

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amlodipino ratiopharm 5 mg comprimidos EFG  
Amlodipino ratiopharm 10 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Amlodipino ratiopharm 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 5 mg comprimidos  
Comprimidos redondos, de color blanco. 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 10 mg comprimidos  
Comprimidos redondos, de color blanco. 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 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 una vez al día, que se puede aumentar hasta una dosis máxima de 10 mg, según la respuesta individual del paciente.

En pacientes hipertensos, amlodipino se ha utilizado en combinación con diuréticos tiazídicos, alfabloqueantes, betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. En angina, amlodipino 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.

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

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes de edad avanzada*

Amlodipino, 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).

##### *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 elección de 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.

##### *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 las secciones 5.1 y 5.2).

###### *Niños menores de 6 años*

No hay datos disponibles.

#### Forma de administración

Comprimido para administración oral.

### **4.3. Contraindicaciones**

Amlodipino está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo, otros derivados de las dihidropiridinas, o a cualquiera 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 cardíaca 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 crisis hipertensivas.

#### Insuficiencia cardíaca

Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca 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 de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

### Insuficiencia hepática

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones de 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 aumenta la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se requiere una elevación 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).

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

Existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando este se administra de forma conjunta con amlodipino pero el mecanismo farmacocinético de dicha interacción no se conoce en su totalidad. Para evitar la toxicidad de 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 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 en la especie humana.

En estudios en 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 a 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).

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Amlodipino puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. 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 ( $\geq 1/10$ ); 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 grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<i>Muy raras</i>	Leucocitopenia, trombocitopenia.
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<i>Muy raras</i>	Reacciones alérgicas
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<i>Muy raras</i>	Hiperglucemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<i>Poco frecuentes</i>	Depresión, cambios de humor (incluyendo ansiedad), insomnio
	<i>Raras</i>	Confusión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<i>Frecuentes</i>	Somnolencia, mareos, cefalea (especialmente al comienzo del tratamiento)
	<i>Poco frecuentes</i>	Temblores, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia
	<i>Muy raras</i>	Hipertonia, neuropatía periférica
	<i>Frecuencia no conocida</i>	Trastorno extrapiramidal
<b>Trastornos oculares</b>	<i>Frecuentes</i>	Alteraciones visuales (incluyendo diplopia)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	<i>Poco frecuentes</i>	Acúfenos
<b>Trastornos cardíacos</b>	<i>Frecuentes</i>	Palpitaciones
	<i>Poco frecuentes</i>	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)
	<i>Muy raras</i>	Infarto de miocardio
<b>Trastornos vasculares</b>	<i>Frecuentes</i>	Rubefacción
	<i>Poco frecuentes</i>	Hipotensión
	<i>Muy raras</i>	Vasculitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<i>Frecuentes</i>	Disnea
	<i>Poco frecuentes</i>	Tos, rinitis

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<i>Frecuentes</i>	Dolor abdominal, náuseas, dispepsia, alteración del tránsito intestinal (incluyendo diarrea y estreñimiento),
	<i>Poco frecuentes</i>	Vómitos, boca seca
	<i>Muy raras</i>	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
<b>Trastornos hepato biliares</b>	<i>Muy raras</i>	Hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<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
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<i>Frecuentes</i>	Hinchazón de los tobillos, calambres musculares
	<i>Poco frecuentes</i>	Artralgia, mialgia, dolor de espalda
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<i>Poco frecuentes</i>	Trastornos de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	<i>Poco frecuentes</i>	Impotencia, ginecomastia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<i>Muy frecuentes</i>	Edema
	<i>Frecuentes</i>	Fatiga, astenia
	<i>Poco frecuentes</i>	Dolor torácico, dolor, malestar general
<b>Exploraciones complementarias</b>	<i>Poco frecuentes</i>	Aumento de peso, pérdida de peso

\*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 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

La hipotensión clínicamente importante, debida a de una sobredosis de amlodipino, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardiacas 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 de bloqueo del canal de 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 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 las dihidropiridinas (bloqueante de los canales lentos o antagonista del ion calcio) e inhibe el flujo transmembrana de entrada de iones calcio al interior del músculo cardíaco y en el músculo liso vascular.

El mecanismo de acción antihipertensora 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 (poscarga) 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*, la 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.

### 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 Occurrences of

Thrombosis (CAMELOT). De estos pacientes, 663 fueron tratados con 5-10 mg de amlodipino, 673 pacientes fueron tratados con 10-20 mg de enalapril y 655 pacientes fueron tratados con placebo, además 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.

<b>Tabla 1. Incidencia de los resultados clínicamente significativos en el CAMELOT</b>					
Resultados	Porcentaje de eventos cardiovasculares N°. (%)			Amlodipino vs. Placebo	
	Amlodipino	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (IC del 95%)	Valor de P
<i>Objetivo principal</i>					
Reacciones adversas cardiovasculares	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<i>Componentes individuales</i>					
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.					

#### Insuficiencia cardiaca

Estudios hemodinámicos y ensayos clínicos controlados basados en pruebas de esfuerzo, en pacientes con insuficiencia cardiaca 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 ECA, ha demostrado que amlodipino no produjo un incremento del riesgo de mortalidad o de morbilidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Un estudio de seguimiento a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE 2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardiaca de las clases III y IV 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 informes de edema pulmonar.

#### 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 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],  $p = 0,20$ .

#### 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 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 plasmática

Después de la administración oral de 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 64-80%. El volumen de distribución es de aproximadamente 21 l/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%.

### *Pacientes de edad avanzada*

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en pacientes ancianos 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 de eliminación en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva fueron los esperados para los pacientes del grupo de edad estudiado.

### *Población pediátrica*

Se ha realizado un estudio farmacocinético poblacional en 74 niños hipertensos de edades comprendidas entre 1 y 17 años (con 34 pacientes de 6 a 12 años y 28 pacientes de 13 a 17 años) que recibieron entre 1,25 y 20 mg de amlodipino 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 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 de 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<sup>2</sup>). 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 espermatozoides 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<sup>2</sup>) 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**

Celulosa microcristalina (E-460)  
Hidrogenofosfato de calcio (E-341)  
Almidón glicolato sódico de patata (tipo IA)  
Estearato de magnesio (E-470b)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

Blister de PVC/PVDC/ aluminio  
5 años

Frascos HDPE:

2 años

Caducidad después de la primera apertura: 4 meses.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister de PVC/PVDC/aluminio

10, 14, 20, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100, 100x1, 200, 250 comprimidos

Frascos de HDPE

100 y 250 comprimidos

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 (España)

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amlodipino ratiopharm 5 mg comprimidos EFG, nº de Registro: 68.425

Amlodipino ratiopharm 10 mg comprimidos EFG, nº de Registro: 68.426

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

Enero 2007

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2022