

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMLODIPINA ANGELINI 5 mg compresse
AMLODIPINA ANGELINI 10 mg compresse

amlodipina besilato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato)

Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

AMLODIPINA ANGELINI 5 mg compresse
Compresse oblunghe, di colore bianco o biancastro, con i bordi smussati, con una linea di frattura su di un lato ed il numero "5" impresso sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

AMLODIPINA ANGELINI 10 mg compresse
Compresse oblunghe, di colore bianco o biancastro, con i bordi smussati, con una linea di frattura su di un lato ed il numero "10" impresso sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione
Angina pectoris cronica stabile

Angina vasospastica (di Prinzmetal)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Sia per l'ipertensione sia per l'angina, la dose iniziale abituale è di 5 mg di amlodipina una volta al giorno che può essere aumentata fino ad un massimo di 10 mg, in base alla risposta del singolo paziente.

Nei pazienti ipertesi, AMLODIPINA ANGELINI è stata utilizzata in associazione con un diuretico tiazidico, un alfa-bloccante, un beta-bloccante o un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Per il trattamento dell'angina, l'amlodipina può essere utilizzata sia in monoterapia o in associazione con altri

medicinali antianginosi in pazienti affetti da angina refrattaria ai nitrati e/o a dosi adeguate di beta-bloccanti.

In caso di somministrazione concomitante di diuretici tiazidici, beta-bloccanti ed inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, non è necessario nessun aggiustamento della dose di amlodipina.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti tra i 6 e i 17 anni affetti da ipertensione

La dose orale antiipertensiva raccomandata per i pazienti di età pediatrica compresa tra 6 e 17 anni è di 2,5 mg una volta al giorno come dose iniziale, aumentata a 5 mg una volta al giorno se il controllo della pressione arteriosa non è raggiunto dopo 4 settimane. Dosi superiori ai 5 mg al giorno non sono state studiate in pazienti pediatrici (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Bambini al di sotto dei 6 anni

Non ci sono dati disponibili.

Anziani

AMLODIPINA ANGELINI somministrata in dosi simili a pazienti anziani o giovani è ugualmente ben tollerata. Per gli anziani si raccomanda la somministrazione di dosaggi normali, ma è necessario effettuare con cautela gli aumenti di dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con danno renale

I cambiamenti delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlati al grado di compromissione renale, pertanto per questi pazienti si raccomanda un dosaggio normale. L'amlodipina non è dializzabile.

Pazienti con compromissione epatica

Non sono state stabilite raccomandazioni di dosaggio per i pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata, pertanto la selezione della dose deve essere effettuata con cautela ed iniziare dal limite inferiore dell'intervallo di dosaggio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La farmacocinetica dell'amlodipina non è stata studiata nella compromissione grave della funzione epatica. Nei pazienti con compromissione grave della funzione epatica, il trattamento a base di amlodipina deve essere iniziato con la dose minima che va poi aumentata in modo graduale.

Metodo di somministrazione

Compresa per somministrazione orale.

4.3 Controindicazioni

AMLODIPINA ANGELINI è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità ai derivati diidropiridinici, all'amlodipina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- ipotensione grave
- shock (incluso lo shock cardiogeno)
- occlusione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato)
- insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia dell'amlodipina nel trattamento delle crisi ipertensive.

Pazienti con insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. Da uno studio clinico a lungo termine controllato con placebo che ha coinvolto pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe NYHA III e IV), è stata segnalata un'incidenza di edema polmonare più elevata nei pazienti trattati con amlodipina rispetto a quelli trattati con placebo (vedere paragrafo 5.1). I calcio antagonisti, compresa l'amlodipina, devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poiché potrebbero aumentare il rischio di eventi cardiovascolari e la mortalità.

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con funzione epatica compromessa, l'emivita dell'amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono più elevati; per questi pazienti non sono ancora state stabilite raccomandazioni per il dosaggio. Pertanto il trattamento con AMLODIPINA ANGELINI deve essere iniziato dal limite inferiore dell'intervallo di dosaggio e bisogna procedere con cautela, sia nella fase iniziale del trattamento sia quando viene aumentata la dose. Nei pazienti con compromissione grave della funzione epatica possono essere necessari aggiustamenti della dose gradualmente ed un attento monitoraggio.

Anziani

Nei pazienti anziani l'aumento della dose deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti con danno renale

In questi pazienti l'amlodipina può essere usata a dosaggi normali. I cambiamenti delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlati al grado di compromissione renale. L'amlodipina non è dializzabile.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sull'amlodipina

Inibitori del CYP3A4:

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori potenti o moderati del CYP3A4 (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi come eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può dare origine ad un notevole aumento dell'esposizione all'amlodipina, ed implicare un aumento del rischio di ipotensione. La traduzione clinica di queste variazioni della farmacocinetica (PK) potrebbe essere più accentuata nei pazienti anziani. Pertanto potrebbe essere necessario il monitoraggio clinico e la correzione della dose.

La claritromicina è un inibitore del CYP3A4. Esiste un aumentato rischio di ipotensione nei pazienti che ricevono claritromicina in associazione con amlodipina. È raccomandata un'attenta osservazione dei pazienti quando l'amlodipina è somministrata in concomitanza con la claritromicina.

Induttori del CYP3A4:

Non ci sono dati disponibili sull'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante di induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, iperico perforato) può causare una diminuzione della concentrazione

plasmatica dell'amlodipina. Si deve usare prudenza nell'utilizzo di amlodipina in combinazione con induttori del CYP3A4.

L'assunzione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata, poiché in alcuni pazienti potrebbe aumentare la biodisponibilità, causando un rafforzamento dell'effetto di abbassamento della pressione arteriosa.

Dantrolene (infusione): negli animali, dopo la somministrazione di verapamil e dantrolene per endovena, sono state osservate fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare in associazione ad iperkaliemia. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di calcio antagonisti come l'amlodipina a pazienti a rischio di contrarre ipertermia maligna e sottoposti a trattamento per ipertermia maligna.

Effetti dell'amlodipina su altri medicinali

L'effetto di abbassamento della pressione arteriosa dell'amlodipina si somma a quello di altri medicinali con proprietà antiipertensive.

Negli studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha influito sulla farmacocinetica dell'atorvastatina, della digossina o del warfarin..

Simvastatina: la somministrazione concomitante di dosi multiple da 10 mg di amlodipina con 80 mg di simvastatina ha provocato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina, rispetto al solo trattamento con simvastatina. Ridurre la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti trattati con amlodipina.

Tacrolimus: esiste un rischio di incremento dei livelli di tacrolimus nel sangue quando somministrato in concomitanza con amlodipina. Al fine di evitare che si manifesti un effetto tossico del tacrolimus, nei pazienti trattati con amlodipina e tacrolimus è necessario monitorare i livelli di quest'ultimo nel sangue ed, eventualmente, modificarne appropriatamente il dosaggio.

Ciclosporina: negli studi sulle interazioni tra amlodipina e ciclosporina condotti su volontari sani o altre popolazioni con eccezione dei pazienti che hanno subito un trapianto del rene, è stato osservato un incremento della concentrazione di ciclosporina (circa 0%-40%). Nei pazienti che hanno subito un trapianto di rene, i livelli di ciclosporina devono essere monitorati attentamente e, se necessario, la dose di ciclosporina deve essere ridotta.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

La sicurezza dell'amlodipina nelle donne in stato di gravidanza non è stata stabilita.

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3).

L'uso in gravidanza è raccomandato solamente se non c'è un'alternativa più sicura e quando la malattia stessa comporta un rischio maggiore per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se l'amlodipina venga escretata nel latte materno. Si deve decidere se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con l'amlodipina tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia con amlodipina per la madre.

Fertilità

In alcuni pazienti trattati con calcio antagonisti, sono stati riscontrati cambiamenti biochimici reversibili nella testa degli spermatozoi. Non ci sono dati clinici sufficienti sui potenziali effetti dell'amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riscontrati effetti indesiderati sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'amlodipina può avere una minima o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Se i pazienti che fanno uso di amlodipina soffrono di capogiri, mal di testa, stanchezza o nausea, la loro capacità di reazione può essere compromessa. Si consiglia particolare cautela soprattutto nella fase iniziale del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati nel corso del trattamento sono sonnolenza, capogiri, cefalea, palpitazioni, vampate, dolore addominale, nausea, gonfiore alle caviglie, edema ed affaticamento.

Lista delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e segnalati durante il trattamento con amlodipina, con le seguenti frequenze: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); molto rari ($\leq 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

In ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Disturbi del sistema emolinfopoietico	Molto rari	Leucocitopenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Molto rari	Reazioni allergiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto rari	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comuni	Insonnia, modificazioni dell'umore (compresa ansia), depressione
	Rari	Confusione
Patologie del sistema nervoso	Comuni	Sonnolenza, capogiri, mal di testa (specialmente all'inizio del trattamento)

	Non comuni	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia
	Molto rari	Ipertonia, neuropatia periferica
	Non noti	Disturbi extrapiramidali
Patologie dell'occhio	Comuni	Disturbi visivi (inclusa diplopia)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comuni	Tinnito
Patologie cardiache	Comuni	Palpitazioni
	Non comuni	Aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
	Molto rari	Infarto del miocardio
Patologie vascolari	Comuni	Vampate
	Non comuni	Ipotensione
	Molto rari	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comuni	Dispnea
	Non comuni	Tosse, rinite
Patologie gastrointestinali	Comuni	Dolore addominale, nausea, dispepsia, modificazione delle abitudini intestinali (incluse diarrea e costipazione)
	Non comuni	Vomito, secchezza della bocca
	Molto rari	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale
Patologie epatobiliari	Molto rari	Epatite, ittero, incremento degli enzimi epatici*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comuni	Alopecia, porpora, decolorazione della pelle, iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, esantema, orticaria
	Molto rari	Angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comuni	Gonfiore alle caviglie, crampi muscolari
	Non comuni	Artralgia, mialgia, dolore alla schiena
Patologie renali ed urinarie	Non comuni	Disturbi della minzione, minzione notturna, incremento della frequenza delle minzioni
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comuni	Impotenza, ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comuni	Edema
	Comuni	Affaticamento, astenia
	Non comuni	Dolore toracico, dolore, malessere
Esami diagnostici	Non comuni	Aumento di peso, diminuzione di peso

* per lo più coerente con la colestasi

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio intenzionale nell'uomo è limitata.

Sintomi

I dati disponibili suggeriscono che un marcato sovradosaggio possa portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed eventualmente a tachicardia riflessa. È stata segnalata una marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica, che può arrivare fino a, e comprendere, shock con esito fatale.

Trattamento

L'ipotensione clinicamente significativa dovuta al sovradosaggio di amlodipina richiede un supporto cardiovascolare attivo, incluso frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento delle estremità e attenzione al volume dei fluidi circolanti e all'eliminazione dell'urina.

Un vasocostrittore può essere d'aiuto per ristabilire il tono vascolare e la pressione arteriosa, fatto salvo che non vi siano controindicazioni al suo impiego. Il gluconato di calcio per via endovenosa può essere utile per contrastare gli effetti dell'inibizione dei canali del calcio.

In alcuni casi può essere utile la lavanda gastrica. In volontari sani l'uso di carbone attivo fino a 2 ore dopo la somministrazione di amlodipina 10 mg ha dimostrato di ridurre il tasso di assorbimento dell'amlodipina.

Siccome l'amlodipina è altamente legata alle proteine, è improbabile che la dialisi porti beneficio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: calcio antagonisti, calcio antagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare.
Codice ATC: C08CA01

L'amlodipina è un inibitore del flusso degli ioni calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti dei canali lenti o antagonisti degli ioni calcio) ed inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio nella muscolatura cardiaca e in quella liscia vascolare.

Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'amlodipina è dovuto all'effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare.

Il preciso meccanismo mediante il quale l'amlodipina allevia l'angina non è stato del tutto stabilito, ma l'amlodipina riesce a ridurre il carico ischemico totale con le due seguenti azioni:

1. l'amlodipina determina dilatazione arteriolare periferica riducendo così la resistenza periferica totale (post-carico) contro cui il cuore pompa. Dal momento che la frequenza cardiaca resta stabile, lo scaricamento del cuore riduce il consumo di energia miocardica e la richiesta di ossigeno.
2. probabilmente il meccanismo di azione dell'amlodipina comprende anche la dilatazione delle arterie coronarie principali e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normali sia in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto dell'ossigeno a livello del miocardio in pazienti con spasmo coronarico (angina di Prinzmetal o variante).

Nei pazienti ipertesi, una singola dose giornaliera comporta riduzioni clinicamente significative della pressione arteriosa sia in posizione supina sia in posizione eretta, nell'intervallo di 24 ore. A causa della sua rapida insorgenza d'azione, la somministrazione di amlodipina non ha come effetto l'ipotensione acuta.

Nei pazienti con angina, una singola somministrazione giornaliera di amlodipina aumenta il tempo totale di esercizio, il tempo di insorgenza dell'angina ed il tempo di comparsa di una depressione del segmento S-T pari a 1 mm e riduce sia la frequenza degli attacchi anginosi sia il consumo di compresse a base di nitroglicerina.

L'amlodipina non è stata associata a nessun effetto indesiderato metabolico e ad alcun cambiamento dei lipidi plasmatici ed è idoneo per pazienti con asma, diabete e gotta.

Usa nei pazienti con patologia coronarica (CAD)

L'efficacia dell'amlodipina nella prevenzione di eventi clinici in pazienti affetti da patologia coronarica (CAD) è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, indipendente e controllato con placebo su 1997 pazienti: *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (CAMELOT). Di questi pazienti, 663 sono stati trattati con amlodipina 5-10 mg, 673 con enalapril 10-20 mg e 655 con placebo, in aggiunta alle terapie standard a base di statine, beta-bloccanti, diuretici ed acido acetilsalicilico, per 2 anni. I principali risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 1. I risultati indicano che, nei pazienti affetti da CAD, il trattamento con amlodipina è associato ad un minor numero di ricoveri per angina e di procedure di rivascolarizzazione.

Tabella 1 Incidenza degli esiti clinici significativi per CAMELOT

Esiti	Tassi di eventi cardiovascolari, n. (%)			Amlopidina vs placebo	
	Amlopidina	Placebo	Enalapril	Rapporto di rischio (IC 95%)	Valore P
<u>Endpoint primario</u>					
Eventi cardiovascolari avversi	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Singoli componenti</u>					
Rivascolarizzazione coronarica	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Ricovero per angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IM non fatale	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Ictus o AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Morte cardiovascolare	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Ricovero per ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Rianimazione dopo arresto cardiaco	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Vasculopatia periferica di nuova insorgenza	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24
Abbreviazioni: ICC, insufficienza cardiaca congestizia; IC, intervallo di confidenza; IM, infarto miocardico; AIT, attacco ischemico transitorio.					

Pazienti con insufficienza cardiaca

Studi emodinamici e studi clinici controllati basati su prove d'esercizio fisico effettuati su pazienti affetti da insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV hanno dimostrato che l'amlopidina non determina alcun deterioramento clinico, in base a quanto rilevato in seguito alla valutazione della tolleranza allo sforzo, della frazione di eiezione del ventricolo sinistro e della sintomatologia clinica.

Uno studio controllato con placebo (PRAISE) volto a valutare pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV trattati con digossina, diuretici e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) ha mostrato che l'amlopidina non ha causato alcun aumento del rischio di mortalità o del rischio combinato di mortalità e morbilità con insufficienza cardiaca.

Uno studio di follow-up a lungo termine controllato con placebo (PRAISE 2) condotto su pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III e IV senza sintomi clinici, né referti oggettivi che suggeriscono una malattia ischemica di base, in trattamento con dosi stabili di ACE-inibitori, digitalici e diuretici, ha dimostrato che l'amlopidina non influisce sulla mortalità totale cardiovascolare. Nella medesima popolazione l'amlopidina è stata associata ad un aumento delle segnalazioni di edema polmonare.

Studio sul trattamento per la prevenzione dell'attacco cardiaco (ALLHAT)

È stato eseguito uno studio randomizzato in doppio cieco sulla morbilità-mortalità denominato *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) per mettere a confronto le più nuove terapie farmacologiche: amlodipina 2,5-10 mg/giorno (calcio antagonista) o lisinopril 10-40 mg/giorno (ACE inibitore) come terapie di prima linea rispetto ai diuretici tiazidici, clortalidone 12,5-25 mg/giorno per trattare l'ipertensione da lieve a moderata.

Sono stati randomizzati e seguiti per un periodo medio di 4,9 anni un totale di 33.357 pazienti ipertesi dai 55 anni in su. I pazienti avevano almeno un ulteriore fattore di rischio di malattia cardiaca coronarica, inclusi: precedente infarto miocardico o ictus (> 6 mesi prima dell'arruolamento per lo studio) o prove di un'altra patologia cardiovascolare aterosclerotica (complessivamente il 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), colesterolo HDL < 35 mg/dl (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata con un elettrocardiogramma o un'ecocardiografia (20,9%), attuale consumo di sigarette (21,9%).

L'endpoint primario era una combinazione di malattia cardiaca coronarica fatale e infarto miocardico non fatale. Non sono state riscontrate differenze significative nell'endpoint primario tra la terapia a base dell'amlodipina e quella a base di clortalidone: RR 0,98, 95% IC (0,90-1,07) $p = 0,65$. Tra gli endpoint secondari, l'incidenza dell'insufficienza cardiaca (componente di un endpoint cardiovascolare combinato composito) era notevolmente maggiore nel gruppo trattato con amlodipina rispetto a quello trattato con clortalidone (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] $p < 0,001$). Tuttavia non sono state riscontrate differenze significative nella mortalità generale tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone. RR 0,96, 95% IC (0,89-1,02) $p = 0,20$.

Usa nei bambini (al di sopra dei 6 anni)

In uno studio che ha coinvolto 268 bambini di età compresa tra i 6 e i 17 anni con ipertensione secondaria predominante, il confronto di una dose da 2,5 mg e una da 5 mg di amlodipina con placebo, ha mostrato che entrambe le dosi riducono la pressione sanguigna sistolica in maniera notevolmente superiore rispetto al placebo. La differenza tra le due dosi non si è rivelata statisticamente significativa.

Gli effetti a lungo termine dell'amlodipina su crescita, pubertà e sviluppo generale non sono stati studiati. Inoltre l'efficacia a lungo termine della terapia con amlodipina nell'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in età adulta non è stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di somministrazione per via orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina è ben assorbita con il picco di concentrazione ematica tra le 6 e le 12 ore dopo l'assunzione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 e l'80%. La biodisponibilità dell'amlodipina non è influenzata dall'assunzione di cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione equivale a circa 21 l/kg. Studi *in vitro* hanno dimostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina in circolo è legata alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione/eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica terminale è di circa 35-50 ore ed è coerente con l'assunzione di un'unica dose giornaliera. L'amlodipina è ampiamente metabolizzata dal fegato in metaboliti inattivi, con il 10% della sostanza originale ed il 60% dei metaboliti escreti nelle urine.

Popolazione pediatrica

Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato condotto su 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (con 34 pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni) che hanno ricevuto una dose di amlodipina compresa tra 1,25 e 20 mg, somministrati una volta o due volte al giorno. Nei bambini tra i 6 e i 12 anni e negli adolescenti tra i 13 e i 17 anni di età, la tipica clearance orale (CL/F) è stata rispettivamente 22,5 e 27,4 l/h nei maschi e 16,4 e 21,3 l/h nelle femmine. È stata osservata tra gli individui una grande variabilità nell'esposizione. I dati riportati nei bambini di età inferiore ai 6 anni sono limitati.

Anziani

Le concentrazioni di picco plasmatico vengono raggiunte nello stesso lasso di tempo nei pazienti anziani come in quelli più giovani.

Nei pazienti anziani la clearance dell'amlodipina tende a diminuire, con conseguente aumento dell'area sotto la curva (AUC) e dell'emivita di eliminazione. L'aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia erano attesi per l'età dei pazienti in studio.

Pazienti con compromissione epatica

Sono disponibili dati clinici molto limitati riguardo la somministrazione di amlodipina a pazienti con compromissione epatica. I pazienti affetti da insufficienza epatica manifestano una diminuzione della clearance dell'amlodipina che comporta un'emivita più lunga e un aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione condotti su ratti e topi hanno mostrato ritardo della data del parto, prolungamento della durata del travaglio e riduzione della sopravvivenza dei cuccioli, con dosaggi di circa 50 volte maggiori rispetto alla massima dose raccomandata per gli uomini in base ai mg/kg).

Compromissione della fertilità

Non sono stati rilevati effetti sulla fertilità di ratti trattati con amlodipina (maschi per 64 giorni e femmine 14 giorni prima dell'accoppiamento) con dosi fino a 10 mg/kg/giorno (8 volte* la massima dose raccomandata per gli uomini pari a 10 mg su una base mg/m²). In un ulteriore studio condotto sui ratti nel quale i maschi sono stati trattati con amlodipina besilato per 30 giorni con una dose simile a quella umana in base ai mg/kg, sono stati riscontrati una diminuzione dell'ormone follicolo-stimolante e del testosterone nel plasma, così

come una diminuzione della densità spermatica e del numero degli spermatozoi maturi e delle cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, mutagenesi

I ratti e i topi trattati con amlodipina nella dieta per due anni, in concentrazioni calcolate per dare livelli di dosaggio quotidiano di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/giorno non hanno mostrato prove di carcinogenicità. La dose più elevata somministrata (per i topi simile e per i ratti doppia* rispetto alla dose clinica massima raccomandata di 10 mg su una base mg/m²) era vicina alla massima dose tollerata per i topi ma non per i ratti.

Gli studi di mutagenicità non hanno rivelato effetti indesiderati del farmaco a livello genetico o cromosomico.

*Sulla base di un peso del paziente di 50 kg

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Calcio idrogeno fosfato anidro
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Blister: tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Contenitore per compresse: conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (Al/PVC):

Confezioni: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100 e 120 compresse

Blister (Al/OPA/Al/PVC):

Confezioni: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100 e 120 compresse

Contenitore per compresse e tappi a vite in HDPE (a prova di manomissione)

Confezioni: 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200 e 250 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A., Viale Amelia 70, 00181 Roma

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

5 mg compresse 10 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096018
5 mg compresse 14 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096020
5 mg compresse 20 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096032
5 mg compresse 28 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096044
5 mg compresse 30 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096057
5 mg compresse 50 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096069
5 mg compresse 50X1 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096071
5 mg compresse 60 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096083
5 mg compresse 100 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096095
5 mg compresse 120 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096107
5 mg compresse 10 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096119
5 mg compresse 14 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096121
5 mg compresse 20 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096133
5 mg compresse 28 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096145
5 mg compresse 30 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096158
5 mg compresse 50 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096160
5 mg compresse 50X1 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096172
5 mg compresse 60 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096184
5 mg compresse 100 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096196
5 mg compresse 120 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096208
5 mg compresse 20 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038096210
5 mg compresse 30 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038096222
5 mg compresse 50 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038096234
5 mg compresse 60 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038096246
5 mg compresse 100 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038096259
5 mg compresse 120 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038096261
5 mg compresse 200 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038096273
5 mg compresse 250 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038096285
10 mg compresse 10 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096297
10 mg compresse 14 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096309
10 mg compresse 20 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096311
10 mg compresse 28 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096323
10 mg compresse 30 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096335
10 mg compresse 50 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096347
10 mg compresse 50X1 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096350
10 mg compresse 60 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096362
10 mg compresse 100 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096374
10 mg compresse 120 compresse in blister AL/PVC AIC n. 038096386
10 mg compresse 10 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096398

10 mg compresse 14 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096400
10 mg compresse 20 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096412
10 mg compresse 28 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096424
10 mg compresse 30 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096436
10 mg compresse 50 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096448
10 mg compresse 50X1 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096451
10 mg compresse 60 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096463
10 mg compresse 100 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096475
10 mg compresse 120 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC AIC n. 038096487
10 mg compresse 20 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038096499
10 mg compresse 30 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038096501
10 mg compresse 50 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038096513
10 mg compresse 60 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038096525
10 mg compresse 100 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038096537
10 mg compresse 120 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038096549
10 mg compresse 200 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038096552
10 mg compresse 250 compresse in contenitore HDPE AIC n. 038096564

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18/12/2007
Data dell'ultimo rinnovo AIC: 20/09/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO