

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amlodipino TecniGen 5 mg comprimidos EFG

Amlodipino TecniGen 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene besilato de amlodipino equivalente a 5 mg de amlodipino.

Cada comprimido contiene besilato de amlodipino equivalente a 10 mg de amlodipino.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido de 5 mg contiene 140,292 mg de lactosa (en la forma de Cellactosa)

Cada comprimido de 10 mg contiene 280,584 mg de lactosa (en la forma de Cellactosa)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

5 mg: Comprimidos blancos, redondos y marcados en una cara.

10 mg: Comprimidos blancos, redondos, planos y marcados en una cara.

El comprimido se puede dividir en dos 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 como para la angina, la dosis inicial habitual es de 5 mg de amlodipino una vez al día, que se puede incrementar hasta una dosis máxima de 10 mg dependiendo de la respuesta individual del paciente.

En pacientes hipertensos, Amlodipino TecniGen se ha utilizado en combinación con un diurético tipo tiazida, alfabloqueantes, betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Para la angina, Amlodipino TecniGen se puede utilizar en monoterapia o en combinación con otros medicamentos antianginosos en pacientes con angina refractaria a nitratos y/o para ajustar la dosis de betabloqueantes.

No es necesario el ajuste de la dosis de Amlodipino TecniGen cuando se administra simultáneamente con

diuréticos tiazídicos, betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Amlodipino TecniGen a dosis similares, se tolera bien, tanto en pacientes de edad avanzada como en pacientes más jóvenes. Aunque se recomiendan 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 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.

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 recomienda las dosis normales. Amlodipino no es dializable.

Población pediátrica

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

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, aumentando 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 al día en pacientes pediátricos (ver secciones 5.1 y 5.2).

Niños menores de 6 años

No hay datos disponibles.

Comprimidos de 5 mg: se pueden obtener dosis de amlodipino 2.5 mg con este medicamento.

Comprimidos de 10 mg: No se pueden obtener dosis de amlodipino 2.5 mg con este medicamento.

Forma de administración

Comprimidos para administración oral.

4.3. Contraindicaciones

Amlodipino está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a derivados de las dihidropiridinas, amlodipino o cualquiera de los excipientes, listados en la sección 6.1.
- Hipotensión grave.
- Shock, incluyendo shock cardiogénico.
- Obstrucción del conducto arterial del ventrículo izquierdo (p.ej. estenosis aórtica severa).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Pacientes con insuficiencia cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. 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 del 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.

Pacientes con insuficiencia hepática:

La semivida de amlodipino se prolongada y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones de dosis.

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:

Cuando se utiliza en pacientes de edad avanzada, los aumentos de dosis deben realizarse con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2)

Uso en 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.

Amlodipino Tecnigen contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Información sobre el contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) 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) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino dando lugar a un aumento de riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de la pK puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Agentes 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

Existe un riesgo de que los niveles en sangre de tacrolimus aumenten cuando se co-administra con amlodipino, pero el mecanismo farmacocinético de esta interacción no se entiende muy bien. Con el fin de evitar la toxicidad de tacrolimus, cuando se administra amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus se requiere una monitorización de sus niveles en sangre y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando sea necesario.

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

Ciclosporina: No se han realizado estudios de interacción con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos o en otras poblaciones con la excepción de pacientes en trasplante renal, donde se ha observado una variable en los aumentos de la concentración de ciclosporina (media 0% - 40%). Se debe tener en cuenta esta variable y monitorizar los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal y pueden ser necesarias reducciones en las dosis de amlodipino y ciclosporina.

Simvastatina: La co-administración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina cuando se comparó con la simvastatina sola. Hay que limitar la dosis de simvastatina hasta 20 mg diarios cuando el paciente está en tratamiento con amlodipino.

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).

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 los pacientes que toman amlodipino sufren mareos, cefalea, fatiga o náuseas, la capacidad de reacción puede verse disminuida. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes 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 $\leq 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy raros ($\leq 1/10.000$).

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

Clasificación por sistemas	Frecuencia	Efectos adversos
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Muy raro	Leucocitopenia, trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raro	Reacciones alérgicas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raro	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Depresión, cambios de humor (incluyendo ansiedad), insomnio
	Raro	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Somnolencia, mareo, dolor de cabeza (especialmente al inicio del tratamiento)
	Poco frecuente	Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia

	Muy raro	Hipertensión, neuropatía periférica
Trastornos oculares	Frecuente	Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación atrial)
	Muy raro	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuente	Rubefacción
	Poco frecuente	Hipotensión
	Muy raro	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Disnea
	Poco frecuente	Tos, rinitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal, náuseas, dispepsia, hábito intestinal alterado (incluyendo diarrea y estreñimiento)
	Poco frecuente	Vómitos, sequedad de boca
	Muy raro	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares	Muy raro	Hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema, urticaria
	Muy raro	Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad
	No conocida	Necrosis epidérmica tóxica (NET)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Hinchazón de tobillos, calambres musculares
	Poco frecuente	Artralgia, mialgia, dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Trastornos de la micción, nocturia, aumento de la frecuencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Impotencia, ginecomastia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Edema
	Frecuente	Fatiga, astenia
	Poco frecuente	Dolor torácico, dolor, malestar general
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	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: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

En humanos, la experiencia de sobredosis intencionada 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 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 farmacodinámico: Bloqueantes de los canales de calcio, bloqueantes selectivos con efectos principalmente vasculares. Código ATC: C08CA01

Amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueantes de los canales lentos o antagonista de los iones calcio) e inhibe el paso de los iones calcio transmembrana a las células del músculo liso vascular y cardíaco. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino es debido a un efecto relajante directo sobre las células del músculo liso vascular. El mecanismo exacto por el que amlodipino alivia la angina de pecho no se ha determinado, pero amlodipino reduce la carga isquémica total mediante las dos acciones siguientes:

1.-Amlodipino dilata las arteriolas periféricas y con ello, reduce la resistencia periférica total (poscarga), frente a la que trabaja el corazón. Como la frecuencia cardíaca permanece estable, esta descarga del corazón reduce el consumo de energía del miocardio, así como las necesidades de aporte de oxígeno al corazón.

2.-El mecanismo de acción de amlodipino también probablemente implica la dilatación de las grandes arterias y 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 los 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 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.

Tabla 1. Incidencia de los resultados clínicamente significativos en el CAMELOT

Resultados	<u>Tasas de eventos Cardiovasculares.</u>			<u>Amlopidine vs. Placebo</u>	
	Amlopidino	No. (%) Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (95% IC)	Valor de P
<u>Objetivo 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 mortal	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 for ICC	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14-2.47)	.46
Reanimación tras paro cardiaco	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 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.

En un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar amlodipino en pacientes con insuficiencia cardiaca de 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 producía un incremento del riesgo de mortalidad o del riesgo combinado de morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca.

En un siguiente estudio de seguimiento a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardiaca de clases III y IV de la NYHA sin síntomas clínicos o datos objetivos que sugiriesen una enfermedad isquémica, a dosis estables de inhibidores de ECA, digitálicos, y diuréticos, amlodipino no afectó a la mortalidad total cardiovascular. 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 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 cardíaca (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 edades entre 6 y 17 años con hipertensión secundaria principalmente, la comparación de dosis de 2,5 mg y de 5 mg de amlodipino frente a placebo mostró que ambas dosis redujeron la presión sanguínea sistólica de forma más significativa que placebo. La diferencia entre ambas dosis no fue estadísticamente significativa.

No se han estudiado los efectos a largo plazo sobre el crecimiento, la pubertad y el desarrollo general. No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia con amlodipino en la infancia para reducir la morbilidad cardiovascular y la mortalidad en la edad adulta.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción, distribución y unión a proteínas plasmáticas

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 y el 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/Kg. En los estudios *in vitro* se ha demostrado que aproximadamente el 97, 5% de amlodipino circulante se une a proteínas plasmáticas.

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

Biotransformación/ 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.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Uso en 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%.

Uso en pacientes de edad avanzada

El tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en ancianos que en los pacientes más jóvenes. El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir, lo que origina incrementos del AUC (área bajo la curva) y la semivida de eliminación. El aumento de la AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

Uso en niños

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 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^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

Comprimidos de 5 mg y 10 mg

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato (CELLACTOSE)
Glicolato sódico de almidón (de patata)
Estearato magnésico.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se envasan en blister opaco de PVC+PVdC/Aluminio.

Envases con 10, 20, 28, 30, 60, 100 y 500 comprimidos de 5 mg y
Envases con 10, 14, 20, 28, 30, 60, 100 y 500 comprimidos de 10 mg.

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 las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.
Avda. de Bruselas, 13, 3º D. Edificio América. Polígono Arroyo de la Vega,
28108 Alcobendas (Madrid) ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AMLODIPINO TECNIGEN 5 mg comprimidos EFG: 69.168
AMLODIPINO TECNIGEN 10 mg comprimidos EFG: 69.167

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

AMLODIPINO TECNIGEN 5 mg comprimidos EFG: 11 de septiembre de 2007
AMLODIPINO TECNIGEN 10 mg comprimidos EFG: 11 de septiembre de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>