

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina Hexal AG 5 mg compresse
Amlodipina Hexal AG 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

Una compressa contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Amlodipina Hexal AG 5 mg compresse

Compresse bianche o bianco-avorio, oblunghe, con i bordi smussati, con una linea di frattura su un lato e contrassegnate con "5" sul lato opposto.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Amlodipina Hexal AG 10 mg compresse

Compresse bianche o bianco-avorio, oblunghe, con i bordi smussati, con una linea di frattura su un lato e contrassegnate con "10" sul lato opposto.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iperensione

Angina pectoris cronica stabile

Angina conseguente a vasospasmo (angina di Prinzmetal)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Sia per l'ipertensione che per l'angina, la dose iniziale consigliata è di 5 mg di Amlodipina Hexal AG una volta al di. Questa dose può essere portata alla dose massima di 10 mg a seconda della risposta individuale del paziente.

Nei pazienti ipertesi, Amlodipina Hexal AG è stato usato in associazione con diuretici tiazidici, alfa-bloccanti, beta-bloccanti o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Nei pazienti con angina, Amlodipina Hexal AG può essere usato in monoterapia o in associazione con altri farmaci antianginosi, nei casi di angina refrattaria al trattamento con nitrati e/o con beta-bloccanti a dosaggi adeguati.

Non sono richiesti adattamenti del dosaggio di Amlodipina Hexal AG in caso di somministrazione concomitante di diuretici tiazidici, beta-bloccanti o inibitori dell'enzima di conversione.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti affetti da ipertensione di età compresa tra i 6 e i 17 anni

La dose orale antiipertensiva raccomandata nei pazienti pediatrici dai 6 ai 17 anni di età è di 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera come dose iniziale, aumentabile a 5 mg in monosomministrazione giornaliera se non vengono raggiunti i valori pressori raccomandati dopo 4 settimane. Nei pazienti pediatrici non sono state studiate dosi superiori ai 5 mg/die (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Bambini di età inferiore ai 6 anni

Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Amlodipina Hexal AG usato a dosaggi analoghi in pazienti anziani e giovani è ugualmente ben tollerato. Nei pazienti anziani si raccomandano i dosaggi normalmente utilizzati, ma l'aumento di dosaggio va considerato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Il grado di compromissione renale non è correlato a variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina, quindi il farmaco può essere usato ai dosaggi normali in questa categoria di pazienti. Amlodipina non è dializzabile.

Compromissione epatica

Non sono stati stabiliti dosaggi specifici per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata; pertanto la scelta del dosaggio deve essere effettuata con cautela e si deve partire dal dosaggio più basso (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La farmacocinetica di amlodipina non è stata studiata nella compromissione epatica grave. Nei pazienti con compromissione epatica grave, il trattamento con amlodipina deve essere iniziato con il dosaggio più basso, seguito da un graduale aggiustamento del dosaggio.

Modo di somministrazione

Compresse per somministrazione orale.

4.3 Controindicazioni

Amlodipina è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità ai derivati delle diidropiridine, ad amlodipina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- ipotensione grave.
- shock (incluso shock cardiogeno)
- ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro (es. stenosi aortica di grado elevato)
- insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica dopo infarto acuto del miocardio

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina durante crisi ipertensive non sono state valutate.

Insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio clinico a lungo termine, controllato con placebo, in pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe III e IV NYHA) amlodipina è stata associata a un maggior numero di casi di edema polmonare rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). I bloccanti dei canali del calcio, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poiché possono far aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Compromissione epatica

L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi. Amlodipina dovrebbe quindi essere inizialmente assunta al dosaggio più basso ed usata con cautela sia all'inizio del trattamento che all'aumentare del dosaggio. Nei pazienti con compromissione epatica grave può essere richiesto un graduale aggiustamento del dosaggio e un attento monitoraggio.

Anziani

Nei pazienti anziani l'aumento del dosaggio deve essere considerato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione renale

Amlodipina può essere usata a dosaggi normali in tali pazienti. Il grado di compromissione renale non è correlato a variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina non è dializzabile.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su amlodipina

Inibitori del CYP3A4:

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento del dosaggio.

La claritromicina è un inibitore del CYP3A4. Sussiste un aumento del rischio di ipotensione nei pazienti che ricevono claritromicina con amlodipina. Si raccomanda di tenere i pazienti sotto stretta osservazione quando l'amlodipina viene co-somministrata con claritromicina.

Induttori del CYP3A4:

Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, *Hypericum perforatum*) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4.

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché in alcuni pazienti la biodisponibilità di amlodipina potrebbe aumentare e potenziare conseguentemente l'effetto antipertensivo di amlodipina.

Dantrolene (infusione): negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a ipercalcemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Effetti di amlodipina su altri medicinali

Gli effetti di amlodipina sulla diminuzione della pressione arteriosa si sommano agli effetti della diminuzione della pressione esercitata da altri agenti anti-ipertensivi.

In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha alterato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporine.

Simvastatina: la co-somministrazione di dosi ripetute di 10 mg di amlodipina con simvastatina 80 mg ha determinato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto a simvastatina da sola. Limitare la dose di simvastatina in pazienti in terapia con amlodipina a 20 mg al giorno.

Sussiste un rischio di aumento dei livelli di tacrolimus nel sangue quando co-somministrato con amlodipina. Al fine di evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede monitoraggio dei livelli di tacrolimus nel sangue e un aggiustamento della dose di tacrolimus quando appropriato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di amlodipina durante la gravidanza non è stata stabilita.

Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti di tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3).

L'uso in gravidanza è raccomandato solo se non esiste un'alternativa più sicura e quando il disturbo comporta rischi importanti per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se amlodipina venga escreta nel latte materno. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con amlodipina deve essere considerata tenendo presente i benefici dell'allattamento per il neonato e i benefici della terapia con amlodipina per la madre.

Fertilità

In pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati segnalati effetti indesiderati sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

Amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina soffrono di capogiri, cefalea, affaticamento o nausea, la loro capacità di reazione può essere compromessa. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente durante il trattamento con amlodipina sono state sonnolenza, capogiri, cefalea, palpitazioni, vampate di calore, dolore addominale, nausea, gonfiore alle caviglie, edema e affaticabilità.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate e riportate durante il trattamento con amlodipina con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non noto (la frequenza non può essere determinata sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classe sistemica organica	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucocitopenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazioni allergiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia, cambiamenti d'umore (inclusa ansia), depressione
	Raro	Confusione

Patologie del sistema nervoso	Comune	Sonnolenza, capogiri, cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)
	Non comune	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia
	Molto raro	Ipertonia, neuropatia periferica
	Non noto	Disturbo extrapiramidale
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi della vista (inclusa diplopia)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Molto raro	Infarto del miocardio, aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
Patologie vascolari	Comune	Vampate di calore
	Non comune	Ipotensione
	Molto raro	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea, rinite
	Molto raro	Tosse
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, nausea
	Non comune	Vomito, dispepsia, alterazioni dell'alvo (inclusa diarrea e costipazione), secchezza delle fauci
	Molto raro	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale
Patologie epatobiliari	Molto raro	Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Alopecia, porpora, discromia cutanea, iperidrosi, prurito, rash, esantema
	Molto raro	Angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Gonfiore alle caviglie
	Non comune	Artralgia, mialgia, crampi muscolari, mal di schiena
Patologie renali e urinarie	Non comune	Disturbi della minzione, nicturia, aumento della frequenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Impotenza, ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Edema, affaticabilità
	Non comune	Dolori al petto, astenia, dolorabilità, malessere
Esami diagnostici	Non comune	Incremento ponderale, decremento ponderale

* nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

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

Nell'uomo l'esperienza di sovradosaggio volontario dell'amlodipina è limitata.

Sintomi

I dati disponibili suggeriscono che un marcato sovradosaggio può causare eccessiva vasodilatazione periferica ed eventualmente 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 con amlodipina richiede un attivo sostegno cardiovascolare, compreso il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'innalzamento delle estremità e il controllo dei fluidi circolanti e della diuresi.

Un vasocostrittore può essere utile a ristabilire il tono vascolare e la pressione arteriosa, a condizione che non vi siano controindicazioni al suo utilizzo. Il gluconato di calcio per via endovenosa può essere utile nel contrastare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

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

Poiché amlodipina si lega fortemente alle proteine, è improbabile che la dialisi sia di alcun beneficio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: bloccanti dei canali del calcio, bloccanti selettivi dei canali del calcio con prevalente effetto vascolare.

Codice ATC: C08CA01.

Amlodipina è un inibitore dell'afflusso degli ioni di calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti attivi sui canali lenti o antagonisti degli ioni) ed inibisce il flusso degli ioni attraverso la membrana dei miocardiociti e delle cellule muscolari lisce vascolari.

L'azione antipertensiva di amlodipina è dovuta al diretto rilassamento della muscolatura liscia vascolare.

L'esatto meccanismo di azione che determina l'effetto antianginoso di amlodipina non è ancora del tutto noto, ma amlodipina riduce il carico totale ischemico in base alle seguenti due azioni:

- 1) Amlodipina dilata le arteriole periferiche riducendo così le resistenze periferiche totali (postcarico) nei confronti delle quali il cuore lavora. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione di lavoro cardiaco si traduce in una diminuzione della richiesta di ossigeno e del consumo di energia da parte del miocardio.
- 2) Il meccanismo di azione di amlodipina probabilmente determina anche la dilatazione delle principali arterie coronarie e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normalmente irrorate che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio in pazienti con spasmo coronarico (angina di Prinzmetal o variante).

Nei pazienti ipertesi una dose singola giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa, sia in clinostatismo che in ortostatismo, ancora evidente a 24 ore di distanza dalla somministrazione. A causa della graduale insorgenza dell'effetto di amlodipina, l'ipotensione acuta non rappresenta un evento legato alla somministrazione del farmaco.

Nei pazienti con angina, una singola somministrazione giornaliera di amlodipina aumenta il tempo di esercizio totale, il tempo di insorgenza di un attacco anginoso, il tempo di comparsa del sottoslivellamento di 1 mm del segmento S-T, e diminuisce la frequenza degli attacchi anginosi ed il consumo di nitroglicerina.

Il trattamento con amlodipina non si associa ad alcun effetto metabolico indesiderato o ad alterazioni del profilo dei lipidi plasmatici; amlodipina è idonea per l'impiego in pazienti affetti da malattie concomitanti come asma, diabete e gotta.

Uso in pazienti affetti da coronaropatia (CAD)

È stata valutata l'efficacia di amlodipina nella prevenzione di eventi clinici in pazienti affetti da coronaropatia (CAD) in uno studio clinico indipendente, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 1997 pazienti: lo studio CAMELOT (*Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* – Confronto tra amlodipina ed enalapril nel ridurre gli eventi trombotici). Di questi pazienti, 663 sono stati trattati con amlodipina 5-10 mg, 673 pazienti sono stati trattati con enalapril 10-20 mg e 655 pazienti sono stati trattati con placebo, in aggiunta al trattamento standard con statine, beta-bloccanti, diuretici e acido acetilsalicilico, per 2 anni. I principali risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 1. Questi risultati indicano che il trattamento con amlodipina è stato associato ad un numero inferiore di ospedalizzazioni per angina e procedure di rivascularizzazione in pazienti affetti da coronaropatia.

Tabella 1. Incidenza degli out come clinici significativi dello studio CAMELOT

Esiti	Tasso di eventi cardiovascolari, n (%)			Amlodipina vs. Placebo	
	Amlodipina	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (IC95%)	Valore di P
<u>Endpoint primari</u>					
Eventi cardiovascolari indesiderati	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Singole componenti</u>					
Rivascularizzazione coronarica	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Ospedalizzazione 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 TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15

Decesso per cause cardiovascolari	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia (ICC)	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Arresto cardiaco resuscitato	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Arteriopatia 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 del miocardio; TIA, attacco ischemico transitorio

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

Studi emodinamici e studi clinici controllati sulla tolleranza all'esercizio in pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA II-IV hanno dimostrato che Amlodipina Hexal AG non aggrava le loro condizioni cliniche per quanto riguarda la tolleranza all'esercizio, la frazione di eiezione ventricolare sinistra e la sintomatologia clinica.

Uno studio clinico controllato con placebo (PRAISE), disegnato per valutare pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV in trattamento con digossina, diuretici ed ACE inibitori ha mostrato che Amlodipina Hexal AG non aumenta il rischio di mortalità o il rischio di mortalità e morbilità, considerati congiuntamente, in pazienti con scompenso cardiaco.

In uno studio di follow-up a lungo termine, controllato vs placebo, (PRAISE-2) condotto in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV NYHA, in trattamento con Amlodipina Hexal AG, senza sintomi clinici o riscontri obiettivi che suggerissero la presenza di malattia ischemica, in terapia con dosi fisse di ACE-inibitori, digitale e diuretici, l'impiego di Amlodipina Hexal AG non ha avuto effetti sulla mortalità totale cardiovascolare. Nella stessa popolazione, Amlodipina Hexal AG è stato associato ad un aumento di casi di edema polmonare.

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

Uno studio clinico di morbilità-mortalità randomizzato in doppio cieco denominato ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) è stato condotto per mettere a confronto le due più recenti terapie farmacologiche: amlodipina 2,5-10 mg/die (bloccante dei canali del calcio) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea rispetto al trattamento con il diuretico tiazidico clortalidone 12,5-25 mg/die, nell'ipertensione da lieve a moderata.

In totale sono stati randomizzati 33.357 pazienti ipertesi di età > 55 anni che sono stati seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno un fattore di rischio aggiuntivo di scompenso cardiaco, inclusi: pregresso infarto del miocardio o ictus (> 6 mesi prima dell'arruolamento) o altra malattia cardiovascolare aterosclerotica documentata (complessivamente 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), C-HDL < 35 mg/dl (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), attualmente fumatore (21,9%).

L'*endpoint* primario consisteva in una combinazione di cardiopatia coronarica fatale o infarto del miocardio non fatale. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'*endpoint* primario tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone: RR 0,98, IC 95% (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli *endpoint* secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (una delle componenti dell'*endpoint* cardiovascolare composito) è stata significativamente più elevata nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo clortalidone (10,2% vs 7,7%, RR: 1,38, IC 95% [1,25-1,52] p<0,001). Tuttavia, non è stata osservata alcuna differenza nella mortalità per tutte le cause tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone. RR: 0,96 IC 95% [0,89-1,02] p=0,20.

Uso pediatrico (bambini > 6 anni di età)

In uno studio su 268 bambini di età compresa tra i 6 e i 17 anni principalmente affetti da ipertensione secondaria, in cui sono stati confrontati amlodipina 2,5 mg e 5,0 mg con placebo, è stato dimostrato che

entrambe le dosi di farmaco riducono la pressione arteriosa sistolica in misura significativamente maggiore rispetto al placebo. La differenza tra i due dosaggi non è risultata statisticamente significativa. Non sono stati studiati gli effetti a lungo termine di amlodipina sulla crescita, la pubertà e lo sviluppo generale. Inoltre, non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine della terapia con amlodipina in età pediatrica nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in età adulta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo assunzione orale di dosi terapeutiche, amlodipina viene assorbita in modo graduale, con livelli di picco plasmatico entro le 6-12 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 e l'80%.

L'assunzione di cibo non altera la biodisponibilità di amlodipina.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* hanno dimostrato che amlodipina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 97,5%.

Biotrasformazione/eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica terminale è di circa 35-50 ore, il che giustifica la monosomministrazione giornaliera. Amlodipina viene ampiamente metabolizzata dal fegato in composti inattivi e il 10% viene eliminato con le urine come molecola base e il 60% in forma metabolizzata.

Popolazione pediatrica È stato condotto uno studio sulla farmacocinetica in una popolazione di 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (tra i quali 34 pazienti avevano età compresa tra i 6 e i 12 anni e 28 pazienti tra i 13 e i 17 anni) ai quali è stata somministrata amlodipina a un dosaggio compreso tra 1,25 e 20 mg, una o due volte al giorno. Nei bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni e negli adolescenti tra i 13 e i 17 anni di età, la *clearance* orale tipica (CL/F) è stata rispettivamente di 22,5 e 27,4 l/ora nei maschi e rispettivamente di 16,4 e 21,3 l/ora nelle femmine. È stata osservata un'ampia variabilità nell'esposizione tra gli individui. I dati relativi ai bambini al di sotto dei 6 anni sono limitati.

Anziani

Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina in pazienti anziani e in soggetti più giovani è simile. Nei pazienti anziani la *clearance* di amlodipina tende a diminuire causando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione del farmaco. Nei pazienti con scompenso cardiaco sono stati rilevati aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione sovrapponibili a quelli previsti per questa popolazione di pazienti presa in esame.

Compromissione epatica

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. I pazienti con insufficienza epatica hanno una minor clearance di amlodipina che risulta in una emivita più lunga e in un aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo*). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha

mostrato una diminuzione di testosterone e di ormoni follicolo-stimolanti nel plasma, così come diminuzioni di densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti collegati al medicinale né a livello genetico né cromosomico.

* Calcolata su un paziente del peso 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 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister: tenere il blister nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Contenitore per compresse: conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (AL-PVC):

Confezioni: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 100 e 120 compresse

Blister (Al/OPA/Al/PVC):

Confezioni: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 100 e 120 compresse

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HEXAL AG - Industriestrasse, 25 – 83607 Holzkirchen (Germania)

Rappresentante per l'Italia:

Sandoz SpA - Largo U. Boccioni, 1 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

5 mg compresse 10 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102012
5 mg compresse 14 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102024
5 mg compresse 20 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102036
5 mg compresse 28 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102048
5 mg compresse 30 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102051
5 mg compresse 50 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102063
5 mg compresse 50X1 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102075
5 mg compresse 60 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102087
5 mg compresse 100 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102099
5 mg compresse 120 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102101
5 mg compresse 10 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102113
5 mg compresse 14 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102125
5 mg compresse 20 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102137
5 mg compresse 28 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102149
5 mg compresse 30 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102152
5 mg compresse 50 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102164
5 mg compresse 50X1 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102176
5 mg compresse 60 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102188
5 mg compresse 100 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102190
5 mg compresse 120 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102202
5 mg compresse 20 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038102214
5 mg compresse 30 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038102226
5 mg compresse 50 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038102238
5 mg compresse 60 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038102240
5 mg compresse 100 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038102253
5 mg compresse 120 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038102265
5 mg compresse 200 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038102277
5 mg compresse 250 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038102289
10 mg compresse 10 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102291
10 mg compresse 14 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102303
10 mg compresse 20 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102315
10 mg compresse 28 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102327
10 mg compresse 30 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102339
10 mg compresse 50 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102341
10 mg compresse 50X1 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102354
10 mg compresse 60 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102366
10 mg compresse 100 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102378
10 mg compresse 120 compresse in blister AL/PVC - AIC n. 038102380
10 mg compresse 10 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102392
10 mg compresse 14 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102404
10 mg compresse 20 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102416
10 mg compresse 28 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102428
10 mg compresse 30 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102430
10 mg compresse 50 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102442
10 mg compresse 50X1 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102455
10 mg compresse 60 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102467
10 mg compresse 100 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102479
10 mg compresse 120 compresse in blister AL/OPA/AL/PVC - AIC n. 038102481

10 mg compresse 20 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038102493
10 mg compresse 30 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038102505
10 mg compresse 50 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038102517
10 mg compresse 60 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038102529
10 mg compresse 100 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038102531
10 mg compresse 120 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038102543
10 mg compresse 200 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038102556
10 mg compresse 250 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038102568

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 31 Dicembre 2007
Data dell'ultimo rinnovo: 26 Ottobre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO