

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina Mylan 5 mg compresse
Amlodipina Mylan 10 mg compresse

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 paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

5 mg compresse

Comprese bianche, rotonde, biconvesse, con impresso "5" su di un lato e con linea di incisione sull'altro.

10 mg compresse:

Comprese bianche, rotonde, biconvesse, con impresso "10" su di un lato e con linea di incisione sull'altro.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Ipertensione.
- Angina pectoris stabile cronica.
- Angina vasospastica (angina di Prinzmetal)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Sia per l'ipertensione sia per l'angina la dose iniziale usuale è di 5 mg di Amlodipina Mylan una volta al giorno che può essere aumentata fino ad un massimo di 10 mg a seconda della risposta individuale del paziente.

Nei pazienti ipertesi, l'amlodipina può essere usata in combinazione con diuretici tiazidici, alfa-bloccanti, beta-bloccanti o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Per l'angina, l'amlodipina può essere usata in monoterapia o in combinazione con altri prodotto medicinali antianginali in pazienti con angina refrattaria ai nitrati e/o a dosi adeguate di beta-bloccanti.

Nessun adeguamento della dose è richiesto in caso di somministrazione concomitante di diuretici tiazidici, beta-bloccanti o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

Popolazioni speciali

Anziani

L'amlodipina usata a dosaggi simili negli anziani o nei pazienti più giovani è tollerata ugualmente bene. Nell'anziano è raccomandata la posologia normale, ma aumenti del dosaggio devono avvenire con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Non sono ancora state stabilite raccomandazioni sul dosaggio in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, e pertanto la scelta del dosaggio deve essere cauta e partire dall'estremo inferiore dell'intervallo di dosaggio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La farmacocinetica dell'amlodipina non è stata studiata nei casi di compromissione epatica grave. Nei pazienti con compromissione epatica grave il trattamento con amlodipina deve iniziare con la dose più bassa ed essere dosato lentamente.

Pazienti con compromissione renale

Le modifiche nelle concentrazioni di amlodipina nel plasma non sono correlate con il grado di compromissione renale, quindi è raccomandato il dosaggio normale. L'amlodipina non è dializzabile.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti con ipertensione dai 6 ai 17 anni d'età

La dose orale antipertensiva raccomandata nei pazienti pediatrici dai 6 ai 17 anni è 2.5 mg una volta al giorno come dose iniziale, la quale può essere aumentata a 5 mg una volta al giorno nel caso in cui l'effetto sulla pressione sanguigna non sia stato raggiunto dopo 4 settimane. Dosi oltre i 5 mg al giorno non sono state studiate nei pazienti pediatrici (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Bambini sotto i 6 anni di età

Nessun dato è disponibile.

Metodo di somministrazione

Compresse per somministrazione orale.

4.3 Controindicazioni

L'amlodipina è controindicata nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati diidropiridinici, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1
- Grave ipotensione
- Shock (incluso shock cardiogeno)
- Occlusione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (ad es.: stenosi aortica di grado elevato)
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto acuto del miocardio

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La sicurezza e l'efficacia dell'amlodipina nelle crisi ipertensive non sono state ancora definite.

Pazienti con insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In studi placebo controllati a lungo termine condotti su pazienti con insufficienza cardiaca grave (NYHA di grado III e IV) è stata riportata un'incidenza di edema polmonare maggiore nel gruppo trattato con amlodipina che in quello trattato con placebo (vedere paragrafo 5.1).

I bloccanti dei canali del calcio, compresa l'amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, perché possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e mortalità.

Pazienti con compromissione epatica

L'emivita dell'amlodipina è prolungata ed i valori di AUC sono più alti in pazienti con funzionalità epatica compromessa; non sono state stabilite raccomandazioni circa il dosaggio. Pertanto, il trattamento con amlodipina deve partire dall'estremo inferiore dell'intervallo di dosaggio e deve essere usata cautela, sia con il trattamento iniziale sia al momento di aumentare la dose. Nei pazienti con compromissione epatica grave è richiesta una titolazione lenta del dosaggio ed un attento monitoraggio.

Pazienti anziani

Negli anziani l'aumento del dosaggio deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti con danno renale

L'amlodipina può essere utilizzata in questi pazienti alle dosi normali. Variazioni delle concentrazioni plasmatiche dell'amlodipina non sono correlate al grado di danno renale. L'amlodipina non è dializzabile.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

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 forti o moderati inibitori del CYP3A4 (inibitori della proteasi, azoli antifungini, macrolidi come eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) possono portare ad aumenti significativi nell'esposizione all'amlodipina risultante in un aumento del rischio di ipotensione. Le traslazioni cliniche di queste variazioni di PK possono essere pronunciate negli anziani. Possono essere richiesti monitoraggio clinico e aggiustamento della dose.

Induttori del CYP3A4

Al momento della somministrazione concomitante di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione sanguigna e deve essere valutato un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di farmaci concomitanti, in particolare con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, *Hypericum perforatum*).

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché la biodisponibilità può essere aumentata in alcuni pazienti risultando in aumentati effetti di abbassamento della pressione sanguigna.

Dantrolene (infusione)

Negli animali, sono stati osservati fibrillazioni ventricolari letali e collassi cardiovascolari in associazione con iperkaliemia dopo somministrazione di verapamil e dantrolene per endovena. A causa del rischio di iperkaliemia si raccomanda che la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come l'amlodipina sia evitata in pazienti suscettibili di ipertermia maligna e nella gestione dell'ipertermia maligna.

Effetti dell'amlodipina sugli altri medicinali

Gli effetti di abbassamento della pressione sanguigna dell'amlodipina si sommano agli effetti di abbassamento della pressione sanguigna causati da altri prodotti medicinali con proprietà antipertensive.

Tacrolimus

Esiste il rischio di aumento dei livelli ematici di tacrolimus in caso di somministrazione concomitante con amlodipina, ma il meccanismo farmacocinetico di questa interazione non è completamente chiaro. Per evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina a un paziente trattato con tacrolimus necessita di monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e di aggiustamento della dose di tacrolimus quando appropriato.

Obiettivo meccanicistico degli inibitori (mTOR) della rapamicina

Gli inibitori di mTOR come sirolimus, temsirolimus, e everolimus sono substrati del CYP3A. Amlodipina è un debole inibitore di CYP3A. Quando utilizzata in associazione con inibitori mTOR, Amlodipina può aumentare l'esposizione di tali inibitori.

Ciclosporina

Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacologica con ciclosporina e amlodipina in volontari sani o in altre popolazioni ad eccezione dei pazienti sottoposti a trapianto di rene, nei quali sono stati osservati incrementi variabili della concentrazione di valle (media 0% – 40%) di ciclosporina.

Occorre prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina nei pazienti sottoposti a trapianto di rene che assumono amlodipina e ridurre la dose di ciclosporina se necessario.

Simvastatina

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza sull'uso di amlodipina nelle donne in gravidanza non è stata ancora stabilita.

Negli studi su animali, è stata osservata tossicità riproduttiva agli alti dosaggi (vedere paragrafo 5.3).

L'uso dell'amlodipina in gravidanza è raccomandato solo nel caso in cui non ci siano alternative più sicure e nel caso in cui la malattia stessa rappresenti un rischio elevato sia per la madre che per il feto.

Allattamento

L'amlodipina viene escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3 - 7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto. La decisione se continuare o sospendere l'allattamento o se continuare o sospendere la terapia con amlodipina deve essere presa tenendo in considerazione i

benefici dell'allattamento al seno per il bambino e i benefici del trattamento con l'amlodipina per la madre.

Fertilità

Alterazioni biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi sono state riscontrate in alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio. I dati clinici sul potenziale effetto dell'amlodipina sulla fertilità sono insufficienti. In uno studio sui ratti, sono stati riscontrati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

L'amlodipina può avere un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In pazienti che, con l'assunzione di amlodipina, soffrono di vertigini, cefalea, affaticamento o nausea, la capacità di reagire può essere alterata. Si raccomanda cautela specialmente all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo della sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono sonnolenza, capogiri, mal di testa, palpitazioni, vampate, dolore addominale, nausea, gonfiore alle caviglie, edema e affaticamento.

Elenco tabulare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate e segnalate durante il trattamento con amlodipina con le seguenti frequenze:

Molto comuni ($\geq 1/10$); Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Rari ($\geq 1/10000$, $> 1/1000$); Molto rari ($< 1/10000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenze le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Effetti indesiderati
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	Depressione, cambiamenti d'umore (inclusa ansia), insonnia
	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 nota	Disturbi extrapiramidali [#]
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbi della vista (inclusa diplopia)
Patologie dell'orecchio e del	Non comune	Tinnito

labirinto		
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
	Molto raro	Infarto del miocardio
Patologie vascolari	Comune	Vampate
	Non comune	Ipotensione
	Molto raro	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea
	Non comune	Tosse, rinite
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, nausea, dispepsia, alterazioni delle abitudini intestinali (inclusa diarrea e costipazione)
	Non comune	Vomito, bocca secca
	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, orticaria
	Molto raro	Angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Gonfiore alle caviglie, crampi muscolari
	Non comune	Artralgia, mialgia, 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	Molto comune	Edema
	Comune	Affaticamento, astenia
	Non comune	Dolori al petto, dolorabilità, malessere
Esami diagnostici	Non comune	Incremento ponderale, decremento ponderale

* Per lo più corrispondente con colestasi.

Sono stati segnalati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

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

Sintomi

I dati disponibili suggeriscono che un grosso sovradosaggio può provocare un'eccessiva vasodilatazione periferica e una possibile tachicardia riflessa. E' stata segnalata un'ipotensione sistemica prolungata e marcata che include shock con esito fatale.

Trattamento

Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio di amlodipina richiede un supporto cardiovascolare attivo comprendente frequente monitoraggio della funzionalità cardiaca e respiratoria, elevazione delle estremità ed attenzione al volume dei fluidi circolanti e all'escrezione urinaria.

Un vasocostrittore può essere di aiuto nel ripristinare il tono vascolare e la pressione sanguigna, sempre che non vi siano controindicazioni al suo uso. Il calcio gluconato per via endovenosa può essere di aiuto nel contrastare gli effetti dei calcio-antagonisti.

La lavanda gastrica può essere utile in certi casi. In volontari sani l'uso di carbone vegetale fino a 2 ore dopo la somministrazione di 10 mg di amlodipina ha dimostrato di ridurre la velocità di assorbimento di amlodipina.

Dal momento che l'amlodipina è fortemente legata alle proteine, non ci si attende che la dialisi possa essere di aiuto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Bloccanti dei canali del calcio, bloccanti selettivi dei canali del calcio con effetti principalmente vascolari, derivati diidropiridinici.

Codice ATC: C08 CA01.

Meccanismo d'azione

L'amlodipina è inibitore del flusso degli ioni calcio del gruppo delle diidropiridine (bloccanti dei canali lenti o antagonisti dello ione calcio) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio nella muscolatura cardiaca e liscia vascolare.

Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto a un diretto effetto rilassante sulla muscolatura liscia vascolare. L'esatto meccanismo con cui l'amlodipina allevia l'angina pectoris non è stato completamente chiarito ma l'amlodipina riduce il carico ischemico totale tramite due azioni:

1. L'amlodipina dilata le arteriole periferiche e riduce così le resistenze periferiche totali (post-carico) contro le quali lavora il cuore. Dato che il cuore rimane stabile ciò riduce il consumo di energia del miocardio e la richiesta di ossigeno.

2. Il meccanismo di azione dell'amlodipina implica probabilmente la dilatazione delle principali arterie coronariche e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normali sia in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta la distribuzione di ossigeno al muscolo del miocardio nei pazienti con spasmi arterio coronali (angina di Prinzmetal o variabile).

Effetti farmacodinamici

In pazienti con ipertensione, una singola dose giornaliera fornisce riduzioni clinicamente significative della pressione sanguigna sia in posizione sia supina sia in piedi per un intervallo di 24 ore. A causa del lento inizio dell'azione, l'ipotensione acuta non è una caratteristica del trattamento con amlodipina.

In pazienti con angina, la somministrazione di amlodipina in singola dose giornaliera, aumenta il tempo totale di esercizio, il tempo di insorgenza dell'angina e il tempo di depressione di 1 mm dell'intervallo ST, e diminuisce sia la frequenza dell'attacco di angina sia il consumo di compresse di gliceril-trinitrato.

L'amlodipina non è stata associata ad alcun effetto metabolico avverso o a modifiche nei lipidi del sangue ed è idoneo all'uso nei pazienti con asma, diabete e gotta.

Efficacia clinica e sicurezza

Uso in pazienti con malattie arteriose coronariche (CAD)

L'efficacia dell'amlodipina nella prevenzione di eventi clinici in pazienti con malattie arteriose coronariche (CAD) è stata valutata in uno studio indipendente, multi-centro, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 1991 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 pazienti sono stati trattati con enalapril 10-20 mg, e 655 pazienti sono stati trattati con placebo, in aggiunta ad una cura standard di statine, beta-bloccanti, diuretici e aspirina, per 2 anni. I risultati chiave sull'efficacia sono presentati in Tabella 1. I risultati indicano che il trattamento con amlodipina era associato con meno ospedalizzazioni per angina e procedure di rivascolarizzazione in pazienti con CAD.

Risultati	Tasso di eventi cardiovascolari No. (%)			Amlopidina vs. Placebo	
	Amlopidina	Placebo	Enalapril	Rapporto di rischio (95% CI)	Valore di P
Endpoint primario					
Eventi cardiovascolari avversi	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Componenti individuali					
Rivascolarizzazione 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
MI 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
Morte cardiovascolare	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27

Ospedalizzazione per CHF	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
Nuova insorgenza di malattie vascolari periferiche	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abbreviazioni: CHF insufficienza cardiaca congestizia; CI, intervallo di confidenza; MI, infarto miocardico; TIA, attacco ischemico transitorio.

Uso nei pazienti con insufficienza cardiaca

In studi emodinamici ed in studi clinici basati su test di esercizio in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV, è stato dimostrato che l'amlodipina non causa alcun peggioramento clinico misurato in termini di tolleranza all'esercizio, frazione di eiezione ventricolare sinistra e sintomatologia clinica.

In uno studio placebo-controllato (PRAISE) disegnato allo scopo di valutare pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV trattati con digossina, diuretici ed ACE-inibitori, è stato dimostrato che l'amlodipina non causa un aumento del rischio di morte o del rischio combinato di mortalità e morbilità in pazienti con insufficienza cardiaca.

In uno studio di follow-up placebo-controllato a lungo termine (PRAISE-2) di amlodipina, condotto su pazienti affetti da insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV senza sintomi clinici o risultati oggettivi che suggeriscano una malattia ischemica latente, su dosi stabili di ACE inibitori, digitale e diuretici, l'amlodipina non ha effetto sulla mortalità totale cardiovascolare. In questa stessa popolazione l'amlodipina è stata associata ad un'aumentata incidenza di edema polmonare.

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

Uno studio randomizzato in doppio cieco di morbilità-mortalità chiamato Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) è stato eseguito per comparare terapie più recenti: amlodipina 2,5-10 mg/giorno (bloccante dei canali del calcio) o lisinopril 10-40 mg/giorno (ACE inibitore) come terapie di prima linea rispetto a quella del diuretico tiazidico, clortalidone 12,5-25 mg/giorno nell'ipertensione da media a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore ai 55 anni sono stati randomizzati e seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti hanno avuto almeno un fattore di rischio CHD addizionale, inclusi: precedenti infarti del miocardio o ictus (> 6 mesi prima dell'arruolamento) o documentazione di altro CVD arteriosclerotico (51,5% complessivo), diabete di tipo 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata da elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), fumo abituale di sigarette (21,9%).

L'endpoint primario era composto di CHD fatali o infarti del miocardio non fatali. Non c'era differenza significativa nell'endpoint primario tra la terapia basata sull'amlodipina e la terapia basata sul clortalidone: RR 0,98 95% CI (0,91-1,07) p=0,65. Tra gli endpoints secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint cardiovascolare composto combinato) era significativamente maggiore nel gruppo dell'amlodipina rispetto al gruppo del clortalidone (10,2% vs. 7,7%, RR 0,96, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Comunque non c'era differenza significativa nella mortalità generale tra la terapia basata sull'amlodipina e la terapia basata sul clortalidone: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Uso nei bambini (di 6 anni di età e più grandi)

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 di una dose da 5.0 mg di amlodipina con il placebo, ha mostrato che entrambe le dosi riducono la pressione sanguigna sistolica in misura più significativa rispetto al placebo. La differenza tra le due dosi non è stata statisticamente significativa.

Gli effetti a lungo termine dell'amlodipina sulla crescita, la pubertà e lo sviluppo generale non sono stati studiati. L'efficacia a lungo termine dell'amlodipina sulla terapia nell'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità nella fase adulta non è stata ancora stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina viene bene assorbita con un picco nei livelli nel sangue tra 6 e 12 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 e l'80 %.

La biodisponibilità dell'amlodipina non è influenzata dall'assunzione di cibi.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è approssimativamente 20 l/kg. Studi *in vitro* hanno dimostrato che approssimativamente il 97,5% dell'amlodipina circolante è legata alle proteine del sangue.

Biotrasformazione

L'amlodipina viene metabolizzata principalmente dal fegato in metaboliti inattivi con il 10% del composto precursore e il 60% di metaboliti escreti tramite le urine.

Eliminazione

L'emivita plasmatica di eliminazione terminale è di circa 35-50 ore ed è consistente con una dose una volta al giorno.

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%.

Popolazione anziana

Il tempo per raggiungere le concentrazioni plasmatiche massime di amlodipina è lo stesso negli anziani e nei pazienti più giovani. La clearance dell'amlodipina può essere ridotta nei pazienti anziani, così che l'area sotto la curva (AUC) e l'emivita di eliminazione terminale risultano aumentate. Aumenti nell'AUC e nell'emivita di eliminazione terminale nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sono pertanto attesi nei pazienti di questa fascia di età.

Popolazione pediatrica

Uno studio farmacocinetico è stato condotto in 74 bambini ipertesi con età compresa tra i 12 mesi e i 17 anni (34 pazienti di età compresa tra i 6 e i 12 anni e 28 pazienti tra i 13 e i 17 anni), ai quali è stata somministrata una dose di amlodipina tra 1.25 e 20 mg una volta 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 la clearance orale tipica (CL/F) è stata 22.5 e 27.4 L/h rispettivamente nei maschi e 16.4 e 21.3 L/h rispettivamente nelle femmine. E' stata osservata una grande variabilità nell'esposizione tra i vari individui. I dati relativi ai bambini al di sotto dei 6 anni sono limitati.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

Tossicologia riproduttiva

Studi riproduttivi su ratti e topi hanno mostrato ritardi nella data del parto, durata prolungata del parto e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi approssimativamente 50 volte maggiori del massimo dosaggio raccomandato per gli umani su base mg/kg.

Compromissione della fertilità

Non c'è stato effetto sulla fertilità di ratti trattati con amlodipina (maschi per 64 giorni e femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) con dosi fino a 10 mg/kg/giorno (8 volte* la massima dose raccomandata per gli umani di 10 mg su base mg/m²). In un altro studio sui ratti in cui ratti maschi sono stati trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile con la dose umana su base mg/kg, sono state riscontrate diminuzioni plasmatiche di ormone follicolo-stimolante e testosterone così come diminuzioni nella densità dello sperma e nel numero di spermatozoi maturi e cellule del Sertoli.

Carcinogenesi, mutagenesi

Ratti e topi trattati con amlodipina nella dieta per 2 anni, a concentrazioni calcolate per fornire livelli di dosaggio giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/giorno non hanno mostrato evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per topi, paria a, e per ratti due volte* la massima dose clinica raccomandata di 10 mg su base mg/m²) era vicina alla massima dose tollerata per i topi ma non per i ratti.

Studi di mutagenicità non hanno rivelato alcun effetto correlato al medicinale né a livello dei geni né a livello dei cromosomi.

*basato su un peso del paziente di 50 kg.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1 **Elenco degli eccipienti**

Calcio idrogeno fosfato

Cellulosa microcristallina

Sodio amido glicolato (tipo A)

Magnesio stearato

6.2 **Incompatibilità**

Non pertinente.

6.3 **Periodo di validità**

2 anni.

6.4 **Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

- Blister PVC/PVdC/Al da 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 180 compresse.
- Flacone HDPE con tappo a vite di HDPE da 28, 30, 56, 100, 180, 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 **Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il prodotto 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
Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039799010 - " 5 MG COMPRESSE " 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799022 - " 5 MG COMPRESSE " 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799034 - " 5 MG COMPRESSE " 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799046 - " 5 MG COMPRESSE " 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799059 - " 5 MG COMPRESSE " 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799061 - " 5 MG COMPRESSE " 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799073 - " 5 MG COMPRESSE " 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799313 - " 5 MG COMPRESSE " 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799085 - " 5 MG COMPRESSE " 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799097 - " 5 MG COMPRESSE " 180 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799109 - " 5 MG COMPRESSE " 28 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
039799111 - " 5 MG COMPRESSE " 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
039799123 - " 5 MG COMPRESSE " 56 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
039799135 - " 5 MG COMPRESSE " 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
039799147 - " 5 MG COMPRESSE " 180 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
039799150 - " 5 MG COMPRESSE " 500 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
039799162 - " 10 MG COMPRESSE " 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799174 - " 10 MG COMPRESSE " 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799186 - " 10 MG COMPRESSE " 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799198 - " 10 MG COMPRESSE " 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799200 - " 10 MG COMPRESSE " 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799212 - " 10 MG COMPRESSE " 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799224 - " 10 MG COMPRESSE " 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799325 - " 10 MG COMPRESSE " 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799236 - " 10 MG COMPRESSE " 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799248 - " 10 MG COMPRESSE " 180 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
039799251 - " 10 MG COMPRESSE " 28 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
039799263 - " 10 MG COMPRESSE " 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
039799275 - " 10 MG COMPRESSE " 56 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
039799287 - " 10 MG COMPRESSE " 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
039799299 - " 10 MG COMPRESSE " 180 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
039799301 - " 10 MG COMPRESSE " 500 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Luglio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO