

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina AWP 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse bianche, rotonde.

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 l'angina la dose abituale iniziale è 5 mg di Amlodipina AWP 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 AWP è stata utilizzata in associazione con i diuretici tiazidici, alfa bloccanti, betabloccanti o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Per l'angina, Amlodipina AWP è stata utilizzata in monoterapia o in associazione con medicinali antianginosi in pazienti con angina refrattaria ai nitrati e/o a dosi idonee di betabloccanti.

Non è necessario alcun aggiustamento di Amlodipina AWP nella somministrazione concomitante di diuretici tiazidici, betabloccanti e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Popolazioni speciali

Anziani

Amlodipina AWP usata in dosi simili nei pazienti anziani o giovani è egualmente ben tollerata. Negli anziani si raccomandano regimi di dosaggio normali, ma l'aumento del dosaggio deve avvenire con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non sono state stabilite raccomandazioni di dosaggio; pertanto la dose deve essere selezionata con cautela e deve essere iniziata dalle dosi più basse dell'intervallo di dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La farmacocinetica dell'amlodipina non è stata studiata nella compromissione epatica grave. In caso di compromissione epatica grave l'amlodipina deve essere iniziata alla dose più bassa e titolata gradualmente.

Compromissione renale

Le alterazioni nelle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di compromissione renale, pertanto si raccomanda il dosaggio normale. L'amlodipina non è dializzabile.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti con ipertensione dai 6 ai 17 anni di età

La dose antiipertensiva raccomandata per via orale nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e 17 anni è di 2,5 mg una volta al giorno come dose iniziale, per arrivare a 5 mg una volta al giorno se lo scopo della pressione sanguigna non viene raggiunto dopo 4 settimane. Dosi superiori a 5 mg al giorno non sono state studiate in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1 e 5.2).

Con questo medicinale non sono possibili dosi di amlodipina da 2,5 mg.

Bambini di età inferiore ai 6 anni

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Compresa per somministrazione orale.

4.3 Controindicazioni

Amlodipina è controindicata in pazienti con:

- ipersensibilità ai derivati diidropiridinici, all'amlodipina o ad uno qualsiasi degli eccipienti

- ipotensione grave
- shock (incluso shock cardiogenico)
- ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (es. grado elevato di stenosi aortica)
- insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto del miocardio acuto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Pazienti con insufficienza cardiaca:

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine, placebo controllato in pazienti con insufficienza cardiaca grave (NYHA di grado III e IV), l'incidenza di edema polmonare segnalata era più alta nel gruppo trattato con l'amlodipina piuttosto che nel gruppo trattato con placebo (vedere paragrafo 5.1). I calcio antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poiché possono aumentare i rischi di eventi cardiovascolari futuri e di mortalità.

Uso in pazienti con funzionalità epatica compromessa:

L'emivita di amlodipina è prolungata e i valori di AUC sono più elevati in pazienti con funzionalità epatica compromessa; i dosaggi raccomandati non sono stati stabiliti. L'amlodipina deve quindi essere iniziata alla dose più bassa dell'intervallo di dose e deve essere usata con cautela, sia all'inizio del trattamento che all'aumento di dose. In pazienti affetti da grave compromissione epatica possono essere necessari una titolazione della dose graduale e un attento monitoraggio..

Uso nei pazienti anziani

Negli anziani, deve essere esercitata cautela quando si aumenta il dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Uso nell'insufficienza renale

L'amlodipina deve essere usata alle dosi normali in questi pazienti. Cambiamenti della concentrazione plasmatica dell'amlodipina non sono correlati con il livello della compromissione renale. L'amlodipina non è dializzabile.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sull'amlodipina

Inibitori del CYP3A4: L'uso concomitante di amlodipina con inibitori forti o moderati di CYP3A4 (inibitori della proteasi, antifungini azolitici, macrolidi come eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare aumenti significativi nell'esposizione ad amlodipina. La traduzione clinica di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto può essere necessario un monitoraggio clinico e un aggiustamento di dose.

Induttori del CYP3A4: Non ci sono dati disponibili sull'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, iperico perforato) può portare ad una riduzione della concentrazione plasmatica dell'amlodipina. Si deve esercitare cautela quando l'amlodipina è utilizzata in associazione con induttori del CYP3A4.

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché la biodisponibilità può essere aumentata in alcuni pazienti causando un aumento degli effetti di riduzione della pressione sanguigna.

Dantrolene (infusione): Negli animali, dopo somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare in associazione con ipercaliemia. A causa del rischio di ipercaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di calcioantagonisti quali amlodipina in pazienti sensibili a ipertermia maligna e nella gestione dell'ipertemia maligna.

Effetti dell'amlodipina su altri medicinali

Gli effetti dell'abbassamento della pressione sanguigna dell'amlodipina si aggiungono agli effetti dell'abbassamento della pressione sanguigna di altri medicinali con proprietà antiipertensive.

In studi di interazione clinica, l'amlodipina non influenza la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, etanolo (alcol), warfarin o ciclosporina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

In studi sugli animali, è stata osservata tossicità riproduttiva a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

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

Fertilità

In alcuni pazienti trattati con i calcioantagonisti sono stati riferiti cambiamenti biochimici reversibili della testa degli spermatozoi. I dati sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità sono insufficienti. In uno studio sul ratto, 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

Amlodipina può avere influenza minore o moderata sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Se i pazienti che prendono l'amlodipina soffrono di capogiri, cefalea, affaticamento o nausea, la capacità a reagire può essere compromessa. Si raccomanda cautela, in particolare all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto di sicurezza del prodotto

Le reazioni avverse più comunemente riferite durante il trattamento sono sonnolenza, capogiro, cefalea, palpitazioni, vampate, dolore addominale, nausea, gonfiore delle caviglie, edema e affaticamento.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Durante il trattamento con amlodipina sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: Molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune: ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$); molto raro: ($\leq 1/10.000$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità:

Classificazione per sistemi e organi	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	Insonnia, cambiamenti dell'umore (inclusa l'ansia), depressione
	Raro	Confusione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sonnolenza, capogiri, mal di testa (in particolar modo 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, alterazione delle abitudini intestinali (incluse diarrea e costipazione), bocca secca
	Molto raro	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale
Patologie epatobiliari	Molto raro	Epatite, ittero, enzimi epatici elevati *
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Alopecia, porpora, scolorimento della pelle, iperidrosi, prurito, eruzioni, 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, dolore alla schiena,
Patologie renali e urinarie	Non comune	Minzione disturbata, nocturia, aumentata frequenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Impotenza, ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Edema, fatica
	Non comune	Dolore toracico, astenia, dolore, malessere
Esami diagnostici	Non comune	Aumento o diminuzione del peso

* nella maggior parte dei casi consistente con colestasi

Sono stati riferiti casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

4.9 Sovradosaggio

Negli uomini, è limitata l'esperienza con il sovradosaggio intenzionale

Sintomi:

I dati disponibili suggeriscono che il sovradosaggio evidente può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica e ad una possibile tachicardia riflessa. È stata riportata una marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica che include shock con esiti fatali.

Trattamento:

Per l'ipotensione clinicamente significativa causata dal sovradosaggio di amlodipina si richiede un supporto attivo cardiovascolare incluso un monitoraggio frequente della funzionalità cardiaca e respiratoria, innalzamento delle estremità, e attenzione al volume di liquido circolante e di fuoriuscita di urina.

Un vasocostrittore può essere di aiuto nel riportare il tono vascolare e la pressione sanguigna, 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 si può eseguire la lavanda gastrica. In volontari 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 dell'amlodipina.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare

Codice ATC: **C08CA01**

L'amlodipina è un inibitore del flusso di ioni calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti lenti del canale o antagonisti di ioni calcio) e inibisce l'afflusso di ioni calcio nelle cellule della muscolatura liscia dei vasi e del cuore.

Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'amlodipina è dovuto all'effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare. Non è stato completamente chiarito il meccanismo preciso

attraverso il quale amlodipina allevia l'angina, ma essa riduce il carico ischemico totale attraverso le due seguenti azioni:

1. L'amlodipina dilata le arteriole periferiche e questo riduce la resistenza periferica (postcarico) contro cui il cuore lavora. Poiché la frequenza cardiaca resta stabile, questa diminuzione di lavoro del cuore riduce il consumo dell'energia del miocardio e la richiesta di ossigeno.
2. Il meccanismo d'azione dell'amlodipina comporta probabilmente la dilatazione delle principali arterie coronariche e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normali che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno alla muscolatura del miocardio in pazienti con spasmo dell'arteria coronarica (angina di Prinzmetal o angina variante).

In *pazienti con ipertensione*, la dose una volta al giorno determina una riduzione clinicamente significativa della pressione sanguigna sia in posizione supina sia in posizione eretta che persiste per 24 ore. Poiché l'azione inizia lentamente, la somministrazione dell'amlodipina non conduce a ipotensione acuta.

In *pazienti con angina*, la somministrazione di amlodipina una volta al giorno aumenta il tempo totale di esercizio, il tempo di insorgenza di un attacco anginoso e il tempo di comparsa della depressione di 1 mm dell'intervallo ST e diminuisce sia la frequenza dell'attacco anginoso sia il consumo di compresse di gliceril trinitrato.

Amlodipina non è stata associata ad effetti metabolici avversi o ad alterazioni nei valori dei lipidi plasmatici ed è idonea per l'uso in pazienti con asma, diabete e gotta.

Uso in pazienti con coronaropatia

L'efficacia di amlodipina nella prevenzione di eventi clinici in pazienti con coronaropatia è stata valutata nello studio CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis), uno studio indipendente, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 1997 pazienti. Di questi, 663 sono stati trattati con amlodipina 5-10 mg, 673 con enalapril 10-20 mg e 655 con placebo, in aggiunta ad una cura standard con statine, betabloccanti, diuretici ed aspirina per 2 anni. I risultati chiave di efficacia vengono presentati in tabella 1. I risultati indicano che il trattamento con amlodipina era associato a un minor numero di ospedalizzazioni per angina e procedure di rivascolarizzazione in pazienti con coronaropatia.

Tabella 1. Incidenza dei risultati clinici significativi per CAMELOT					
Risultati	Frequenze di eventi cardiovascolari No. (%)			Amlodipina vs. Placebo	
	Amlodipina	Placebo	Enalapril	Indice di rischio (95% IC)	P Value
Endpoint primario Eventi avversi cardiovascolari	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (054-088)	,003
Componenti individuali:					
Rivascolarizzazione coronarica	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-098)	,03
Ospedalizzazione per angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
IM non fatale	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
Ictus o TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15
Morte cardiovascolare	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Ospedalizzazione per CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Arresto cardiaco rianimato	0	4 (0,6)	1 (0,1)	n/a	,04
Vasculopatia periferica di nuova insorgenza	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

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

Uso nei pazienti con insufficienza cardiaca

Negli studi emodinamici e in studi clinici basati su test di esercizio in pazienti con insufficienza cardiaca NYHA di classe II-IV, è stato evidenziato che l'amlodipina non causa alcun deterioramento clinico, misurato come tolleranza all'esercizio, come frazione di eiezione del ventricolo sinistro e come segni e sintomi clinici.

In uno studio controllato con placebo (PRAISE) progettato per valutare pazienti con insufficienza cardiaca NYHA di classe III-IV, trattati con digossina, diuretici e ACE inibitori, si è visto che l'amlodipina non causa alcun incremento del rischio di mortalità o del rischio combinato di mortalità e morbilità con insufficienza cardiaca.

Uno studio di follow up, a lungo termine, controllato con placebo (PRAISE 2) di amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III-IV senza sintomi clinici o accertamenti obiettivi indicativi alla base della malattia ischemica trattati con dosi stabili di ACE inibitori e diuretici, l'amlodipina non ha avuto effetto sulla mortalità totale o cardiovascolare. In questa stessa popolazione il trattamento con l'amlodipina era associato ad un incremento nell'edema polmonare.

Studio sul trattamento per la prevenzione di attacchi cardiaci (ALLHAT)

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

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni sono stati randomizzati e seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno uno dei fattori di rischio aggiuntivi per coronaropatia, inclusi: precedente infarto del miocardio o ictus (> 6 mesi prima dell'arruolamento) o altre patologie aterosclerotiche documentate (51,5% totale), diabete di tipo 2 (36,1%), colesterolo HDL <35 mg/dL (11,6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata tramite elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), tabagismo in corso (21,9%).

L'endpoint primario era un endpoint composito di coronaropatia fatale o infarto del miocardio non fatale. Non c'è stata differenza significativa nell'endpoint primario tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone: RR 0,98 95% IC (0,90-1,07) $p=0,65$. Tra gli endpoint secondary, l'incidenza di cardiopatia (componente di un endpoint composito cardiovascolare combinato) è stata significativamente più elevata nel gruppo di amlodipina rispetto al gruppo di clortalidone (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] $p<0,001$). Tuttavia, non c'è stata differenza significativa nella mortalità per tutte le cause tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone RR 0,96 95% IC [0,89-1,02] $p=0,20$.

Uso nei bambini (età pari o superiore ai 6 anni)

In uno studio su 268 bambini di età compresa tra 6 e 17 anni con ipertensione principalmente secondaria, il confronto di dosi da 2,5 mg e 5,0 mg di amlodipina con placebo ha mostrato che entrambe le dosi riducevano la pressione sanguigna sistolica molto più del placebo. La differenza tra le due dosi non era 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 di amlodipina nella terapia infantile per ridurre la morbilità e la mortalità nell'età adulta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione, legame con le proteine plasmatiche

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina viene ben assorbita con livelli plasmatici massimi tra 6 e 12 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta del principio attivo è stimata del 64-80%. Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. In studi *in vitro* è stato dimostrato che il legame dell'amlodipina circolante alle proteine plasmatiche è approssimativamente del 97,5%.

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

Biotrasformazione/Eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica va da 35 a 50 ore circa ed è coerente con un dosaggio una volta al giorno. L'amlodipina è ampiamente metabolizzata dal fegato a metaboliti inattivi. Il 10% del composto originario e il 60% somministrata dei metaboliti è escreta nell'urina.

Uso nella compromissione epatica

Sono disponibili dati clinici molto limitati sulla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. I pazienti con insufficienza epatica presentano una clearance ridotta di amlodipina che produce una emivita più lunga e un aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

Uso nei pazienti anziani

Il tempo per raggiungere le concentrazioni di picco plasmatico di amlodipina è lo stesso negli anziani e nei pazienti giovani. La clearance dell'Amlodipina può essere ridotta nei pazienti anziani così che l'area sotto la curva (AUC) e l'emivita di eliminazione finale siano aumentate. L'aumento dell'AUC e l'emivita di eliminazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, sono stati quelli previsto per i pazienti del gruppo di età studiato.

Uso nei bambini

È stato condotto uno studio di farmacocinetica su una popolazione di 74 bambini ipertesi con età compresa tra 1 mese e 17 anni (con 34 pazienti di età compresa tra i 6 e i 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra i 13 e 17 anni), trattati con amlodipina tra 1,25 e 20 mg, ciascuna dose somministrata una o due volte al giorno. Nei bambini di 6-12 anni e negli adolescenti di 13-17 anni di età la tipica clearance (CL/F) orale è stata rispettivamente di 22,5 e 27,4 L/h nei maschi, e rispettivamente di 16,4 e 21,3 L/h nelle femmine. È stata osservata una grande variabilità nell'esposizione tra gli individui.

I dati riportati nei bambini al di sotto dei 6 anni di età sono limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, durata prolungata del travaglio e ridotta sopravvivenza del cucciolo a dosi circa 50 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo espressa in mg/kg.

Compromissione della fertilità

Non ci sono stati effetti 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 (8 volte* la dose massima raccomandata nell'uomo di 10 mg espressi in mg/m²). In un altro studio in cui i ratti maschi sono stati trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose paragonabile alla dose per l'uomo espressa in mg/kg, sono stati rilevati riduzione plasmatica dell'ormone follicolo-stimolante e testosterone, nonché nella densità spermatica e nel numero di spermatidi e cellule di Sertoli.

Potenziale cancerogeno, mutagenesi

Ratti e topi trattati con amlodipina nella dieta per due anni, a concentrazioni calcolate per fornire livelli di dose giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die non hanno mostrato evidenza di potenziale cancerogeno. La dose più elevata (per i topi, simile alla dose clinica massima raccomandata di 10 mg espressa in mg/m², e per i ratti due volte questa dose massima) era vicina alla dose massima tollerata per i topi ma non per i ratti.

Gli studi di mutagenicità non rivelano effetti farmaco-correlati sia a livelli dei geni che a livello dei cromosomi.

*Sulla base del peso dei pazienti di 50 kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone K 30

Cellulosa microcristallina (E 460)

Calcio idrogeno fosfato anidro (E 341)

Crospovidone

Magnesio stearato (E 470b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister PVC/PVDC-Alluminio:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Amlodipina AWP 5 mg compresse:

Blister PVC/PVDC-Al con 20, 28, 30, 50 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.W.P. srl

Largo Donegani, 2 – 20121 Milano

Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 038635025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina AWP 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese bianche, rotonde.

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 l'angina la dose abituale iniziale è 5 mg di Amlodipina AWP 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 AWP è stata utilizzata in associazione con i diuretici tiazidici, alfa bloccanti, betabloccanti o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Per l'angina, Amlodipina AWP è stata utilizzata in monoterapia o in associazione con medicinali antianginosi in pazienti con angina refrattaria ai nitrati e/o a dosi idonee di betabloccanti.

Non è necessario alcun aggiustamento di Amlodipina AWP nella somministrazione concomitante di diuretici tiazidici, betabloccanti e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Amlodipina AWP usata in dosi simili nei pazienti anziani o giovani è egualmente ben tollerata. Negli anziani si raccomandano regimi di dosaggio normali, ma l'aumento del dosaggio deve avvenire con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non sono state stabilite raccomandazioni di dosaggio; pertanto la dose deve essere selezionata con cautela e deve essere iniziata dalle dosi più basse dell'intervallo di dosi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La farmacocinetica dell'amlodipina non è stata studiata nella compromissione epatica grave. In caso di compromissione epatica grave l'amlodipina deve essere iniziata alla dose più bassa e titolata gradualmente.

Pazienti con compromissione renale

Le alterazioni nelle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di compromissione renale, pertanto si raccomanda il dosaggio normale. L'amlodipina non è dializzabile.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti con ipertensione dai 6 ai 17 anni di età

La dose antiipertensiva raccomandata per via orale nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e 17 anni è di 2,5 mg una volta al giorno come dose iniziale, per arrivare a 5 mg una volta al giorno se lo scopo della pressione sanguigna non viene raggiunto dopo 4 settimane. Dosi superiori a 5 mg al giorno non sono state studiate in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1 e 5.2).

Con questo medicinale non sono possibili dosi di amlodipina da 2,5 mg.

Bambini di età inferiore ai 6 anni

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Compresa per somministrazione orale.

4.3 Controindicazioni

Amlodipina è controindicata in pazienti con:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Pazienti con insufficienza cardiaca:

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine, studio placebo controllato in pazienti con insufficienza cardiaca grave (NYHA di grado III e IV), l'incidenza di edema polmonare segnalata era più alta nel gruppo trattato con l'amlodipina piuttosto che nel gruppo trattato con placebo (vedere paragrafo 5.1). I calcio antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poiché possono aumentare i rischi di eventi cardiovascolari futuri e di mortalità.

Uso in pazienti con funzionalità epatica compromessa:

L'emivita di amlodipina è prolungata e i valori di AUC sono più elevati in pazienti con funzionalità epatica compromessa; i dosaggi raccomandati non sono stati stabiliti. L'amlodipina deve quindi essere iniziata alla dose più bassa dell'intervallo di dose e deve essere usata con cautela, sia all'inizio del trattamento che all'aumento di dose. In pazienti affetti da grave compromissione epatica possono essere necessari una titolazione della dose graduale e un attento monitoraggio.

Uso nei pazienti anziani

Negli anziani, deve essere esercitata cautela quando si aumenta il dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Uso nell'insufficienza renale

L'amlodipina deve essere usata alle dosi normali in questi pazienti. Cambiamenti della concentrazione plasmatica dell'amlodipina non sono correlati con il livello della compromissione renale. L'amlodipina non è dializzabile.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sull'amlodipina

Inibitori del CYP3A4: L'uso concomitante di amlodipina con inibitori forti o moderati di CYP3A4 (inibitori della proteasi, antifungini azolitici, macrolidi come eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare aumenti significativi nell'esposizione ad amlodipina. La traduzione clinica di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto può essere necessario un monitoraggio clinico e un aggiustamento di dose.

Induttori del CYP3A4: Non ci sono dati disponibili sull'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, iperico perforato) può portare ad una riduzione della concentrazione plasmatica dell'amlodipina. Si deve esercitare cautela quando l'amlodipina è utilizzata in associazione con induttori del CYP3A4.

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché la biodisponibilità può essere aumentata in alcuni pazienti causando un aumento degli effetti di riduzione della pressione sanguigna.

Dantrolene (infusione): Negli animali, dopo somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare in associazione con ipercaliemia. A causa del rischio di ipercaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di calcioantagonisti quali amlodipina in pazienti sensibili a ipertermia maligna e nella gestione dell'ipertemia maligna.

Effetti dell'amlodipina su altri medicinali

Gli effetti dell'abbassamento della pressione sanguigna dell'amlodipina si aggiungono agli effetti dell'abbassamento della pressione sanguigna di altri medicinali con proprietà antiipertensive.

In studi di interazione clinica, l'amlodipina non influenza la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, etanolo (alcol), warfarin o ciclosporina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

In studi sugli animali, è stata osservata tossicità riproduttiva a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

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

Fertilità

In alcuni pazienti trattati con i calcioantagonisti sono stati riferiti cambiamenti biochimici reversibili della testa degli spermatozoi. I dati sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità sono insufficienti. In uno studio sul ratto, sono stati riscontrati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

Amlodipina può avere influenza minore o moderata sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Se i pazienti che prendono l'amlodipina soffrono di capogiri, cefalea, affaticamento o nausea, la capacità a reagire può essere compromessa. Si raccomanda cautela, in particolare all'inizio del trattamento.

4.11 Effetti indesiderati

Riassunto di sicurezza del prodotto

Le reazioni avverse più comunemente riferite durante il trattamento sono sonnolenza, capogiro, cefalea, palpitazioni, vampate, dolore addominale, nausea, gonfiore delle caviglie, edema e affaticamento.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Durante il trattamento con amlodipina sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: Molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune: ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$); molto raro: ($\leq 1/10.000$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità:

Classificazione per sistemi e organi	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	Insonnia, cambiamenti dell'umore (inclusa l'ansia), depressione
	Raro	Confusione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sonnolenza, capogiri, mal di testa (in particolar modo 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, alterazione delle abitudini intestinali (incluse diarrea e costipazione), bocca secca
	Molto raro	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale
Patologie epatobiliari	Molto raro	Epatite, ittero, enzimi epatici elevati *
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Alopecia, porpora, scolorimento della pelle, iperidrosi, prurito, eruzioni, 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, dolore alla schiena,
Patologie renali e urinarie	Non comune	Minzione disturbata, nocturia, aumentata frequenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Impotenza, ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Edema, fatica
	Non comune	Dolore toracico, astenia, dolore, malessere
Esami diagnostici	Non comune	Aumento o diminuzione del peso

* nella maggior parte dei casi consistente con colestasi

Sono stati riferiti casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

4.12 Sovradosaggio

Negli uomini, è limitata l'esperienza con il sovradosaggio intenzionale

Sintomi:

I dati disponibili suggeriscono che il sovradosaggio evidente può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica e ad una possibile tachicardia riflessa. E' stata riportata una marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica che include shock con esiti fatali.

Trattamento:

Per l'ipotensione clinicamente significativa causata dal sovradosaggio di amlodipina si richiede un supporto attivo cardiovascolare incluso un monitoraggio frequente della funzionalità cardiaca e respiratoria, innalzamento delle estremità, e attenzione al volume di liquido circolante e di fuoriuscita di urina.

Un vasocostrittore può essere di aiuto nel riportare il tono vascolare e la pressione sanguigna, 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 si può eseguire la lavanda gastrica. In volontari 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 dell'amlodipina.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare

Codice ATC: C08CA01

L'amlodipina è un inibitore del flusso di ioni calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti lenti del canale o antagonisti di ioni calcio) e inibisce l'afflusso di ioni calcio nelle cellule della muscolatura liscia dei vasi e del cuore.

Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'amlodipina è dovuto all'effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare. Non è stato completamente chiarito il meccanismo preciso attraverso il quale amlodipina allevia l'angina, ma essa riduce il carico ischemico totale attraverso le due seguenti azioni:

3. L'amlodipina dilata le arteriole periferiche e questo riduce la resistenza periferica (postcarico) contro cui il cuore lavora. Poiché la frequenza cardiaca resta stabile, questa diminuzione di lavoro del cuore riduce il consumo dell'energia del miocardio e la richiesta di ossigeno.
4. Il meccanismo d'azione dell'amlodipina comporta probabilmente la dilatazione delle principali arterie coronariche e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normali che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno alla muscolatura del miocardio in pazienti con spasmo dell'arteria coronarica (angina di Prinzmetal o angina variante).

In *pazienti con ipertensione*, la dose una volta al giorno determina una riduzione clinicamente significativa della pressione sanguigna sia in posizione supina sia in posizione eretta che persiste per 24 ore. Poiché l'azione inizia lentamente, la somministrazione dell'amlodipina non conduce a ipotensione acuta.

In *pazienti con angina*, la somministrazione di amlodipina una volta al giorno aumenta il tempo totale di esercizio, il tempo di insorgenza di un attacco anginoso e il tempo di comparsa della depressione di 1 mm dell'intervallo ST e diminuisce sia la frequenza dell'attacco anginoso sia il consumo di compresse di gliceril trinitrato.

Amlodipina non è stata associata ad effetti metabolici avversi o ad alterazioni nei valori dei lipidi plasmatici ed è idonea per l'uso in pazienti con asma, diabete e gotta.

Uso in pazienti con coronaropatia

L'efficacia di amlodipina nella prevenzione di eventi clinici in pazienti con coronaropatia è stata valutata nello studio CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis), uno studio indipendente, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 1997 pazienti. Di questi, 663 sono stati trattati con amlodipina 5-10 mg, 673 con

enalapril 10-20 mg e 655 con placebo, in aggiunta ad una cura standard con statine, betabloccanti, diuretici ed aspirina per 2 anni. I risultati chiave di efficacia vengono presentati in tabella 1. I risultati indicano che il trattamento con amlodipina era associato a un minor numero di ospedalizzazioni per angina e procedure di rivascularizzazione in pazienti con coronaropatia.

Tabella 1. Incidenza dei risultati clinici significativi per CAMELOT					
Risultati	Frequenze di eventi cardiovascolari No. (%)			Amlodipina vs. Placebo	
	Amlodipina	Placebo	Enalapril	Indice di rischio (95% IC)	P Value
Endpoint primario Eventi avversi cardiovascolari	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
Componenti individuali:					
Rivascularizzazione coronarica	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	,03
Ospedalizzazione per angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
IM non fatale	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
Ictus o TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15
Morte cardiovascolare	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Ospedalizzazione per CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Arresto cardiaco rianimato	0	4 (0,6)	1 (0,1)	n/a	,04
Vasculopatia periferica di nuova insorgenza	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

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

Uso nei pazienti con insufficienza cardiaca

Negli studi emodinamici e in studi clinici basati su test di esercizio in pazienti con insufficienza cardiaca NYHA di classe II-IV, è stato evidenziato che l'amlodipina non causa alcun deterioramento clinico, misurato come tolleranza all'esercizio, come frazione di eiezione del ventricolo sinistro e come segni e sintomi clinici.

In uno studio controllato con placebo (PRAISE) progettato per valutare pazienti con insufficienza cardiaca NYHA di classe III-IV, trattati con digossina, diuretici e ACE inibitori, si è visto che l'amlodipina non causa alcun incremento del rischio di mortalità o del rischio combinato di mortalità e morbilità con insufficienza cardiaca.

Uno studio di follow up, a lungo termine, controllato con placebo (PRAISE 2) di amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III-IV senza sintomi clinici o accertamenti obiettivi indicativi alla base della malattia ischemica trattati con dosi stabili di ACE inibitori e diuretici, l'amlodipina non ha avuto effetto sulla mortalità totale o cardiovascolare. In questa stessa popolazione il trattamento con l'amlodipina era associato ad un incremento nell'edema polmonare.

Studio sul trattamento per la prevenzione di attacchi cardiaci (ALLHAT)

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

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni sono stati randomizzati e seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno uno dei fattori di rischio aggiuntivi per coronaropatia, inclusi: precedente infarto del miocardio o ictus (> 6 mesi prima dell'arruolamento) o altre patologie aterosclerotiche documentate (51,5% totale), diabete di tipo 2 (36,1%), colesterolo HDL <35 mg/dL (11,6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata tramite elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), tabagismo in corso (21,9%).

L'endpoint primario era un endpoint composito di coronaropatia fatale o infarto del miocardio non fatale. Non c'è stata differenza significativa nell'endpoint primario tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone: RR 0,98 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli endpoint secondary, l'incidenza di cardiopatia (componente di un endpoint composito cardiovascolare combinato) è stata significativamente più elevata nel gruppo di amlodipina rispetto al gruppo di clortalidone (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). Tuttavia, non c'è stata differenza significativa nella mortalità per tutte le cause tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone RR 0,96 95% IC [0,89-1,02] p=0,20.

Usa nei bambini (età pari o superiore ai 6 anni)

In uno studio su 268 bambini di età compresa tra 6 e 17 anni con ipertensione principalmente secondaria, il confronto di dosi da 2,5 mg e 5,0 mg di amlodipina con placebo ha mostrato che entrambe le dosi riducevano la pressione sanguigna sistolica molto più del placebo. La differenza tra le due dosi non era 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 di amlodipina nella terapia infantile per ridurre la morbilità e la mortalità nell'età adulta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento/Distribuzione

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina viene lentamente assorbita dal tratto gastrointestinale. L'assorbimento dell'amlodipina non è influenzato dall'assunzione concomitante di cibo. La biodisponibilità assoluta del composto immodificato è di circa 64-80 %. I livelli di picco plasmatico si raggiungono da 6 a 12 ore dopo la dose. Il volume di distribuzione è di circa 20 l/kg. Il pKa dell'amlodipina è 8,6. Il legame con le proteine plasmatiche in vitro è di circa il 98%.

Metabolismo/eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica varia da 35 a 50 ore.

I livelli plasmatici allo stato stazionario si raggiungono dopo 7-8 giorni consecutivi.

L'amlodipina è ampiamente metabolizzata a metaboliti inattivi. Circa il 60% della dose somministrata viene escreta nelle urine, di cui circa il 10% nella forma immodificata amlodipina.

Pazienti anziani

Il tempo per raggiungere le concentrazioni di picco plasmatico di amlodipina è lo stesso negli anziani e nei pazienti giovani. La clearance dell'Amlodipina può essere ridotta nei pazienti anziani così che l'area sotto la curva (AUC) e l'emivita di eliminazione finale siano aumentate. L'aumento dell'AUC e l'emivita di eliminazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, sono stati quelli attesi per i pazienti dello studio del gruppo di età (vedere paragrafo 4.4).

Uso nei bambini

È stato condotto uno studio di farmacocinetica su una popolazione di 74 bambini ipertesi con età compresa tra 1 mese e 17 anni (con 34 pazienti di età compresa tra i 6 e i 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra i 13 e 17 anni), trattati con amlodipina tra 1,25 e 20 mg, ciascuna dose somministrata una o due volte al giorno. Nei bambini di 6-12 anni e negli adolescenti di 13-17 anni di età la tipica clearance (CL/F) orale è stata rispettivamente di 22,5 e 27,4 L/h nei maschi, e rispettivamente di 16,4 e 21,3 L/h nelle femmine. È stata osservata una grande variabilità nell'esposizione tra gli individui.

I dati riportati nei bambini al di sotto dei 6 anni di età sono limitati.

Pazienti con funzionalità renale compromessa

L'amlodipina è ampiamente metabolizzata a metaboliti inattivi. Il 10 % della sostanza viene escreta immodificata nelle urine. I cambiamenti nelle concentrazioni plasmatiche dell'amlodipina non sono

correlati con il grado di compromissione renale. In questi pazienti, l'amlodipina può essere somministrata al dosaggio normale. L'amlodipina non è dializzabile.

Pazienti con compromissione epatica

L'emivita dell'amlodipina è prolungata in pazienti con funzionalità epatica compromessa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, durata prolungata del travaglio e ridotta sopravvivenza del cucciolo a dosi circa 50 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo espressa in mg/kg.

Compromissione della fertilità

Non ci sono stati effetti 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 (8 volte* la dose massima raccomandata nell'uomo di 10 mg espressi in mg/m²). In un altro studio in cui i ratti maschi sono stati trattati con amlodipina bisilato per 30 giorni ad una dose paragonabile alla dose per l'uomo espressa in mg/kg, sono stati rilevati riduzione plasmatica dell'ormone follicolo-stimolante e testosterone, nonché nella densità spermatica e nel numero di spermatidi e cellule di Sertoli.

Potenziale cancerogeno, mutagenesi

Ratti e topi trattati con amlodipina nella dieta per due anni, a concentrazioni calcolate per fornire livelli di dose giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die non hanno mostrato evidenza di potenziale cancerogeno. La dose più elevata (per i topi, simile alla dose clinica massima raccomandata di 10 mg espressa in mg/m², e per i ratti due volte questa dose massima) era vicina alla dose massima tollerata per i topi ma non per i ratti.

Gli studi di mutagenicità non rivelano effetti farmaco-correlati sia a livelli dei geni che a livello dei cromosomi.

*Sulla base del peso dei pazienti di 50 kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone K 30

Cellulosa microcristallina (E 460)

Calcio idrogeno fosfato anidro (E 341)

Crospovidone

Magnesio stearato (E 470b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister PVC/PVDC-Alluminio:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Amlodipina AWP 10 mg compresse:

Blister PVC/PVDC-Al con 14, 20, 30, 50 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.W.P. srl

Largo Donegani, 2 – 20121 Milano

Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 038635064

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 novembre 2011

11. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

febbraio 2012

Agenzia Italiana del Farmaco