

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina Dr. Reddy's 5 mg compresse

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene amlodipina besilato equivalente a 5 mg di amlodipina
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Le compresse di Amlodipina Dr. Reddy's 5 mg sono di colore da bianco a biancastro, ovali, piatte, con bordo smussato non rivestite, e incise con "AMB" su di un lato e "5" sull'altro.

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 che per l'angina la dose abituale iniziale è 5 mg di amlodipina una volta al giorno, che può essere aumentata a una dose massima di 10 mg in base alla risposta individuale del paziente.

Nei pazienti ipertesi, Amlodipina Dr. Reddy's è stata usata in combinazione con un diuretico tiazidico, un alfabloccante, un betabloccante, o un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Per l'angina, Amlodipina Dr. Reddy's può essere usata in monoterapia o in combinazione con altri medicinali antianginosi in pazienti con angina refrattaria ai nitriti e/o ad adeguate dosi di betabloccanti.

Non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio di Amlodipina Dr. Reddy's in caso di somministrazione concomitante di diuretici tiazidici, betabloccanti, e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Popolazioni speciali

Anziani

Amlodipina Dr. Reddy's viene utilizzata a dosi simili sia nei pazienti anziani che in quelli più giovani ed è ugualmente ben tollerata. Regimi di dosaggio normali sono raccomandati nei pazienti anziani, ma un aumento del dosaggio deve avvenire con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Non sono stati stabiliti dosaggio raccomandati in pazienti con insufficienza 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 nei casi di insufficienza epatica grave. Nei pazienti con

insufficienza epatica grave, amlodipina deve essere iniziata alla dose più bassa e titolata lentamente.

Insufficienza renale

Cambiamenti nelle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate con il grado di insufficienza renale e, quindi, è raccomandato il dosaggio normale. L'amlodipina non è dializzabile.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti con ipertensione da 6 a 17 anni di età:

Nei pazienti pediatrici dai 6-17 anni, la dose raccomandata dell'antiipertensivo orale è di 2,5 mg una volta al giorno come dose iniziale, titolata fino a 5 mg una volta al giorno se l'obiettivo della pressione arteriosa non è raggiunto dopo 4 settimane. Dosi superiori ai 5 mg/die non sono state studiate in pazienti pediatrici (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Dosi da 2,5 mg di amlodipina non sono possibili con questo medicinale.

Bambini di età inferiore ai 6 anni

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Compresse per uso orale.

4.3 Controindicazioni

L'amlodipina è controindicata in pazienti con:

- ipersensibilità ai derivati diidropiridinici, ad amlodipina o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- ipotensione grave
- shock (incluso shock cardiogeno)
- ostruzione del tratto dell'efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato)
- insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

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

Pazienti con insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine, controllato con placebo, in pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe III e IV NYHA) l'incidenza di edema polmonare segnalata era più alta nel gruppo trattato con amlodipina piuttosto che nel gruppo trattato con 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 aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e mortalità.

Uso in pazienti con funzionalità epatica compromessa

L'emivita di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono più alti nei pazienti con funzionalità epatica compromessa; i dosaggi raccomandati non sono stati stabiliti. Amlodipina deve quindi essere somministrata all'inizio con dosaggio più basso ed usata con cautela, sia nel trattamento iniziale che quando si aumenta la dose. La titolazione deve essere lenta e un attento monitoraggio è necessario nei pazienti con insufficienza epatica grave.

Uso in pazienti anziani

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

Uso in pazienti con insufficienza renale

Amlodipina può essere usata a dosaggi normali in tali pazienti. Le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di compromissione renale. 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 forti o moderati inibitori del CYP3A4 (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 delle PK può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento del dosaggio.

Induttori del CYP3A4: non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante di induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, Hypericum perforatum) può dar luogo ad una più bassa concentrazione plasmatica di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela in associazione con induttori del CYP3A4.

La somministrazione di amlodipina non è raccomandata con l'assunzione di pompelmo o succo di pompelmo in quanto in alcuni pazienti la biodisponibilità può essere aumentata conseguente aumento degli effetti antipertensivi.

Dantrolene (infusione): negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare in associazione a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda che la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio, come amlodipina, debba essere evitata in pazienti suscettibili di ipertermia maligna e nella gestione di ipertermia maligna.

Effetti di amlodipina su altri medicinali

Gli effetti antipertensivi di amlodipina si sommano agli effetti antipertensivi di altri medicinali con proprietà antipertensive.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza di amlodipina nelle donne in gravidanza.

Negli studi, sugli animali è stata osservata 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 la malattia stessa comporta un rischio maggiore per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se amlodipina sia escreta nel latte materno. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con amlodipina deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e il beneficio della terapia con amlodipina per la madre.

Fertilità

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi. I dati clinici sono insufficienti per quanto riguarda il potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati 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 e 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 più comunemente riportate durante il trattamento sono state sonnolenza, capogiri, cefalea, palpitazioni, vampate, dolore addominale, nausea, gonfiore alle caviglie, edema e affaticamento.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate e riportate durante il trattamento con amlodipina con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$), molto raro ($\leq 1/10.000$), inclusi casi isolati.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate 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
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi della vista (inclusa diplopia)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Palpitazioni
	Molto raro	Infarto del miocardio, aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
Patologie vascolari	Comune	Vampate
	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, alterate abitudini intestinali (inclusa diarrea e costipazione), secchezza delle fauci
	Molto raro	Pancreatite, gastrite, iperplasia

Classe sistemica organica	Frequenza	Reazioni avverse
		gingivale
Patologie epatobiliari	Molto raro	Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici *
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Alopecia, porpora, alterazione del colore della pelle, 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, dolori alla 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, affaticamento
	Non comune	Dolori al petto, astenia, dolore, malessere
Esami diagnostici	Non comune	Incremento ponderale, decremento ponderale

*per lo più comprende colestasi

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

4.9 Sovradosaggio

Nell'uomo l'esperienza con il sovradosaggio intenzionale è limitata.

Sintomi

I dati disponibili suggeriscono che un ingente sovradosaggio può causare una eccessiva vasodilatazione periferica e una possibile tachicardia riflessa. E' stata riportata una marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock ad esito fatale. *Trattamento*

Per ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio da amlodipina si richiede un supporto attivo cardiovascolare comprendente il monitoraggio frequente delle funzionalità cardiaca e respiratoria, sollevamento delle estremità ed attenzione al volume dei fluidi circolanti e di fuoriuscita di urina.

Un vasocostrittore può essere di aiuto per ripristinare il tono vascolare e la pressione arteriosa, purché non ci siano controindicazioni d'uso. Il calcio gluconato endovena può essere di beneficio nel convertire gli effetti dei bloccanti dei canali del calcio.

In alcuni casi può essere utile la lavanda gastrica. Involontari sani, l'uso di carbone attivo fino a due ore dopo la somministrazione di 10 mg di amlodipina, ha dimostrato di ridurre la velocità di assorbimento di amlodipina.

Poiché l'amlodipina è fortemente legata alle proteine, la dialisi probabilmente non è di alcun aiuto.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: bloccanti del canale del calcio, bloccanti selettivi del canale del calcio con effetti principalmente vascolari. Codice ATC: C08CA01

L'amlodipina è un inibitore del flusso di ioni calcio della classe dei diidropiridinici (bloccante dei canali lenti o antagonista degli ioni calcio) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio nel miocardio e nella muscolatura vascolare liscia.

Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare. Il meccanismo preciso con cui l'amlodipina agisce sull'angina non è stato completamente determinato, ma amlodipina riduce il carico ischemico totale tramite le due seguenti azioni:

1) Amlodipina dilata le arteriole periferiche e quindi riduce la resistenza periferica totale (post-carico) contro cui il cuore lavora. Dal momento che la frequenza cardiaca rimane stabile questo scarico del cuore riduce il consumo energetico e la richiesta di ossigeno del miocardio.

2) Il meccanismo di azione dell'amlodipina provoca probabilmente anche la dilatazione delle arterie coronariche principali e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normali che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'ossigenazione del miocardio nei pazienti con spasmo di un'arteria coronarica (angina di Prinzmetal o variante).

Nei pazienti con ipertensione, la somministrazione di una dose una volta al giorno fornisce una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa sia in posizione supina che eretta in un intervallo di 24 ore. A causa della lenta insorgenza d'azione, l'ipotensione acuta non è una indicazione per la somministrazione di amlodipina.

Nei pazienti con angina, la somministrazione di amlodipina una volta al giorno aumenta il tempo totale di esercizio, il tempo di comparsa di angina e il tempo di depressione del segmento ST di 1 mm, e riduce sia la frequenza dell'attacco di angina che il consumo di compresse di trinitroglicerina.

Amlodipina non è stata associata a nessun effetto metabolico avverso o cambiamento nei lipidi plasmatici ed è adatta per l'uso in pazienti con asma, diabete e gotta.

Uso in pazienti con malattia coronarica (CAD). L'efficacia di amlodipina nel prevenire gli eventi clinici in pazienti con malattia coronarica (CAD) è stata valutata in uno studio indipendente, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di 1997 pazienti; il confronto di amlodipina contro enalapril per limitare le insorgenze di trombosi (CAMELOT). Di questi pazienti, 663 erano stati trattati con amlodipina 5-10 mg, 673 pazienti erano stati trattati con enalapril 10-20 mg, e 655 pazienti erano stati trattati con placebo, in aggiunta al trattamento standard con statine, betabloccanti, diuretici e aspirina, per 2 anni. I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 1. I risultati indicano che il trattamento con amlodipina era associato ad un minore numero di ospedalizzazione per angina e procedure di rivascolarizzazione in pazienti con CAD.

Tabella 1. Incidenza dei risultati clinici significativi di CAMELOT					
Tasso di eventi cardiovascolari, No. (%)				Amlodipina vs. Placebo	
Risultati	Amlodipina	Placebo	Enalapril	Rapporto di pericolo (95% IC)	Valore P
<u>Endpoint primario</u>					

Eventi avversi cardiovascolari	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0.69 (0.54 bis 0.88)	0.003
<u>Componenti individuali</u>					
Rivascolarizzazione coronarica	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54 bis 0.98)	0.03
Ospedalizzazione per angina	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41 bis 0.82)	0.002
IM non fatale	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37 bis 1.46)	0.37
Ictus o AIT	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19 bis 1.32)	0.15
Morte cardiovascolare	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48 bis 12.7)	0.27
Ospedalizzazione per ICC	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14 bis 2.47)	0.46
Arresto cardiaco resuscitato	0	4 (0.6)	1 (0.1)	NA	0.04
Nuova insorgenza della malattia vascolare periferica	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50 bis 13.4)	0.24

Abbreviazioni: ICC, insufficienza cardiaca congestizia; IC, intervallo di confidenza; IM, infarto del miocardio; AIT, attacco ischemico transitorio.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

Studi emodinamici e studi clinici controllati basati sull'esercizio in pazienti con insufficienza cardiaca di Classe II-IV secondo classificazione NYHA hanno dimostrato che amlodipina non ha portato ad un deterioramento clinico in misurato con la tolleranza all'esercizio, con la frazione di eiezione ventricolare sinistra e la sintomatologia clinica.

Uno studio controllato con placebo (PRAISE) disegnato per valutare i pazienti con insufficienza cardiaca di classe III-IV della classificazione NYHA che assumono digossina, diuretici e ACE-inibitori, ha dimostrato che l'amlodipina non ha portato un aumento del rischio di mortalità o del rischio combinato di mortalità e morbilità nei pazienti con insufficienza cardiaca.

In un follow-up di uno studio controllato con placebo a lungo termine, (PRAISE -2) di amlodipina nei pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV della classificazione NYHA senza sintomi clinici né particolari segni obiettivi o indicativi di patologie ischemiche, in terapia con dosi fisse di ACE-inibitori, digitale e diuretici, amlodipina non ha avuto effetto sulla mortalità totale cardiovascolare. In questa stessa popolazione, amlodipina era associata ad un aumento di casi di edema polmonare.

Studio clinico sul trattamento per prevenire l'attacco di cuore (ALLHAT)

Uno studio randomizzato in doppio cieco per la morbilità-mortalità chiamato *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) è stato disegnato per confrontare terapie farmacologiche più recenti: amlodipina 2.5-10 mg/die (bloccante del canale del calcio) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea con il diuretico tiazidico, clortalidone 12.5-25 mg/die nell'ipertensione da lieve 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 avevano almeno un altro fattore di rischio CHD, compresi: precedente infarto del miocardio o ictus (> 6 mesi precedenti l'arruolamento) o la documentazione di altre patologie cardiovascolari aterosclerotiche CVD (complessivamente 51.5%), diabete di tipo 2 (36.1%), HDL-C <35 mg/dL (11.6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiografia (20.9%), fumatore di sigarette (21.9%).

L'endpoint primario era un composito di CHD fatale o infarto non fatale del miocardio. Non c'era alcuna differenza significativa nell'endpoint primario tra la terapia di base con amlodipina e la terapia di base con clortalidone: RR 0.98 IC 95% (0.90-1.07) p=0.65. Tra gli endpoint secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint cardiovascolare combinato composito) è stata significativamente maggiore 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 vi era alcuna differenza significativa per qualsiasi causa di mortalità tra la terapia di base con amlodipina e la terapia di base con clortalidone: RR 0.96 IC 95% [0.89-1.02] p=0.20..

Uso nei bambini (dai 6 anni in su)

In uno studio condotto su 268 bambini di età compresa tra 6 e 17 anni con ipertensione prevalentemente secondaria, il confronto tra una dose di 2,5 mg e 5,0 mg di amlodipina con il placebo, ha dimostrato che entrambe le dosi riducono la pressione arteriosa sistolica in maniera significativamente maggiore rispetto al placebo. La differenza tra le due dosi non era statisticamente significativa.

Gli effetti a lungo termine dell'amlodipina sulla crescita, la pubertà e lo sviluppo in generale non sono stati studiati. L'efficacia a lungo termine dell'amlodipina in terapia in età pediatrica per ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in età adulta non sono ancora state stabilite.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione, legame con le proteine plasmatiche:

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina viene ben assorbita con un picco nei livelli ematici tra 6 e 12 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra 64 e 80%. Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* hanno dimostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina circolante è legata alle proteine plasmatiche.

La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'assunzione di cibo.

Biotrasformazione/eliminazione

L'emivita terminale di eliminazione plasmatica è di circa 35-50 ore ed è coerente con il dosaggio una volta al giorno. L'amlodipina è ampiamente metabolizzata dal fegato in metaboliti inattivi con il 10% del composto originario e il 60% dei metaboliti escreti nell'urina.

Uso nell'insufficienza epatica

I dati clinici a disposizione sono scarsi per quanto riguarda la somministrazione di amlodipina in pazienti con insufficienza epatica. I pazienti con insufficienza epatica hanno ridotta clearance di amlodipina con conseguente emivita più lunga e un aumento dell'AUC di circa 40-60%.

Uso negli anziani

Il tempo per raggiungere le concentrazioni plasmatiche di amlodipina è simile nei pazienti anziani e in quelli più giovani. La clearance dell'amlodipina tende a essere ridotta nei pazienti anziani con conseguente aumento dell'AUC e dell'emivita di

eliminazione. Aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia erano come quelli attesi per il gruppo di età studiato.

Uso nei bambini

Uno studio di PK sulla 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 dosi di amlodipina tra 1,25 e 20 mg una volta o due volte al giorno. Nei bambini tra i 6 e i 12 anni di età 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. E' stata osservata tra gli individui un'ampia variabilità nell'esposizione. I dati riportati nei bambini al di sotto dei 6 anni di età sono limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno dimostrato un ritardo nel parto, un prolungamento della durata del travaglio e una ridotta sopravvivenza dei cuccioli a dosaggi approssimativamente di 50 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo sulla base di mg/Kg.

Compromissione della fertilità

In ratti trattati con amlodipina non c'era alcun effetto sulla fertilità (i maschi per 64 giorni e le femmine 14 giorni prima dell'accoppiamento) con dosi fino a 10 mg/Kg/die (8 volte * la dose massima raccomandata nell'uomo di 10 mg su una base mg/m²). In un altro studio sul ratto in cui sono stati trattati ratti maschi con amlodipina basilato per 30 giorni alla dose comparabile con la dose umana basata su mg/kg, è stata osservata una diminuzione plasmatica dell'ormone follicolo-stimolante e del testosterone oltre che una diminuzione della densità dello sperma e del numero di spermatozoi maturi e delle cellule di Sertoli.

Cancerogenesi, mutagenesi

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

Studi di mutagenicità hanno rivelato che non ci sono effetti correlati al farmaco sia a livello genico che cromosomico.

*Basato su un paziente di 50 Kg di peso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)
Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C. Conservare nel confezionamento originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister: Alluminio/ PVC/PVDC

Amlodipina Dr. Reddy's 5 mg compresse è disponibile in confezioni da 20, 28, 30,50 e 100 compresse per astuccio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dr. Reddy's s.r.l.
Via Fernanda Wittgens, 3
20123 Milano (MI)
Italia

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

28 compresse in blister AL/PVC/PVDC da 5 mg – A.I.C. n. 038220012
30 compresse in blister AL/PVC/PVDC da 5 mg – A.I.C. n. 038220024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31/12/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

30/06/2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina Dr. Reddy's 10 mg compresse

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene amlodipina besilato equivalente a 10 mg di amlodipina
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Le compresse di Amlodipina Dr. Reddy's 10 mg sono di colore da bianco a biancastro, ovali, piatte, con bordo smussato non rivestite, e incise con "AMB" su di un lato e "10" sull'altro.

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 che per l'angina la dose abituale iniziale è 5 mg di amlodipina una volta al giorno, che può essere aumentata a una dose massima di 10 mg in base alla risposta individuale del paziente.

Nei pazienti ipertesi, Amlodipina Dr. Reddy's è stata usata in combinazione con un diuretico tiazidico, un alfabloccante, un betabloccante, o un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Per l'angina, Amlodipina Dr. Reddy's può essere usata in monoterapia o in combinazione con altri medicinali antianginosi in pazienti con angina refrattaria ai nitriti e/o ad adeguate dosi di betabloccanti.

Non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio di Amlodipina Dr. Reddy's in caso di somministrazione concomitante di diuretici tiazidici, betabloccanti, e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Popolazioni speciali

Anziani

Amlodipina Dr. Reddy's viene utilizzata a dosi simili sia nei pazienti anziani che in quelli più giovani ed è ugualmente ben tollerata. Regimi di dosaggio normali sono raccomandati nei pazienti anziani, ma un aumento del dosaggio deve avvenire con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Non sono stati stabiliti dosaggi raccomandati in pazienti con insufficienza 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 nei casi di insufficienza epatica grave. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, amlodipina deve essere iniziata alla dose più bassa e titolata lentamente.

Insufficienza renale

Cambiamenti nelle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate con il grado di insufficienza renale e, quindi, è raccomandato il dosaggio normale. L'amlodipina non è dializzabile.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti con ipertensione da 6 a 17 anni di età:

Nei pazienti pediatrici dai 6-17 anni, la dose raccomandata dell'antiipertensivo orale è di 2,5 mg una volta al giorno come dose iniziale, titolata fino a 5 mg una volta al giorno se l'obiettivo della pressione arteriosa non è raggiunto dopo 4 settimane. Dosi superiori ai 5 mg/die non sono state studiate in pazienti pediatrici (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Dosi da 2,5 mg di amlodipina non sono possibili con questo medicinale.

Bambini di età inferiore ai 6 anni

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Compresse per uso orale.

4.3 Controindicazioni

L'amlodipina è controindicata in pazienti con:

- ipersensibilità ai derivati diidropiridinici, ad amlodipina o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- ipotensione grave
- shock (incluso shock cardiogeno)
- ostruzione del tratto dell'efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato)
- insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

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

Pazienti con insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine, controllato con placebo, in pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe III e IV NYHA) l'incidenza di edema polmonare segnalata era più alta nel gruppo trattato con amlodipina piuttosto che nel gruppo trattato con 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 aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e mortalità.

Uso in pazienti con funzionalità epatica compromessa

L'emivita di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono più alti nei pazienti con funzionalità epatica compromessa; i dosaggi raccomandati non sono stati stabiliti. Amlodipina deve quindi essere somministrata all'inizio con dosaggio più basso ed usata con cautela, sia nel trattamento iniziale che quando si aumenta la dose. La titolazione deve essere lenta e un attento monitoraggio è necessario nei pazienti con insufficienza epatica grave.

Uso in pazienti anziani

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

Uso in pazienti con insufficienza renale

Amlodipina può essere usata a dosaggi normali in tali pazienti. Le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di compromissione renale. 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 forti o moderati inibitori del CYP3A4 (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 di PK può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento del dosaggio.

Induttori del CYP3A4: non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante di induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, Hypericum perforatum) può dar luogo ad una più bassa concentrazione plasmatica di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela in associazione con induttori del CYP3A4.

La somministrazione di amlodipina non è raccomandata con l'assunzione di pompelmo o succo di pompelmo in quanto in alcuni pazienti la biodisponibilità può essere aumentata con conseguente aumento degli effetti antipertensivi.

Dantrolene (infusione): negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare in associazione a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda che la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio, come amlodipina, debba essere evitata in pazienti suscettibili di ipertermia maligna e nella gestione della ipertermia maligna.

Effetti di amlodipina su altri medicinali

Gli effetti antipertensivi di amlodipina si sommano agli effetti antipertensivi di altri medicinali con proprietà antipertensive.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza di amlodipina nelle donne in gravidanza.

Negli studi, sugli animali è stata osservata 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 la malattia stessa comporta un rischio maggiore per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se amlodipina sia escreta nel latte materno. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con amlodipina deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e il beneficio della terapia con amlodipina per la madre.

Fertilità

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi. I dati clinici sono insufficienti per quanto riguarda il potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati 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 e 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 più comunemente riportate durante il trattamento sono state sonnolenza, capogiri, cefalea, palpitazioni, vampate, dolore addominale, nausea, gonfiore alle caviglie, edema e affaticamento.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate e riportate durante il trattamento con amlodipina con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$), molto raro ($\leq 1/10.000$), inclusi casi isolati.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate 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
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi della vista (inclusa diplopia)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Palpitazioni
	Molto raro	Infarto del miocardio, aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
Patologie vascolari	Comune	Vampate
	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, alterate

Classe sistemica organica	Frequenza	Reazioni avverse
		abitudini intestinali (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, alterazione del colore della pelle, 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, dolori alla 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, affaticamento
	Non comune	Dolori al petto, astenia, dolore, malessere
Esami diagnostici	Non comune	Incremento ponderale, decremento ponderale

*per lo più comprende colestasi

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

4.9 Sovradosaggio

Nell'uomo l'esperienza con il sovradosaggio intenzionale è limitata.

Sintomi

I dati disponibili suggeriscono che un ingente sovradosaggio può causare una eccessiva vasodilatazione periferica e una possibile tachicardia riflessa. E' stata riportata una marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

Trattamento

Per l'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio da amlodipina si richiede un supporto attivo cardiovascolare comprendente il monitoraggio frequente delle funzionalità cardiaca e respiratoria, sollevamento delle estremità ed attenzione al volume dei fluidi circolanti e di fuoriuscita di urina.

Un vasocostrittore può essere di aiuto per ripristinare il tono vascolare e la pressione arteriosa, purché non ci siano controindicazioni d'uso. Il calcio gluconato endovena può essere di beneficio nel convertire gli effetti dei bloccanti dei canali del calcio.

In alcuni casi può essere utile la lavanda gastrica. Involontari sani, l'uso di carbone attivo fino a due ore dopo la somministrazione di 10 mg di amlodipina, ha dimostrato di ridurre la velocità di assorbimento di amlodipina.

Poiché l'amlodipina è fortemente legata alle proteine, la dialisi probabilmente non è di alcun aiuto.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: bloccanti del canale del calcio, bloccanti selettivi del canale del calcio con effetti principalmente vascolari. Codice ATC: C08CA01

L'amlodipina è un inibitore del flusso di ioni calcio della classe dei diidropiridinici (bloccante dei canali lenti o antagonista degli ioni calcio) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio nel miocardio e nella muscolatura vascolare liscia.

Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare. Il meccanismo preciso con cui l'amlodipina agisce sull'angina non è stato completamente determinato, ma amlodipina riduce il carico ischemico totale tramite le due seguenti azioni:

1) Amlodipina dilata le arteriole periferiche e quindi riduce la resistenza periferica totale (post-carico) contro cui il cuore lavora. Dal momento che la frequenza cardiaca rimane stabile questo scarico del cuore riduce il consumo energetico e la richiesta di ossigeno del miocardio.

2) Il meccanismo di azione dell'amlodipina provoca probabilmente anche la dilatazione delle arterie coronariche principali e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normali che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'ossigenazione del miocardio nei pazienti con spasmo di un'arteria coronarica (angina di Prinzmetal o variante).

Nei pazienti con ipertensione, la somministrazione di una dose una volta al giorno fornisce una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa sia in posizione supina che eretta in un intervallo di 24 ore. A causa della lenta insorgenza d'azione, l'ipotensione acuta non è una indicazione per la somministrazione di amlodipina.

Nei pazienti con angina, la somministrazione di amlodipina una volta al giorno aumenta il tempo totale di esercizio, il tempo di comparsa di angina e il tempo di depressione del segmento ST di 1 mm, e riduce sia la frequenza dell'attacco di angina che il consumo di compresse di trinitroglicerina.

Amlodipina non è stata associata a nessun effetto metabolico avverso o cambiamento nei lipidi plasmatici ed è adatta per l'uso in pazienti con asma, diabete e gotta.

Uso in pazienti con malattia coronarica (CAD). L'efficacia di amlodipina nel prevenire gli eventi clinici in pazienti con malattia coronarica (CAD) è stata valutata in uno studio indipendente, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di 1997 pazienti; il confronto di amlodipina contro enalapril per limitare le insorgenze di trombosi (CAMELOT). Di questi pazienti, 663 erano stati trattati con amlodipina 5-10 mg, 673 pazienti erano stati trattati con enalapril 10-20 mg, e 655 pazienti erano stati trattati con placebo, in aggiunta al trattamento standard con statine, betabloccanti, diuretici e aspirina, per 2 anni. I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 1. I risultati indicano che il trattamento con amlodipina era associato ad un minore numero di ospedalizzazione per angina e procedure di rivascolarizzazione in pazienti con CAD.

Tabella 1. Incidenza dei risultati clinici significativi di CAMELOT					
<u>Tasso di eventi cardiovascolari, No. (%)</u>				<u>Amlodipina vs. Placebo</u>	
Risultati	Amlopidina	Placebo	Enalapril	Rapporto di pericolo (95% IC)	Valore P
<u>Endpoint primario</u>					
Eventi avversi cardiovascolari	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0.69 (0.54 bis 0.88)	0.003
<u>Componenti individuali</u>					
Rivascolarizzazione coronarica	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54 bis 0.98)	0.03
Ospedalizzazione per angina	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41 bis 0.82)	0.002
IM non fatale	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37 bis 1.46)	0.37
Ictus o AIT	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19 bis 1.32)	0.15
Morte cardiovascolare	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48 bis 12.7)	0.27
Ospedalizzazione per ICC	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14 bis 2.47)	0.46
Arresto cardiaco resuscitato	0	4 (0.6)	1 (0.1)	NA	0.04
Nuova insorgenza della malattia vascolare periferica	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50 bis 13.4)	0.24

Abbreviazioni: ICC, insufficienza cardiaca congestizia; IC, intervallo di confidenza; IM, infarto del miocardio; AIT, attacco ischemico transitorio.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

Studi emodinamici e studi clinici controllati basati sull'esercizio in pazienti con insufficienza cardiaca di Classe II-IV secondo classificazione NYHA hanno dimostrato che amlodipina non ha portato ad un deterioramento clinico in misurato con la tolleranza all'esercizio, con la frazione di eiezione ventricolare sinistra e la sintomatologia clinica.

Uno studio controllato con placebo (PRAISE) disegnato per valutare i pazienti con insufficienza cardiaca di classe III-IV della classificazione NYHA che assumono digossina, diuretici e ACE-inibitori, ha dimostrato che l'amlodipina non ha portato un aumento del rischio di mortalità o di rischio combinato di mortalità e morbilità nei pazienti con insufficienza cardiaca.

In un follow-up di uno studio controllato con placebo a lungo termine, (PRAISE -2) di amlodipina nei pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV della classificazione NYHA senza sintomi clinici né particolari segni obiettivi o indicativi di patologie ischemiche, in terapia con dosi fisse di ACE-inibitori, digitale e diuretici, amlodipina non ha avuto effetto sulla mortalità totale cardiovascolare. In questa stessa popolazione, amlodipina era associata ad un aumento di casi di edema polmonare.

Studio clinico sul trattamento per prevenire l'attacco di cuore (ALLHAT)

Uno studio randomizzato in doppio cieco per la morbilità-mortalità chiamato *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) è stato disegnato per confrontare terapie farmacologiche più recenti: amlodipina 2.5-10 mg/die (bloccante del canale del calcio) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea con il diuretico tiazidico, clortalidone 12.5-25 mg/die nell'ipertensione da lieve 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 avevano almeno un altro fattore di rischio CHD, compresi: precedente infarto del miocardio o ictus (> 6 mesi precedenti l'arruolamento) o la documentazione di altre patologie cardiovascolari aterosclerotiche CVD (complessivamente 51.5%), diabete di tipo 2 (36.1%), HDL-C <35 mg/dL (11.6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiografia (20.9%), fumatore di sigarette (21.9%).

L'endpoint primario era un composito di CHD fatale o infarto non fatale del miocardio. Non c'era alcuna differenza significativa nell'endpoint primario tra la terapia di base con amlodipina e la terapia di base con clortalidone: RR 0.98 IC 95% (0.90-1.07) p=0.65. Tra gli endpoint secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint cardiovascolare combinato composito) è stata significativamente maggiore 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 vi era alcuna differenza significativa per qualsiasi causa di mortalità tra la terapia di base con amlodipina e la terapia di base con clortalidone: RR 0.96 IC 95% [0.89-1.02] p=0.20..

Uso nei bambini (dai 6 anni in su)

In uno studio condotto su 268 bambini di età compresa tra 6 e 17 anni con ipertensione prevalentemente secondaria, il confronto tra una dose di 2,5 mg e 5,0 mg di amlodipina con il placebo, ha dimostrato che entrambe le dosi riducono la pressione arteriosa sistolica in maniera significativamente maggiore rispetto al placebo. La differenza tra le due dosi non era statisticamente significativa.

Gli effetti a lungo termine dell'amlodipina sulla crescita, la pubertà e lo sviluppo in generale non sono stati studiati. L'efficacia a lungo termine dell'amlodipina in terapia in età pediatrica per ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in età adulta non sono ancora state stabilite.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione, legame con le proteine plasmatiche:

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina viene ben assorbita con un picco nei livelli ematici tra 6 e 12 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra 64 e 80%. Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* hanno dimostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina circolante è legata alle proteine plasmatiche.

La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'assunzione di cibo.

Biotrasformazione/eliminazione

L'emivita terminale di eliminazione plasmatica è di circa 35-50 ore ed è coerente con il dosaggio una volta al giorno. L'amlodipina è ampiamente metabolizzata dal fegato in metaboliti inattivi con il 10% del composto originario e il 60% dei metaboliti escreti nell'urina.

Uso nell'insufficienza epatica

I dati clinici a disposizione sono scarsi per quanto riguarda la somministrazione di amlodipina in pazienti con insufficienza epatica. I pazienti con insufficienza epatica

hanno ridotta clearance di amlodipina con conseguente emivita più lunga e un aumento dell'AUC di circa 40-60%.

Uso negli anziani

Il tempo per raggiungere le concentrazioni plasmatiche di amlodipina è simile nei pazienti anziani e in quelli più giovani. La clearance dell'amlodipina tende a essere ridotta nei pazienti anziani con conseguente aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia erano come quelli attesi per il gruppo di età studiato.

Uso nei bambini

Uno studio di PK sulla 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 dosi di amlodipina tra 1,25 e 20 mg una volta o due volte al giorno. Nei bambini tra i 6 e i 12 anni di età 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. E' stata osservata tra gli individui un'ampia variabilità nell'esposizione. I dati riportati nei bambini al di sotto dei 6 anni di età sono limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno dimostrato un ritardo nel parto, un prolungamento della durata del travaglio e una ridotta sopravvivenza dei cuccioli a dosaggi approssimativamente di 50 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo sulla base di mg/Kg.

Compromissione della fertilità

In ratti trattati con amlodipina non c'era alcun effetto sulla fertilità (i maschi per 64 giorni e le femmine 14 giorni prima dell'accoppiamento) con dosi fino a 10 mg/Kg/die (8 volte * la dose massima raccomandata nell'uomo di 10 mg su una base mg/m²). In un altro studio sul ratto in cui sono stati trattati ratti maschi con amlodipina besilato per 30 giorni alla dose comparabile con la dose umana basata su mg/kg, è stata osservata una diminuzione plasmatica dell'ormone follicolo-stimolante e del testosterone oltre che una diminuzione della densità dello sperma e del numero di spermatozoi maturi e delle cellule di Sertoli.

Cancerogenesi, mutagenesi

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

Studi di mutagenicità hanno rivelato che non ci sono effetti correlati al farmaco sia a livello genico che cromosomico.

*Basato su un paziente di 50 Kg di peso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)
Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C. Conservare nel confezionamento originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister: Alluminio/PVC/PVDC

Amlodipina Dr. Reddy's 10 mg compresse è disponibile in confezioni da 14, 20, 28, 30,50 e 100 compresse per astuccio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dr. Reddy's s.r.l.
Via Fernanda Wittgens, 3
20123 Milano (MI)
Italia

8 NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

14 compresse in blister AL/PVC/PVDC da 10 mg – A.I.C. n. 038220036

28 compresse in blister AL/PVC/PVDC da 10 mg – A.I.C. n. 038220048

30 compresse in blister AL/PVC/PVDC da 10 mg – A.I.C. n. 038220051

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31/12/2007

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

30/06/2012