

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMLODIPINO QUASSET 5 mg comprimidos EFG
AMLODIPINO QUASSET 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene como principio activo:

AMLODIPINO QUASSET 5 mg comprimidos:
Amlodipino (DOE) (como besilato).....5 mg

AMLODIPINO QUASSET 10 mg comprimidos:
Amlodipino (DOE.) (como besilato).....10 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos de AMLODIPINO QUASSET 5 mg son blancos, redondos y biconvexos.
Los comprimidos de AMLODIPINO QUASSET 10 mg son blancos, redondos y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Amlodipino está indicado como tratamiento de primera línea de la hipertensión y puede emplearse como medicamento único para controlar la presión arterial en la mayoría de los pacientes. Los enfermos no suficientemente controlados con un solo antihipertensivo pueden beneficiarse de la adición de amlodipino, el cual se ha empleado en asociación con diuréticos tiazídicos, alfabloqueantes, bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Amlodipino está indicado como tratamiento de primera línea de la isquemia miocárdica bien sea debida a obstrucción fija (angina estable) y/o vasoespasma/vasoconstricción (angina variante o de Prinzmetal) de la vasculatura coronaria. Amlodipino puede utilizarse cuando el cuadro clínico sugiera un posible componente vasoespástico/vasoconstrictor, aunque éste aún no haya sido confirmado. Amlodipino puede emplearse sólo, como monoterapia, o asociado con otros antianginosos, en pacientes con angina refractaria a los nitratos y/o a las dosis adecuadas de betabloqueantes.

4.2. Posología y forma de administración

Tanto para la hipertensión como para la angina, la dosis inicial habitual es la de 5 mg de amlodipino una vez al día, que puede aumentarse hasta un máximo de 10 mg, según la respuesta individual del paciente.

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

Uso en ancianos:

Se recomiendan las dosis normales. Administrado a dosis similares, amlodipino se tolera bien, tanto en los sujetos de edad como en otros más jóvenes (ver sección 5.2.).

Uso en niños:

La seguridad y eficacia de amlodipino no se han establecido en niños, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de población.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Ver sección 4.4.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Amlodipino puede utilizarse a dosis normales. Las variaciones de las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de afectación renal. Amlodipino no es dializable.

4.3. Contraindicaciones

Amlodipino está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a las dihidropiridinas, a amlodipino o a cualquiera de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Como con todos los antagonistas del calcio, en los pacientes con alteración de la función hepática, la semivida de amlodipino está prolongada, y no se han establecido recomendaciones para su dosificación. En consecuencia, en estos pacientes el fármaco deberá administrarse con precaución.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Amlodipino se ha administrado con seguridad junto con: diuréticos tiazídicos, alfabloqueantes, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Datos *in vitro* procedentes de estudios con plasma humano, indican que amlodipino carece de efectos sobre la unión a proteínas de los fármacos estudiados (digoxina, fenitofina, warfarina o indometacina).

Estudios especiales: efecto de otros agentes sobre amlodipino.

En los estudios clínicos realizados con amlodipino no se ha comprobado cambios en los parámetros farmacocinéticos del mismo al administrarse conjuntamente con cimetidina, zumo de pomelo, antiácidos.

Sildenafil: Una dosis única de 100 mg de sildenafil en sujetos con hipertensión esencial no afectó a los parámetros farmacocinéticos de amlodipino. Cuando se usaron conjuntamente amlodipino y sildenafil, cada agente independientemente mostró sus propios efectos sobre el descenso de la presión arterial.

Estudios especiales: Efecto de amlodipino sobre otros agentes.

Atorvastatina: La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de atorvastatina no cambió significativamente los parámetros farmacocinéticos basales de atorvastatina.

Digoxina: La administración conjunta de amlodipino con digoxina no cambió los niveles séricos de digoxina o el aclaramiento renal de digoxina en voluntarios sanos.

Etanol (Alcohol): Dosis únicas y múltiples de 10 mg de amlodipino no tuvieron un efecto significativo sobre las propiedades farmacocinéticas del etanol.

Warfarina: La administración conjunta de amlodipino con warfarina no modificó el efecto de la warfarina sobre el tiempo de respuesta a la protombina.

Ciclosporina: estudios de farmacocinética con ciclosporina demuestran que amlodipino no modifica de forma significativa la farmacocinética de la ciclosporina.

Interacciones con pruebas de laboratorio: No se conocen.

4.6. Embarazo y lactancia

La seguridad de amlodipino durante el embarazo o lactancia de la especie humana no se ha establecido. En los estudios de reproducción animal, amlodipino no presenta toxicidad alguna, aparte del retraso del parto y prolongación del trabajo en la rata con dosis cincuenta veces superiores a las máximas recomendadas para el hombre. Según esto, su administración durante el embarazo sólo se aconseja cuando no haya otra alternativa más segura y cuando la propia patología plantea riesgos mayores para la madre y para el feto.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basado en la experiencia clínica con amlodipino, el uso de este preparado no es probable que produzca algún efecto sobre la habilidad del paciente para conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, sin embargo se le advertirá al paciente que puede presentar al inicio del tratamiento algunos síntomas de hipotensión, mareos y/o fatigas que afectarían la capacidad para conducir.

4.8. Reacciones adversas

En base a los ensayos clínicos controlados con placebo en los que participaron pacientes con hipertensión o angina y de la amplia experiencia post-comercialización a continuación se presenta el perfil de reacciones adversas de amlodipino.

Las reacciones adversas se enumeran en función de la frecuencia estimada según el siguiente acuerdo: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); poco frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$); raros ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$); muy raros ($< 0,01\%$):

Trastornos de la sangre y sistema linfático:

Muy raros: leucopenia y trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raro: reacción alérgica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raro: hiperglucemia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: insomnio y cambios de humor.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: somnolencia, vértigo y dolor de cabeza.

Poco frecuentes: temblor, alteraciones del gusto, síncope, hipoestesia y parestesia.

Muy raros: hipertonía y neuropatía periférica.

Trastornos oculares:

Poco frecuente: alteraciones visuales.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuente: acúfenos.

Trastornos cardíacos:

Frecuente: palpitaciones.

Muy raros: infarto miocárdico, arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular).

Trastornos vasculares:

Frecuente: enrojecimiento.

Poco frecuentes: hipotensión.

Muy raro: vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: disnea y rinitis.

Muy raro: tos.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dolor abdominal y náuseas.

Poco frecuentes: vómitos, dispepsia, alteración del tránsito gastrointestinal y sequedad de boca.

Muy raros: pancreatitis, gastritis e hiperplasia gingival.

Trastornos hepato biliares:

Muy raros: hepatitis, ictericia y elevación de las enzimas hepáticas (casi siempre coincidiendo con colestasis). Se han comunicado algunos casos, asociados con el uso de amlodipino, que por su severidad requirieron hospitalización. En muchos casos, la asociación causal es incierta.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: alopecia, púrpura, decoloración cutánea, aumento de la sudoración, prurito y eritema.

Muy raros: angioedema, eritema multiforme y urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuentes: artralgia, mialgia, calambres musculares y dolor de espalda.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: trastornos de la micción, nicturia y aumento de la frecuencia urinaria.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: impotencia y ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: edema y fatiga.

Poco frecuentes: dolor torácico, astenia, dolor y malestar.

Investigaciones:

Poco frecuentes: aumento de peso y pérdida de peso.

4.9. Sobredosis

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

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. En algunos casos el lavado de estómago puede ser útil. La hipotensión clínicamente importante, debida a la sobredosis de amlodipino, exige el apoyo cardiovascular activo, 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.

Como amlodipino está altamente unido a las proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas del calcio

Código ATC: C08CA

Amlodipino es un antagonista del calcio (bloqueante de los canales lentos del calcio o antagonista de los iones calcio), que impide el paso de los iones calcio a través de la membrana al músculo liso vascular y cardíaco.

La acción antihipertensiva de amlodipino es debida a un efecto relajador directo del músculo liso vascular. El mecanismo exacto por el que amlodipino alivia la angina no se ha determinado plenamente, 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 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, 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) y contrarresta la vasoconstricción coronaria inducida por el tabaco.

En los enfermos hipertensos, la administración de una vez al día logra reducciones clínicamente significativas de 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 de amlodipino una vez al día 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 ataques de angina como el consumo de tabletas de nitroglicerina.

En los estudios *in vitro* se ha demostrado que aproximadamente el 97,5% del amlodipino circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

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 insuficiencia cardíaca:

Estudios hemodinámicos y ensayos clínicos controlados basados en pruebas de esfuerzo, en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II-IV de la NYHA, han mostrado que amlodipino no produjo 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 amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca 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 produjo un incremento del riesgo de mortalidad o de morbilidad y mortalidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un siguiente estudio de seguimiento a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) de Amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca 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 o cardiovascular. En este estudio amlodipino se asoció con un aumento de casos de edema pulmonar sin una diferencia significativa de la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca comparada con placebo.

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 amlodipino (2,5-10 mg/día) y lisinopril (10-40 mg/día) frente a clortalidona (12,5-25 mg/día de clortalidona) en pacientes hipertensos con al menos un factor de riesgo coronario. Se aleatorizó un total de 33.357 pacientes de 55 o más años que se siguieron durante una media de 4,9 años.

La variable principal de eficacia fue una variable compuesta por enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. Como variables secundarias se evaluaron la mortalidad por todas las causas, ictus, enfermedad coronaria combinada (compuesta por enfermedad coronaria mortal, infarto de miocardio no mortal, revascularización coronaria, angina que requiere hospitalización) y enfermedad cardiovascular combinada (compuesta por enfermedad coronaria combinada, ictus, angina tratada sin hospitalización, insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial periférica).

La incidencia de la variable primaria de eficacia (enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal) fue del 11,3% en el grupo de amlodipino y del 11,5% en el grupo de clortalidona, sin que la diferencia entre ambos grupos fuera estadísticamente significativa (RR 0,98 95% CI [0,90-1,07] p=0,65). No hubo diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa entre el tratamiento con amlodipino y con clortalidona (16,8% vs 17,3% RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20) ni en el resto de variables secundarias, excepto en dos componentes de las variables secundarias combinadas para las que la incidencia fue superior en el grupo tratado con amlodipino comparado con el grupo tratado con clortalidona: insuficiencia cardíaca (10,2% vs 7,7% RR 1,38 95% CI [1,25-1,52] p<0,001) e insuficiencia cardíaca mortal o que necesita hospitalización (8,4% vs 6,5% RR 1,35 95% CI [1,21 - 1,50] p< 0,001).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en la sangre a las 6-12 horas de la administración. La absorción de amlodipino no se modifica con la ingesta de alimentos.

La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/Kg.

Biotransformación/Eliminación

La semivida plasmática de eliminación final es de unas 35-50 horas, y permite la administración una vez al día. Después de la administración continuada se alcanzan concentraciones plasmáticas estables a los 7-8 días. 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.

Ancianos

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina,
Fosfato cálcico dibásico anhidro
Carboximetilalmidón sódico de patata sin gluten
Estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Período de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

AMLODIPINO QUASSET 5 mg comprimidos EFG: envase tipo Blister PVC/PVDC/Aluminio.

Cada envase contiene 30 comprimidos.

AMLODIPINO QUASSET 10 mg comprimidos EFG: envase tipo Blister PVC/PVDC/Aluminio.

Cada envase contiene 30 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

QUALITEC EUROPA S.L.
Pº Pintor Rosales 42
28008 Madrid (España)

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2009

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO