



European Medicines Agency

Londres, 27 de abril 2004
EMA/CPMP/3122/04

**ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS (CPMP)
DICTAMEN TRAS UNA REMISIÓN EN VIRTUD DEL ARTÍCULO 29**

Pidolma

Denominación común internacional (DCI): **Amlodipina**

INFORMACIÓN GENERAL*

La amlodipina está indicada para la hipertensión y la angina de pecho estable.

El solicitante presentó una solicitud de reconocimiento mutuo para el maleato de amlodipina sobre la base de la autorización de comercialización otorgada por Suecia el 21 de febrero de 2003. La solicitud se cursó para Alemania. El expediente se presentó en forma abreviada, de acuerdo con el artículo 10.1(a) (iii) de la Directiva 2001/83/CE, modificada, como una "solicitud genérica". El Procedimiento de Reconocimiento Mutuo se inició el 18 de junio de 2003.

El 16 de septiembre de 2003, Alemania solicitó a la EMA una remisión de conformidad con el artículo 29 de la Directiva 2001/83/CE, modificada. La remisión de Alemania se basa fundamentalmente en el hecho de que la incompatibilidad entre la lactosa como excipiente en la formulación escogida y el principio activo, así como las impurezas en el principio activo en sí mismo, produjeron impurezas evitables en el producto final.

El procedimiento de remisión se inició el 25 de septiembre de 2003. Se nombró como ponente y ponente adjunto al Dr. J.L. Robert y el Dr F. Lekkerkerker respectivamente. El titular de la autorización de comercialización presentó alegaciones escritas el 14 de octubre de 2003.

Durante su reunión de 2004, el CPMP, a la luz de todos los datos presentados y el debate científico en el seno del Comité, consideró que, aunque el desarrollo del producto y la presencia de impurezas evitables habían suscitado importantes problemas de calidad, no parece que existan problemas de seguridad derivados del perfil de impurezas en este producto, según los estudios toxicológicos facilitados por la empresa. La relación beneficio-riesgo de este producto sigue siendo favorable y sin cambios al final de este procedimiento de arbitraje. El 20 de enero de 2004 se emitió un dictamen positivo. Cuando el CPMP emitió su dictamen, subsistía aún un problema menor de calidad, sin repercusiones sobre la relación beneficio-riesgo del producto. Por ello, el CPMP recomendó que se lo tratara como condición y no impidiera la emisión un dictamen positivo. Dado que no existían diferencias sobre el Resumen de Características del Producto, y no se propusieron cambios a raíz del proceso de arbitraje, el último RCP del Estado miembro de referencia no varía.

En el anexo I figura la lista de nombres del producto correspondiente. Las conclusiones, por su parte, figuran como anexo II, y el Resumen de Características del Producto como anexo III.

La Comisión Europea convirtió el dictamen final en una Decisión el 27 de abril 2004.

***Notas:** la información facilitada en este documento y sus anexos reflejan sólo el dictamen del CPMP fechado el 20 de enero de 2004. Las autoridades competentes de los Estados miembros efectuarán controles regulares del producto.

ANEXO I

LISTA DE LOS NOMBRES, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS DE LOS MEDICAMENTOS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE, TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Suecia	Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Francia		Pidolma	5 mg	Comprimido	Vía oral
Suecia	Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Francia		Pidolma	10 mg	Comprimido	Vía oral
Alemania		Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Francia	Pidolma	5 mg	Comprimido	Vía oral
Alemania		Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Francia	Pidolma	10 mg	Comprimido	Vía oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS PRESENTADAS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS COMPRIMIDOS DE MALEATO DE AMLODIPINO (véase el Anexo I)

El solicitante presentó una solicitud con arreglo al procedimiento de reconocimiento mutuo para el maleato de amlodipino sobre la base de la autorización de comercialización concedida por Suecia. La solicitud se presentó en Alemania como Estado miembro interesado. La presentación se hizo en forma de solicitud abreviada de conformidad con el punto (iii) de la letra a del apartado 1 del artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, lo que se conoce como “solicitud genérica”.

El 16 de septiembre de 2003, Alemania presentó a la EMEA una remisión de conformidad con el artículo 29 de la Directiva 2001/83/CE, modificada. En su notificación, el BfArM consideraba que la autorización de estos medicamentos podía suponer un riesgo para la salud pública debido a la incompatibilidad entre la lactosa utilizada como excipiente en la formulación escogida y el principio activo, así como a las impurezas presentes en el propio principio activo, que podían ocasionar la presencia de impurezas evitables en el producto terminado. Las dos impurezas previsibles se mencionaban por los siguientes nombres:

1. amlodipino – aducto del ácido maleico / aducto de tipo Michael;
2. amlodipino – aducto de la lactosa / producto de Maillard.

Sobre la base de la remisión planteada por Alemania, las cuestiones que debían considerarse pueden resumirse como sigue:

1. Justificación de la similitud esencial

Aunque este producto contiene una sal diferente a la del medicamento innovador, los estudios preclínicos han demostrado que no se produce ningún cambio en el perfil de seguridad del producto terminado, en comparación con el medicamento innovador, que pueda derivarse de la utilización de una sal diferente o de la presencia de impurezas o productos de degradación. Por consiguiente, puede considerarse que el producto tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en términos de principio activo que el medicamento innovador; que su forma farmacéutica es la misma y ambos son bioequivalentes, y que a la luz de los conocimientos científicos disponibles el producto no difiere significativamente del medicamento innovador en términos de eficacia y seguridad. Por consiguiente, se ha demostrado la similitud esencial.

2. Idoneidad del medicamento

La calidad de un medicamento comienza ya en los estudios de desarrollo farmacéutico, y una función de la etapa de desarrollo farmacéutico consiste en identificar los parámetros que pueden influir en esa calidad (pureza) del producto. Un desarrollo farmacéutico adecuado y la realización de estudios de compatibilidad entre el principio activo y los excipientes habrían identificado en una fase muy temprana la presencia de las dos impurezas previsibles que se mencionan y, por tanto, habrían permitido el uso de otro método para evitar su presencia.

El desarrollo y la calidad resultante de estos productos no se han optimizado de la forma habitual, ni se basan en los conocimientos actualmente disponibles. Ahora bien, la compañía ha especificado el nivel de las dos impurezas previsibles en el producto terminado y ha matizado los criterios de aceptación especificados mediante la aportación de datos toxicológicos adicionales de conformidad con la Directriz ICH sobre impurezas en los nuevos medicamentos.

3. Justificación del principio activo y de la lactosa

La justificación de que la lactosa era el único material de relleno que podía utilizarse con esa combinación de formulación y proceso de fabricación es cuestionable y el uso de la sal de maleato por razones de patente es insuficiente como única justificación. La formulación escogida en combinación con ese proceso de fabricación no es óptima ni se corresponde con los conocimientos actualmente disponibles, y podría haberse mejorado para evitar la presencia de las dos impurezas previsibles.

4. Justificación del uso prolongado del medicamento

La compañía ha matizado las dos impurezas previsibles de conformidad con la Directriz ICH Q3B, lo que concuerda con las actuales disposiciones reglamentarias para los medicamentos de uso prolongado.

Los estudios de toxicidad no han revelado efectos nocivos de las impurezas y los límites propuestos en la especificación del período de validez del producto terminado se consideran aceptables.

En conclusión:

Aunque el desarrollo del producto y la presencia de impurezas evitables han planteado cuestiones importantes relativas a la calidad, no parece haber problemas de seguridad asociados al perfil de impurezas de estos productos, según los estudios de toxicidad que ha presentado la compañía. Por consiguiente, el perfil beneficio/riesgo del producto sigue siendo favorable y no se ha modificado al final de este procedimiento de arbitraje.

Puesto que las objeciones y las cuestiones sometidas se refieren exclusivamente a la calidad farmacéutica, sin afectar para nada al RCP, no se ha considerado necesario modificar la última versión del RCP propuesta el día 90 del procedimiento de reconocimiento mutuo. Por tanto, se ha adoptado ese RCP “del día 90”, que figura como Anexo III del dictamen del CPMP.

El CPMP, después de considerar:

- el informe de evaluación con arreglo al procedimiento de reconocimiento mutuo del Estado miembro de referencia,
- las cuestiones sometidas a arbitraje,
- las respuestas dadas por escrito,
- los informes de evaluación del ponente y del coponente adjunto sobre estas respuestas,
- los comentarios de los miembros del CPMP,
- el informe del CPMP/CVMP/QWP,

concluye que las objeciones planteadas por Alemania han quedado resueltas con las respuestas dadas por escrito durante este procedimiento de arbitraje y no deben ser motivo para denegar la concesión de la autorización de comercialización en el Estado miembro interesado.

En el momento de la emisión del dictamen del CPMP sigue existiendo una cuestión relativa a la calidad pendiente de resolverse, pero que no afecta al perfil beneficio/riesgo del producto. Por consiguiente, el CPMP recomienda que esta cuestión se aborde en las condiciones, sin que esto obste a la emisión de un dictamen positivo.

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nota: Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 29 sobre maleato de amlodipino y nombres relacionados. Los textos eran correctos en ese momento.

Después de la Decisión de la Comisión, las autoridades competentes de los Estados Miembros actualizarán convenientemente la información del producto. Por tanto, este RCP puede no representar necesariamente el texto actual.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pidolma 5 mg comprimidos

Pidolma 10 mg comprimidos

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pidolma 5 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 5 mg de amlodipino (DOE) como maleato de amlodipino.

Pidolma 10 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 10 mg de amlodipino (DOE) como maleato de amlodipino.

Para excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos.

Pidolma 5 mg son comprimidos blancos, redondos y biconvexos, con un diámetro aproximado de 9 mm y peso aproximado de 4,4 mm.

Pidolma 10 mg son comprimidos blancos, redondos y biconvexos, ranurados en ambos lados, con un diámetro aproximado de 9 mm y peso aproximado de 4,4 mm.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión arterial.

Angina de pecho estable.

4.2 Posología y forma de administración

Para administración por vía oral. Los comprimidos deben tomarse con líquido antes o entre las comidas.

Hipertensión y angina de pecho estable: El tratamiento debe individualizarse para cada paciente. La dosis inicial habitual y de mantenimiento es de 5 mg/día. Si no se alcanza respuesta terapéutica deseada después de 2-4 semanas, se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 10 mg como dosis única. Si no se alcanza respuesta clínica satisfactoria dentro de 4 semanas, se debería en cuenta un tratamiento alternativo o complementario. Puede ser necesario modificar la dosis si se administran agentes antihipertensivos de forma concomitante.

Ancianos: No es necesario un ajuste en la dosis, sin embargo se recomienda cautela al aumentar la dosis.

Niños: La seguridad y eficacia de Pidolma no se han establecido en niños.

Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática se debe ajustar la dosis. (Ver Sección 4.4 ‘Advertencias y precauciones de empleo’ y 5.2 ‘Propiedades farmacocinéticas’).

Pacientes con insuficiencia renal: Amlodipino puede utilizarse a dosis normales.

4.3 Contraindicaciones

Pidolma está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a amlodipino, a las dihidropiridinas o a cualquiera de sus excipientes
- Hipotensión severa
- Shock
- Insuficiencia cardíaca después de un infarto agudo de miocardio (durante los primeros 28 días)
- Obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. estenosis aórtica de elevado grado)
- Angina de pecho inestable

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia cardíaca no tratada.

Baja reserva cardíaca

No debe administrarse a niños ya que la seguridad y la eficacia no han sido establecidas.

Insuficiencia hepática (Ver 5.2 'Propiedades farmacocinéticas')

Deberá administrarse Amlodipino con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y sometidos a diálisis debido a la experiencia limitada.

No deben tomar este medicamento pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencias de lactosa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Amlodipino puede potenciar el efecto de otros fármacos antihipertensivos como agentes bloqueantes beta-adrenoreceptores, IECA, alfa-1-bloqueantes y diuréticos. En pacientes con elevado riesgo (por ejemplo después de un infarto de miocardio), la combinación de bloqueadores del canal de calcio con agentes bloqueantes beta-adrenoreceptores puede conducir a una insuficiencia cardíaca, hipotensión y a un nuevo infarto de miocardio.

Un estudio en pacientes ancianos ha mostrado que diltiazem inhibe el metabolismo de amlodipino, probablemente vía CYP3A4, ya que aumenta las concentraciones plasmáticas aproximadamente un 50% y aumenta el efecto de amlodipino. No se puede descartar que inhibidores potentes de CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) aumenten las concentraciones plasmáticas de amlodipino en mayor medida que el diltiazem. Debe prestarse precaución al combinar amlodipino con inhibidores CYP3A4.

No existe información disponible del efecto de los inductores CYP3A4 sobre amlodipino (p.ej. rifampicina, Hierba de San Juan). Una co-administración puede llevar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de amlodipino. Debe prestarse precaución al combinar amlodipino con inductores CYP3A4

Una administración concomitante de 240 ml de zumo de pomelo con 10 mg de amlodipino no mostró ningún efecto significativo sobre las propiedades farmacocinéticas de amlodipino.

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de suficiente información de la administración de amlodipino en mujeres embarazadas. Amlodipino presenta toxicidad a altas dosis en estudios de reproducción animal (Ver 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. La administración de Amlodipino durante el embarazo sólo se aconseja cuando el beneficio terapéutico sea mayor que el riesgo potencial del tratamiento.

Se desconoce si Amlodipino se excreta en la leche materna. Similares bloqueadores de los canales del calcio del tipo de dihidropiridina se excretan a través de la leche materna. Se desconoce si el riesgo afecta al neonato y por ello no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito estudios sobre los efectos de amlodipino en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. La capacidad de reacción puede verse afectada en pacientes que sufren mareos, cefaleas, fatiga o náuseas.

4.8 Reacciones adversas

Muy frecuentes:	>1/10
Frecuentes:	>1/100 y <1/10
Poco frecuentes:	>1/1000 y <1/100
Raras:	>1/10.000 y <1/1000
Muy raras:	<1/10.000 incluyendo casos aislados

Trastornos en el sistema linfático y sanguíneo

Poco frecuentes: Leucocitopenia, trombocitopenia.

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: Ginecomastia

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy raros: Hiperglicemia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea (especialmente al iniciar el tratamiento), fatiga, mareo, astenia

Poco frecuentes: Malestar general, neuropatía periférica, sequedad de boca, parestesia, aumento de la sudoración.

Muy raros: Temblores

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Alteraciones visuales

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: alteraciones del sueño, irritabilidad, depresión

Raros: confusión, cambios de humor incluyendo ansiedad

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Palpitaciones

Poco frecuentes: síncope, taquicardia, dolor pectoral

Al iniciar el tratamiento se puede agravar la angina de pecho

Casos aislados de infartos de miocardio y arritmias (incluyendo extrasístole, taquicardia y arritmias auriculares) y dolores pectorales se han producido en pacientes con enfermedades arterial coronaria aunque no se ha establecido una relación directa con Amlodipino.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión, vasculitis

Trastornos respiratorias, torácicas y mediastínicos

Frecuentes: Disnea

Poco frecuentes: Tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náusea, dispepsia, dolor abdominal

Poco frecuentes: Vómito, diarrea, estreñimiento, hiperplasia gingival
Muy raros: Gastritis

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Pancreatitis
Raros: Enzimas hepáticas elevadas, ictericia, hepatitis

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneo

Muy frecuentes: hinchazón del tobillo
Frecuentes: rubor facial con sensación de calor, especialmente al iniciar el tratamiento.
Poco frecuentes: exantema, prurito, urticaria, alopecia
Muy raros: Angioedema

Se han producido casos aislados de reacciones alérgicas incluyendo pruritus, rash, urticaria y eritema exudativo multiforme, dermatitis exfoliativa y el síndrome de Stevens Johnson, y edema Quincke.

Trastornos músculoesquelíticos, del tejido conectivo y óseos

Frecuentes: calambres musculares
Poco frecuentes: Lumbalgia, mialgia y artralgia

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: aumento de la frecuencia de micción.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Poco frecuentes: impotencia

Trastornos generales y condiciones en el punto de administración

Poco frecuentes: aumento o disminución del peso

4.9 Sobredosificación

La experiencia de sobredosificación de amlodipino es limitada. Una sobredosis de amlodipino puede provocar una vasodilatación periférica con hipotensión marcada. Puede ser necesario un apoyo cardiovascular. Las funciones cardíaca y respiratoria deben ser monitorizadas cuidadosamente. La administración intravenosa de gluconato cálcico puede ser de utilidad en la hipotensión debida a los shocks cardiogénicos y vasodilatación arterial. Como amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

En algunos casos un lavado gástrico o una administración de carbón activo puede ser útil.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutica: Derivados de dihidropiridinas Código ATC: C08C A01

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El principio activo de Pidolma comprimidos, derivado de dihidropiridina amlodipino, es un derivado quinozolínico compuesto de racemato. Amlodipino es un calcioantagonista que impide el paso de los iones de calcio de los canales tipo L 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 en los vasos arteriales. Estudios animales han demostrado que amlodipino posee una relativa selectividad vascular con un efecto inferior en el músculo del corazón que en el músculo liso vascular en los vasos arteriales.

Amlodipino no afecta la conducción auriculoventricular y no tiene un efecto inotrópico negativo. Amlodipino reduce la resistencia renal vascular e incrementa el flujo renal de plasma.

Amlodipino puede administrarse a pacientes que tienen una insuficiencia cardiaca compensada. Estudios hemodinámicos controlados basados en pruebas de esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase II-IV, han mostrado que amlodipino no produjo deterioro clínico, determinado por la medición de la tolerancia al ejercicio, fracción de eyección o sintomatología clínica.

En tratamientos con amlodipino no se han observado, efectos metabólicos sobre lípidos plasmáticos ni metabolismos de glucosa.

Efecto antihipertensor. La acción antihipertensiva de amlodipino es debida a un efecto relajador directo del músculo liso vascular en los vasos arteriales. Una dosis diaria produce una disminución de la presión arterial durante el día. El efecto antihipertensivo sigue las variaciones diarias normales de la presión arterial con mínimos cambios a lo largo de 24 horas. Al menos se necesitan 4 semanas de tratamiento para alcanzar el máximo efecto. Amlodipino es efectivo en posición supina, sentada, de pie o durante el ejercicio.

Amlodipino no causa una hipertensión aguda o taquicardia reflexiva debido a su efecto farmacológico de inicio lento. El tratamiento con amlodipino produce una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda. Los efectos hemodinámicos de amlodipino no se ven alterados en tratamientos de larga duración. No existen estudios de larga duración que supongan riesgos de mortalidad o morbilidad.

Píldora comprimidos pueden tomarse en combinación con β -bloqueantes, saluréticos, IECA o como monoterapia.

Efecto antiangina: Amlodipino dilata las arterias periféricas y reduce la resistencia periférica total (postcarga). Debido a que la frecuencia cardiaca no se ve afectada, una reducción cardiaca supone una reducción de las necesidades de oxígeno miocárdico y del consumo de energía.

Probablemente, amlodipino dilata las arterias coronarias tanto en condiciones de isquemia como en saturación normal de oxígeno. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno en el miocardio en pacientes con espasmos de las arterias coronarias (Angina de Prinzmetal o variable).

En pacientes con angina de pecho estable, la administración diaria de amlodipino produce un incremento de la tolerancia al ejercicio, tiempo hasta la aparición de la angina y tiempo hasta que se produce una depresión de 1 mm del segmento ST. Disminuye tanto la frecuencia de ataques de angina como el consumo de nitroglicerina.

La duración del efecto en la angina de pecho es de al menos 24 horas.

Los comprimidos de Píldora pueden tomarse con β -bloqueantes y nitratos o como monoterapia en anginas de pecho.

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

En el estudio de seguimiento (PRAISE 2) se observó que amlodipino no tiene un efecto en la mortalidad total o cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase III-IV sin un origen isquémico. En este estudio, el tratamiento con amlodipino se asoció con un aumento del edema pulmonar aunque no se relaciona a un aumento de los síntomas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

La biodisponibilidad ha sido estimada entre el 64% y 80%. La biodisponibilidad no se ve afectada al ingerir comida simultáneamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen aproximadamente entre las 6-12 horas en las dosis recomendadas. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/kg. La unión a proteínas es alta (98%).

Biotransformación y eliminación

La semivida plasmática es de unas 35-50 horas, y se alcanzan concentraciones plasmáticas estables a los 7-8 días. Solamente se observan pequeñas variaciones entre las concentraciones plasmáticas de los valores pico y valle. El aclaramiento es de aproximadamente 7 ml/min/kg. Amlodipino se metaboliza principalmente en el hígado a, exclusivamente metabolitos inactivos, de los que el 60% se elimina por la orina. Un 10% aproximado del compuesto por vía parenteral se excreta de forma inalterada por la orina.

Pacientes con insuficiencia hepática

La semivida de amlodipino se alarga en pacientes con disfunción hepática. Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Pacientes con insuficiencia renal y ancianos

Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no tienen relación directa con el grado de insuficiencia renal. No se espera que amlodipino puede ser dializado a causa del alto nivel de unión a proteínas plasmáticas. La dosis normal puede administrarse a ancianos aunque el aclaramiento de amlodipino en ancianos tiende a disminuir. Los incrementos del AUC y de la semivida en pacientes con insuficiencia cardíaca fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios toxicológicos en animales muestran que no existe un peligro especial en humanos y se basan en los estudios de seguridad, farmacología, genotoxicidad, carcinogénesis y estudios a dosis repetidas. Se observaron efectos perjudiciales en estudios toxicológicos de reproducción de animales. Los efectos sobre ratas (en avanzado estado de gestación y parto con dificultades) no mostraron ninguna evidencia de un efecto teratogénico pero indicaron consecuencias secundarias de los efectos farmacodinámicos. Se desconoce el significado de estos efectos sobre humanos.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Relación de excipientes

Lactosa monohidrato
Povidona K30
Povidona K90
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Estearil fumarato de sodio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

5 mg comprimidos: blisters de aluminio/aluminio 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300 comprimidos
50 × 1 comprimido (dosis única), 100 × 1 comprimido (dosis única)

10 mg comprimidos: blisters de aluminio/aluminio 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300 comprimidos
50 × 1 comprimido (dosis única), 100 × 1 comprimido (dosis única)

No todos los formatos se comercializan en todos los países.

6.6 Instrucciones de uso / manipulación

No se requieren instrucciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratoires DELBERT
56, quai Alphonse Le Gallo
92100 Boulogne Billancourt
Francia

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

5 mg: 18044
10 mg: 18045

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

2003-02-21

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO