar con precaución la dosis y se debe comenzar con el rango inferior de la dosis (ver secciones 4.4 y 5.2). La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática grave, amlodipino se debe iniciar con la dosis más baja y el ajuste de dosis se debe hacer lentamente.

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

Población pediátrica
Niños y adolescentes con hipertensión arterial de 6 a 17 años de edad
La dosis recomendada de antihipertensivos orales en pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 6-17 años es de 2,5 mg una vez al día como dosis inicial, elevándola hasta 5 mg una vez al día si no se alcanza el objetivo de presión arterial después de 4 semanas. No se han estudiado dosis superiores a 5 mg diarios en pacientes pediátricos (ver secciones 5.1 y 5.2).

Niños menores de 6 años
No se dipone de datos.

Forma de administración

Comprimido para administración oral.

4.3. Contraindicaciones

Amlodipino está contraindicado en pacientes con:
- Hipersensibilidad al principio activo, a los derivados de las dihidropiridinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del conducto arterial del ventrículo izquierdo (por ejemplo: estenosis aórtica grave)
- Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Pacientes con insuficiencia cardiaca
Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo (ver sección 5.1). Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se debe

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Pacientes con insuficiencia hepática
La semivida de amlodipino se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. En consecuencia, el fármaco deberá iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se requiere una elevación lenta de la dosis y una monitorización cuidadosa.

Pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada, los aumentos de dosis se deben realizar con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal
En estos pacientes, amlodipino puede usarse a dosis normales. Las variaciones de las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de afectación renal. Amlodipino no es dializable.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por comprimido, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Inhibidores del CYP3A4
El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino, con el consiguiente aumento del riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de la pK puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

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 debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

Dantroleno (infusión)
En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos
El efecto hipotensor de amlodipino se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Tacrolimus

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Existe el riesgo de que las concentraciones sanguíneas de tacrolimus aumenten cuando se administra conjuntamente con amlodipino, si bien el mecanismo farmacocinético de dicha interacción no se conoce en su totalidad. Cuando se administre amlodipino a un paciente en tratamiento con tacrolimus, es necesario comprobar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y ajustar su dosis cuando sea pertinente para evitar su toxicidad.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR, por sus siglas en inglés)
Los inhibidores de mTOR como, por ejemplo, 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 interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, salvo en pacientes sometidos a un trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables de las concentraciones mínimas (entre el 0% y el 40% por término medio) de ciclosporina. Deberá pensarse en la posibilidad de comprobar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes sometidos a un trasplante renal que estén en tratamiento con amlodipino y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Simvastatina
La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.

En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo de la especie humana.

En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas (ver sección 5.3).

El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un 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 al 7 %, con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. Se debe decidir si continuar/interrumpir la lactancia o el tratamiento con amlodipino teniendo en cuenta el posible beneficio de la lactancia para el bebé y el posible beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de amlodipino sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña o moderada. Si el paciente que recibe amlodipino presenta mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más frecuentes notificadas durante el tratamiento son somnolencia, mareos, dolor de cabeza, palpitaciones, sofocos, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de los tobillos, edema y fatiga.

Lista tabulada de reacciones adversas
Durante el tratamiento con amlodipino se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a ≤ 1/100); raros (≥ 1/10.000 a ≤ 1/1.000); muy raros (≤ 1/10.000).

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

Clasificación por sistema orgánico	**Frecuencia**	**Efectos adversos**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raros	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raros	Hipersensibilidad (Reacción alérgica)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raros	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Depresión, cambios de humor (incluyendo ansiedad), insomnio
	Raros	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Somnolencia, mareo, dolor de cabeza (especialmente al inicio del tratamiento)
	Poco frecuentes	Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia
	Muy raros	Hipertonía, neuropatía periférica
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)
	Muy raros	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes	Rubefacción
	Poco frecuentes	Hipotensión
	Muy raros	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
	Poco frecuentes	Tos, rinitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, nauseas, dispepsia, alteración del tránsito gastrointestinal (incluyendo diarrea y estreñimiento)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por sistema orgánico	Frecuencia	Efectos adversos
	Poco frecuentes	Vómitos, sequedad de boca
	Muy raros	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares	Muy raros	Hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema, urticaria
	Muy raros	Angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad
	Frecuencia no conocida	Necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Hinchazón de tobillos, calambres musculares
	Poco frecuentes	Artralgia, mialgia, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Trastornos de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Impotencia, ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema
	Frecuentes	Fatiga, astenia
	Poco frecuentes	Dolor torácico, dolor, malestar general
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de peso, pérdida de peso

*en su mayoría coincidiendo con colestasis

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento 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.

4.9. Sobredosis

La experiencia en sobredosis intencionada en humanos es limitada.

Síntomas
Los datos disponibles sugieren que una sobredosis severa puede provocar excesiva vasodilatación periférica y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha informado de hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La hipotensión clínicamente importante, debida a una sobredosis de amlodipino, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la excreción de orina.

La administración de medicamentos vasoconstrictores puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato cálcico puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio.

El lavado de estómago puede ser útil en algunos casos. La administración de carbón activado en voluntarios sanos, inmediatamente después o durante las dos horas siguientes a la ingestión de 10 mg de amlodipino, ha demostrado reducir de forma significativa la absorción de amlodipino.

Como amlodipino se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones calcio del grupo de dihidropiridinas (bloqueante de los canales lentos o antagonista del ion calcio) e impide el paso de los iones de calcio a través de la membrana celular en el músculo cardiaco y en el músculo liso vascular.

El mecanismo de acción antihipertensiva de amlodipino se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. No se ha determinado totalmente el mecanismo exacto por el que amlodipino alivia la angina, pero amlodipino reduce la carga isquémica total mediante las dos acciones siguientes:

1) Amlodipino dilata las arteriolas periféricas, reduciendo así la resistencia periférica total (postcarga), frente a la que trabaja el corazón. Como la frecuencia cardíaca permanece estable, se reduce el consumo de energía del miocardio, así como las necesidades de aporte de oxígeno del corazón.

2) El mecanismo de acción de amlodipino también probablemente implica la dilatación de las grandes arterias coronarias, así como de las arteriolas coronarias, tanto en las zonas normales, como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina variante o de Prinzmetal).

En pacientes hipertensos, una administración diaria de amlodipino reduce de forma clínicamente significativa la presión arterial, tanto en posición supina como erecta, a lo largo de 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, una administración diaria de amlodipino produce un incremento en el tiempo total de ejercicio, tiempo hasta la aparición de la angina y tiempo hasta que se produce una depresión de 1 mm del segmento ST y disminuye tanto la frecuencia de crisis de angina como el consumo de comprimidos de nitroglicerina.

Amlodipino no se ha relacionado con ningún efecto metabólico adverso ni con alteraciones de los lípidos plasmáticos y es adecuado para su administración a enfermos con asma, diabetes y gota.

Uso en pacientes con enfermedades arteriales coronarias (EAC)
Se ha evaluado la eficacia de amlodipino en la prevención de eventos clínicos en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) de forma independiente, en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo en 1.997 pacientes: Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Ocurrences of Thrombosis (CAMELOT). De estos pacientes, 663 fueron tratados con 5-10 mg de amlodipino, 673 pacientes fueron tratados con 10-20 mg de enalaprilo y 655 pacientes fueron tratados con placebo, además

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de la atención estándar con estatinas, betabloqueantes, diuréticos y ácido acetilsalicílico, durante 2 años. Los resultados principales de eficacia se presentan en la Tabla 1. Los resultados indican que el tratamiento con amlodipino se asoció a un menor número de hospitalizaciones por angina de pecho y procedimientos de revascularización en pacientes con EAC.

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

Abreviaturas: ICC, insuficiencia cardiaca congestiva; IC, intervalo de confianza; IM, infarto de miocardio; AIT, ataque isquémico transitorio.

Uso en pacientes con insuficiencia cardiaca
Estudios hemodinámicos y ensayos clínicos controlados basados en pruebas de esfuerzo, en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases II-IV de la NYHA, han mostrado que amlodipino no produjo deterioro clínico, determinado por la tolerancia al ejercicio, fracción de eyección ventricular izquierda y sintomatología clínica.

Un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardiaca de las clases III-IV de la NYHA que recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) ha demostrado que amlodipino no produjo un incremento del riesgo de mortalidad o de morbilidad y mortalidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardiaca.

En un estudio de seguimiento a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases 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, digitálicos, y diuréticos, 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)
El efecto de amlodipino sobre la morbi-mortalidad cardiovascular se evaluó en el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en el que se compararon los nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (bloqueante de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de ECA) como tratamientos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de primera línea frente al diurético tiazídico, 12,5-25 mg/día de clortalidona en hipertensión leve a 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.

Población pediátrica
Uso en niños a partir de 6 años
En un estudio con 268 niños de 6-17 años con hipertensión secundaria fundamentalmente, la comparación de dosis de 2,5 mg y de 5,0 mg de amlodipino con placebo, demostró que ambas dosis reducen significativamente la presión arterial sistólica, más que el placebo. La diferencia entre las dos dosis no fue estadísticamente significativa.

Los efectos a largo plazo de amlodipino en el crecimiento, la pubertad y el desarrollo en general no han sido estudiados. No se ha establecido la eficacia a largo plazo del tratamiento con amlodipino en la infancia para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en la edad adulta.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción, distribución, unión a proteínas plasmáticas:
Después de la administración oral a dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en sangre a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 1/Kg. En los estudios "*in vitro*" se ha demostrado que aproximadamente el 97,5% del amlodipino circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

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

Metabolismo/Eliminación
La semivida plasmática de eliminación final es de unas 35-50 horas, y permite la administración una vez 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
En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino disminuye, lo que origina una mayor semivida y un incremento del AUC de aproximadamente 40-60%.

Personas de edad avanzada
El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en personas de edad avanzada y jóvenes. El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir con el consiguiente aumento de la AUC y la semivida de eliminación en pacientes de edad avanzada. El aumento de la AUC y la semivida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de eliminación en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología reproductiva
Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en 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.

Alteraciones de la fertilidad
No hubo ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg /día (8 veces * la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m$_2$). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipino durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de esperma y en el número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis
Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m$_2$) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

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

*Basado en un paciente de 50 Kg de peso.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato cálcico dibásico anhidro
Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A) (de patata)
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos de 5 mg
Blisters de PVC/PE/PVDC blanco opaco/aluminio que contienen 28, 30 o 500 (envase clínico) comprimidos

Comprimidos de 10 mg
Blisters de PVC/PE/PVDC blanco opaco/aluminio que contienen 28, 30 o 500 (envase clínico) comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Alter, S.A.
C/ Mateo Inurria 30
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amlodipino Alter 5 mg comprimidos EFG: 65.082
Amlodipino Alter 10 mg comprimidos EFG: 65.084

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

Fecha de la primera autorización: 27/noviembre/2002.
Fecha de la última renovación: 27/noviembre/2007.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2022
La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios