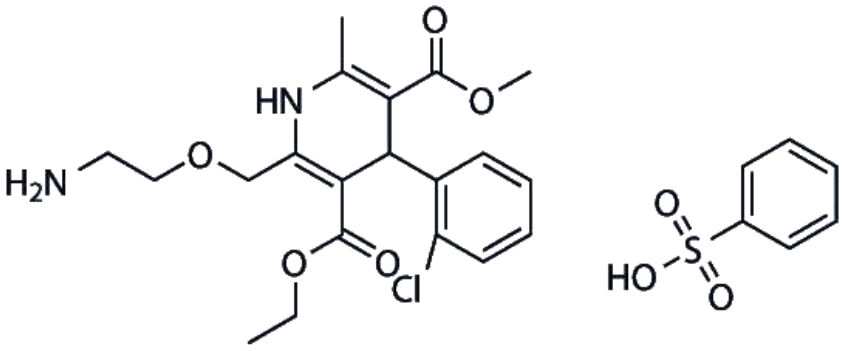
AMLODIPINO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amlodipino 5 mg tabletas
Amlodipino 10 mg tabletas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Amlodipino 5 mg	Amlodipino 10 mg
Cada tableta contiene:	Cada tableta contiene:
Amlodipino besilato equivalente a	Amlodipino besilato equivalente a
Amlodipino 5 mg	Amlodipino 10 mg
Excipientes c.s.	Excipientes c.s.



3. FORMA FARMACÉUTICA

Amlodipino 5 mg y 10 mg se presenta en forma de tableta circular, biconvexa de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión arterial.
- Angina de pecho crónica estable.
- Angina vasoespástica (de Prinzmetal).
- Insuficiencia cardíaca congestiva (solo Amlodipino 10 mg).

4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: Oral

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 puede aumentarse 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.

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. 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.

Niños menores de 6 años: No hay datos disponibles.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las dihidropiridinas, al fármaco o a alguno de los excipientes.
- Usarse con precaución en niños.
- En el embarazo o cuando se supone su existencia

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. 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 la mortalidad.

Uso en 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.

Uso en pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, los aumentos de dosis se deben realizar con precaución.

Uso en 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.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Inductores del citocromo CYP3A4: No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4

(por ejemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan)) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipino. Se debe tener precaución cuando amlodipino se utiliza con inductores del citocromo CYP3A4.

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.

Simvastatina: La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina da 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en el humano.
En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas.
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
Se desconoce si el amlodipino se excreta a través de la leche materna. 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.

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 frecuentemente notificadas durante el tratamiento son somnolencia, mareos, dolor de cabeza, palpitaciones, sofocos, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de los tobillos, edema y fatiga.

Se ordenan los efectos adversos de acuerdo a las frecuencias utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Efecto adverso
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Muy raro	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raro	Hipersensibilidad (Reacción alérgica)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raro	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión
	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	Hipertonía, neuropatía periférica
Trastornos oculares	Poco frecuente	Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones
	Muy raro	Infarto de miocardio, arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)
Trastornos vasculares	Frecuente	Rubefacción
	Poco frecuente	Hipotensión
	Muy raro	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Disnea, rinitis.
	Muy raro	Tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal, nauseas
	Poco frecuente	Vómitos, dispepsia, alteración del tránsito gastrointestinal (incluyendo diarrea y estreñimiento), 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.
	Muy raro	Angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Hinchazón de tobillos
	Poco frecuente	Artralgia, mialgia, calambres musculares, dolor de espalda

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Efecto adverso
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Trastornos de la micción, nicturia, 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	Frecuente	Edema, fatiga
	Poco frecuente	Dolor torácico, astenia, 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.

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.

Tratamiento

La hipotensión clínicamente importante, debida a una sobredosis de amlodipino, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardiaca 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 activo 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. Derivados de dihidropiridina.

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.

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 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.

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 personas de edad avanzada

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en pacientes 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.

Uso en niños

La información en esta población es limitada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han mostrado 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 del 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/m2) 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

Amlodipino 5 mg y 10 mg: Dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón de maíz, Povidona.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.
Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Amlodipino 5 mg y 10 mg se presenta en caja por 10, 20, 50, 100, 200, 300, 600 y 900 tabletas en blíster en aluminio/PVC transparente por 10 tabletas cada uno.
No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

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 (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Caucadesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

29/07/2015

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.