

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amlodipino Bluefish 5 mg comprimidos EFG  
Amlodipino Bluefish 10 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de amlodipino (como besilato de amlodipino).  
Cada comprimido contiene 10 mg de amlodipino (como besilato de amlodipino).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

5 mg: blanco o casi blanco, planos, biselados, con forma de cilindro y dimensiones aproximadas de 7,9 x 5,6 mm y grabados con “C” en una cara y “58” en la otra.

10 mg: blanco o casi blanco, planos, biselados, con forma de cilindro de aproximadamente 9,5mm y grabados con “C” en una cara y “59” en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión  
Angina de pecho crónica estable  
Angina vasoespástica (Prinzmental)

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos*

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

En pacientes hipertensos, Amlodipino Bluefish se ha utilizado en combinación con un diurético de tiazida, alfa-bloqueadores, betabloqueantes o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Para angina, Amlodipino Bluefish puede usarse como monoterapia o en combinación con otros medicamentos antianginosos en pacientes con angina refractaria a los nitratos y / o a dosis adecuadas de beta-bloqueantes. No es necesario ajustar la dosis de Amlodipino Bluefish en administración concomitante de diuréticos tiazídicos, betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Amlodipino se utiliza en dosis similar para adultos y pacientes de edad avanzada, ya que es bien tolerado. En los pacientes ancianos se recomienda la dosis normal; sin embargo, se debe tener precaución cuando se aumenta la dosis (ver sección 4.4 y 5.2).

#### Insuficiencia hepática

No se ha establecido una posología en los pacientes con insuficiencia hepática de media a moderada, por tanto, amlodipino debe administrarse con precaución y debe comenzarse con la dosis más baja posible (ver sección 4.4 y 5.2). La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en insuficiencia hepática severa. Debe comenzarse con una dosis baja de amlodipino e ir ajustando lentamente en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### Insuficiencia renal

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

#### *Población pediátrica*

##### Niños y adolescentes de 6 a 17 años

Para el tratamiento de la hipertensión, la dosis oral en pacientes entre 6-17 años, la dosis inicial es de 2.5 mg una vez al día, puede ser aumentada hasta los 5 mg una vez al día si no se alcanzan los valores vasculares a las 4 semanas. Las dosis por encima de los 5 mg no han sido evaluadas en niños y adolescentes (ver sección 5.1 y sección 5.2).

La dosis de 2.5 mg no puede obtenerse con este medicamento.

##### Niños menores de 6 años

No hay datos disponibles.

#### Forma de administración

Comprimidos vía oral.

### **4.3. Contraindicaciones**

Amlodipino está contraindicado en pacientes que padecen:

- hipersensibilidad al principio activo, derivados de dihidropiridinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- hipotensión grave
- shock, incluyendo shock cardiogénico
- obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (p. ej.: estenosis aórtica severa)
- insuficiencia cardíaca tras infarto agudo de miocardio

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

#### Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

Los pacientes que padecen fallo cardíaco deben ser tratados con precaución. Un estudio a largo plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca grave (NYHA clase III y IV) mostró un aumento de la incidencia de edema pulmonar en los pacientes tratados con amlodipino en comparación con el grupo placebo (ver sección 5.1). Los antagonistas de los canales de calcio incluyendo amlodipino deben usarse con precaución

en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva porque puede incrementar el riesgo de futuros problemas cardiovasculares e incrementar la mortalidad.

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Se produce una prolongación de la semivida de amlodipino y un aumento de la AUC en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido las dosis recomendadas. Por lo tanto, amlodipino debe iniciarse con la dosis más baja y con precaución al inicio del tratamiento y cuando se incremente la dosis. El ajuste debe ser lento y monitorizado cuidadosamente en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### Uso en pacientes ancianos

En los pacientes ancianos se aconseja precaución cuando se aumenta la dosis (ver sección 4.2 y 5.2).

#### Uso en pacientes con insuficiencia renal

Pueden emplearse las dosis normales en estos pacientes. Cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no son proporcionales al grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

#### Sodio

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

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efectos de otros medicamentos sobre el Amlodipino

Inhibidores CYP3A4: El uso concomitante de amlodipino con inhibidores CYP3A4 fuertes o moderados (inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) pueden incrementar la exposición a amlodipino, con el consiguiente aumento del riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones farmacocinéticas puede ser más pronunciadas en ancianos. Puede requerirse un ajuste de dosis y monitorización clínica.

#### Agentes inductores 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 porque puede incrementarse la biodisponibilidad en algunos pacientes y como resultado puede incrementarse el efecto hipotensor.

Dantroleno (perfusión): En los animales, se observa 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 que la administración conjunta de antagonistas del calcio tales como amlodipino deben evitarse en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna

#### Efectos del Amlodipino sobre otros medicamentos

Amlodipino puede potenciar el efecto antihipertensivo de otros medicamentos que disminuyen la presión arterial.

#### Tacrolimus

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)

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 concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina provoca un incremento de un 77% en la exposición a simvastatina en comparación con simvastatina sola. El límite de la dosis de simvastatina en pacientes en tratamiento con amlodipino es de 20 mg/día.

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

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de amlodipino en las mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción a dosis altas (ver sección 5.3) Amlodipino no debería utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio terapéutico supere claramente los riesgos potenciales del tratamiento.

### 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. La decisión de interrumpir el tratamiento durante la lactancia debe ser tomada ponderando los beneficios de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia con amlodipino de la madre.

### Fertilidad

Se ha informado de cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio. Los datos clínicos son insuficientes en relación con el posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio con ratas, se encontraron efectos adversos en la fertilidad masculina (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 síntomas de hipotensión, mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas estas 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 comúnmente notificadas durante el tratamiento son somnolencia, mareos, dolor de cabeza, palpitaciones, sofocos, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de los tobillos, edema y fatiga.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con amlodipino con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes: ( $\geq 1/10$ ), frecuentes: ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes: ( $\geq 1/1,000$  a  $\leq 1/100$ ), raras: ( $\geq 1/10,000$  a  $\leq 1/1,000$ ), muy raras: ( $\leq 1/10,000$ ), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

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

Órgano	Frecuencia	Reacciones Adversas
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy raros	Leucocitopenia, trombocitopenia.
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Muy raros	Reacciones alérgicas
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Muy raros	Hiperglucemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Poco frecuentes	Depresión, cambios en el humor (incluyendo ansiedad), insomnio
	Raros	Confusión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Frecuentes	Somnolencia, mareo, dolor de cabeza (especialmente al inicio del tratamiento)
	Poco frecuentes	Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia
	Muy raros	Hipertonía, Neuropatía periférica
	No conocida	Transtorno extrapiramidal
<b>Trastornos oculares</b>	Frecuentes	Trastornos visuales (incluyendo diplopía)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Poco frecuentes	Tinnitus
<b>Trastornos cardiacos</b>	Frecuentes	Palpitaciones

	Poco frecuentes	Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y arritmias atriales)
	Muy raros	Infarto miocárdico
<b>Trastornos vasculares</b>	Frecuentes	Rubor facial
	Poco frecuentes	Hipotensión
	Muy raros	Vasculitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Frecuentes	Disnea
	Poco frecuentes	Tos, rinitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuentes	Dolor abdominal, náuseas, dispepsia, hábitos intestinales alterados (incluyendo diarrea y estreñimiento)
	Poco frecuentes	Vómitos, sequedad de boca
	Muy raros	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
<b>Trastornos hepato biliares</b>	Muy raros	Hepatitis, ictericia , elevación de la enzima hepática*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Poco frecuentes	Alopecia, púrpura, cambio de la coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, rash, exantema, urticaria
	Muy raros	Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quinke y fotosensibilidad
	No conocida	Necrólisis epidérmica tóxica (NET)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Frecuentes	Edema de tobillo, calambres musculares
	Poco frecuentes	Artralgia, mialgia, dolor de espalda
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Poco frecuentes	Trastornos de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinari
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Poco frecuentes	Impotencia, ginecomastia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuentes	Edema
	Frecuentes	Fatiga, astenia
	Poco frecuentes	Dolor torácico, dolor, malestar general
<b>Investigación</b>	Poco frecuentes	Aumento o pérdida de peso

\* en su mayoría coincidiendo con colestasis

#### 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](http://www.notificaram.es)

## 4.9. Sobredosis

La experiencia de sobredosis intencionada en humanos es limitada.

### Síntomas

Los datos disponibles sugieren que la sobredosis masiva puede provocar una vasodilatación periférica excesiva y taquicardia de reflejo. Hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada pudiéndose dar shock con resultado de muerte.

### Tratamiento

La hipotensión clínicamente importante, debida a la sobredosis con amlodipino, requiere el apoyo cardiovascular incluyendo una frecuente monitorización de la función cardíaca y pulmonar, la elevación de brazos y piernas y el control del volumen de líquidos circulantes y de la excreción de orina.

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

En algunos casos puede ser útil el lavado gástrico. En voluntarios sanos, se observó que la administración de carbón activado en las 2 horas siguientes a la administración de 10 mg de amlodipino redujo la tasa de absorción de amlodipino.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Amlodipino es un antagonista del calcio que inhibe el influjo de los iones de calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueador de los canales lentos o antagonista de los iones calcio) e inhibe la afluencia transmembrana de iones de calcio en el músculo liso cardíaco y vascular.

La acción antihipertensiva es debida al efecto directo relajante sobre el músculo liso arterial.

El mecanismo exacto por el que amlodipino alivia la angina no se ha determinado, pero amlodipino reduce la carga isquémica total por las dos acciones siguientes:

1. Amlodipino dilata las arteriolas periféricas y por ello, reduce la resistencia periférica total (postcarga) frente a que trabaja el corazón. Esta reducción de la carga cardíaca da lugar a una reducción del consumo energético, así como de las necesidades de oxígeno del miocardio.
2. La dilatación de los principales vasos y arteriolas coronarios probablemente esté involucrada en el mecanismo de acción de amlodipino. Esta dilatación aumenta el suministro de oxígeno al miocardio en los pacientes que padecen espasmo de arteria coronaria (angina de Prinzmetal).

En pacientes que padecen de hipertensión, la administración una vez al día logra una reducción clínicamente significativa en la presión sanguínea (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 que padecen de angina de pecho la administración una vez al día aumenta el tiempo total de ejercicio, el tiempo hasta la aparición de la angina y tiempo hasta la depresión de 1 mm del segmento ST, y disminuye tanto la frecuencia de ataques de angina y el consumo de comprimidos de nitroglicerina.

El Amlodipino no se ha asociado con efectos adversos metabólicos o cambios en los lípidos plasmáticos y es adecuado para su uso en pacientes con asma, diabetes y gota

*Uso en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC)*

La eficacia de amlodipino en la prevención de eventos clínicos en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) se ha evaluado de forma independiente, con un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 1997 pacientes; Comparativa de Amlodipino vs Enalapril para Limitar los Casos de Trombosis (CAMELOT). De estos pacientes, 663 fueron tratados con 5-10 mg de amlodipino, 673 pacientes fueron tratados con enalapril 10-20 mg, y 655 pacientes fueron tratados con placebo, además del tratamiento estándar de estatinas, betabloqueantes, diuréticos y aspirina, durante 2 años. Los resultados principales de eficacia se presentan en la Tabla 1. Los resultados indican que el tratamiento con amlodipino se asoció con un menor número de hospitalizaciones por angina y procedimientos de revascularización en los pacientes con EAC.

<b>Tabla 1. Incidencia de los resultados clínicos significativos para CAMELOT</b>					
<u>Tasa de eventos cardiovasculares,</u>				<u>Amlodipino vs. Placebo</u>	
<u>No. (%)</u>					
Resultados	Amlodipino	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<u>Variable principal</u>					
Efectos adversos cardiovasculares	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.88)	.003
<u>Componentes individuales</u>					
Revascularización coronaria	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)	.03
Hospitalización por angina	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41-0.82)	.002
IM no fatal	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37-1.46)	.37
Ataque o Ataque Isquémico transitorio (AIT)	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19-1.32)	.15
Muerte cardiovascular	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)	.27
Hospitalización por ICC	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14-2.47)	.46
Resucitación tras paro cardíaco	0	4 (0.6)	1 (0.1)	NA	.04
Nueva aparición de enfermedad vascular periférica	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50-13.4)	.24



Abreviaturas: ICC, insuficiencia cardíaca congestiva, IC, intervalo de confianza, MI, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, accidente isquémico transitorio

#### *Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca*

Estudios hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardíaca y ensayos clínicos basados en pruebas de esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca de clases II-IV han demostrado que amlodipino no produce deterioro clínico, determinado por la medición de la tolerancia al ejercicio, fracción de eyección ventricular izquierda y sintomatología clínica.

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

De acuerdo con el mismo estudio (PRAISE 2), se observó que amlodipino no tuvo efecto sobre la mortalidad cardiovascular o total en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV sin origen isquémico, a dosis estables de inhibidores ACE, digitalis y diuréticos, amlodipino no tenía efecto en la mortalidad total o cardiovascular. En este estudio, el tratamiento con amlodipino se asoció con un aumento de casos de edema pulmonar, aunque esto no se relacionó con un aumento en los síntomas comparado con el placebo.

#### Ensayo para tratamiento para prevenir un ataque al corazón (ALLHAT)

Un estudio aleatorizado, doble ciego morbi-mortalidad estudio llamado el tratamiento antihipertensivo y reductor de lípidos para prevenir Ataque al Corazón (ALLHAT) se realizó para comparar los nuevos tratamientos farmacológicos: amlodipino 2.5-10 mg / d (bloqueador del canal de calcio) o lisinopril 10-40 mg / d (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea a la de la tiazida diurética, clortalidona 12.5-25 mg / d en hipertensión de leve a moderada ".

Un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años o más fueron aleatorizados y controlados 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 un accidente cerebrovascular (> 6 meses antes de la inscripción) o documentación de ECV aterosclerótica (total 51,5%), la diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C <35 mg / dl (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), tabaquismo actual (21,9%).

El criterio de valoración primario fue la combinación de enfermedad coronaria fatal o no fatal infarto de miocardio. No hubo diferencia significativa en la variable principal entre amlodipino y la terapia basada en clortalidona: RR 0,98 95% IC (0,90-1,07),  $p = 0,65$ . Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un compuesto objetivo cardiovascular combinado) 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 diferencia significativa en la mortalidad por cualquier causa entre amlodipino y la terapia basada en clortalidona. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02]  $p = 0,20$ .

#### *Uso en niños y adolescentes (mayores de 6 años)*

En un estudio que involucró a 268 niños con edades entre los 6-17 años con hipertensión secundaria predominantemente, comparativa de las dosis de 2.5 y 5.0mg de amlodipino con placebo, mostró que

ambas dosis disminuyen la Presión Sanguínea Sistólica significativamente más que el placebo. La diferencia entre las dos dosis no era significativa.

Los efectos a largo plazo del tratamiento con amlodipino en el crecimiento, pubertad y desarrollo general no han sido estudiados. La eficacia a largo plazo del amlodipino en el tratamiento para reducir la morbilidad y mortalidad durante infancia y en la vida adulta no ha sido establecida.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción, distribución unión a proteínas plasmáticas

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien con niveles sanguíneos máximos entre 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha estimado entre 64 y 80%. El volumen de distribución es aproximadamente 21 l / kg. Los estudios in vitro han 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 varía entre 35 y 50 horas y es coherente con la dosificación una vez al día. Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos inactivos con un 10% que no se metaboliza y 60% de los metabolitos se excretan en la orina.

### Uso en insuficiencia hepática

Muy pocos datos clínicos disponibles sobre la administración de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino que resulta en una vida media más larga y un aumento del AUC de aproximadamente 40-60%

### Uso en pacientes de edad avanzada

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en sujetos ancianos y jóvenes. El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir con el aumento en el AUC y la vida media de eliminación en pacientes de edad avanzada. El aumento de la AUC y la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados

### Uso en niños

Un estudio poblacional PK ha sido realizado con 74 niños hipertensos con edades entre los 12 meses hasta los 17 años (con 34 pacientes con edades entre los 6 a 12 años y 28 pacientes con edades entre 13 y 17 años) que recibieron amlodipino a dosis entre 1.25 y 20mg administrado una o dos veces al día. En niños entre los 6 a 12 años el aclaramiento típico (CL/F) fue de 22.5 y 27.4 L/hora respectivamente en niños y de 18.4 y 21.3 L/hora en niñas. Se observó una gran variabilidad de la exposición interindividual. Los datos de menores de 6 años son limitados.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

### Toxicidad reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado un retraso en el parto, mayor dificultad y un aumento en las muertes fetales y neonatales a dosis altas, la disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayor que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg / kg.

#### Deterioro de la fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas con amlodipino (machos durante 64 días y hembras 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg / kg / día (8 veces \* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en un mg /m<sup>2</sup>). En otro estudio de ratas en el que las ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg / kg, disminuyó en plasma hormona estimulante del folículo y la testosterona hubo disminución en la densidad de espermatozoides y en el número de espermátidas maduras y células de Sertoli.

#### Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, en concentraciones calculadas para proporcionar niveles de dosificación diarias de 0,5, 1,25 y 2,5 mg / kg / día no mostró evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (para ratones, similar a, y para las ratas dos veces \* la máxima dosis clínica recomendada de 10 mg en una base mg/m<sup>2</sup>) fue cercana a la dosis máxima tolerada para ratones, pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con la medicación, ya sea en genes o los niveles de cromosomas.

\* Basado en el peso del paciente de 50 kg.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina  
Hidrogeno fosfato cálcico  
Glicolato sódico de almidón (Tipo A)  
Estearato de magnesio

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito

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

3 años

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blíster blanco opaco de PVC-PVdC Alu.

Contenido del envase: 14, 20, 28, 30, 50 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bluefish Pharmaceuticals AB  
P.O. Box 49013  
100 28 Estocolmo  
Suecia

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

Amlodipino Bluefish 5 mg comprimidos EFG 72686  
Amlodipino Bluefish 10 mg comprimidos EFG 72685

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

31/mayo/2011

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

Febrero 2022