

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina Bluefish 5 mg compresse
Amlodipina Bluefish 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato)
Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

5 mg: compresse di colore bianco o quasi bianco, piatte, di forma cilindrica, con angoli smussati e dimensioni approssimative di 7,9 x 5,6 mm, con impresso "C" su un lato e "58" sull'altro lato.

10 mg: compresse di colore bianco o quasi bianco di circa 9,5 mm, piatte, di forma rotonda, con angoli smussati, con impresso "C" su un lato e "59" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione
Angina pectoris stabile cronica
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 consigliata è di 5 mg di Amlodipina Bluefish una volta al giorno, che può essere aumentata fino a una dose massima di 10 mg in funzione della risposta individuale del paziente.

Nei pazienti ipertesi, Amlodipina Bluefish è stata usata in associazione con un diuretico tiazidico, un alfa bloccante, un beta bloccante o un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Per l'angina, Amlodipina Bluefish può essere impiegata sia in monoterapia o in associazione con altri medicinali antianginosi nei pazienti con angina refrattaria ai nitrati e/o ad adeguate dosi di beta bloccanti.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Amlodipina Bluefish in caso di somministrazione concomitante di diuretici tiazidici, beta bloccanti ed inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Popolazioni speciali

Anziani

A dosaggi simili, Amlodipina Bluefish risulta ugualmente ben tollerata sia nei pazienti anziani che nei pazienti più giovani. Si raccomandano quindi normali regimi posologici nell'anziano, tuttavia l'aumento del dosaggio deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

Non sono state stabilite raccomandazioni riguardanti la posologia per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata; pertanto, la scelta del dosaggio deve essere effettuata con cautela, utilizzando la dose minima disponibile nell'intervallo di dosaggio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La farmacocinetica dell'amlodipina non è stata studiata in presenza di funzionalità epatica gravemente compromessa. Il trattamento con amlodipina deve quindi essere iniziato con la dose più bassa e titolato lentamente nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica.

Compromissione della funzionalità renale

Le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate con il grado di compromissione renale, pertanto si raccomanda l'impiego del normale dosaggio. L'amlodipina non è dializzabile.

Popolazione pediatrica

Bambini ed adolescenti ipertesi di età compresa tra 6 e 17 anni

La dose orale antiipertensiva raccomandata nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni è 2,5 mg una volta al giorno come dose iniziale, da aumentare eventualmente a 5 mg una volta al giorno nel caso in cui il controllo pressorio non venga raggiunto dopo 4 settimane. Dosi superiori a 5 mg al giorno non sono state valutate nei pazienti pediatrici (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

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

Bambini di età inferiore a 6 anni

Non sono disponibili dati.

Modo di somministrazione

Compresse per uso orale

4.3 Controindicazioni

L'amlodipina è controindicata nei pazienti con:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina nella crisi ipertensiva non sono state stabilite.

Uso nei pazienti con insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine controllato con placebo condotto in pazienti con grave insufficienza cardiaca (classe NYHA III e IV) si è osservato che l'incidenza di edema polmonare era superiore nel gruppo trattato con amlodipina rispetto al gruppo trattato con placebo (vedere paragrafo 5.1). I calcio antagonisti, inclusa l'amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poichè possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e la mortalità.

Uso nei pazienti con compromissione della funzione epatica

L'emivita dell'amlodipina è prolungata ed i valori di AUC sono superiori nei pazienti con funzione epatica compromessa; non sono state stabilite raccomandazioni per il dosaggio. Pertanto il trattamento con amlodipina deve essere iniziato con la più bassa dose disponibile nell'intervallo di dosaggio, esercitando particolare cautela sia all'inizio del trattamento sia quando si procede all'aumento della dose. I pazienti con grave compromissione della funzione epatica possono richiedere una lenta titolazione della dose ed un attento monitoraggio.

Uso nei pazienti anziani

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

Uso nei pazienti con insufficienza renale

In questi pazienti l'amlodipina può essere utilizzata alle dosi abituali. Le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di compromissione renale. Amlodipina non è dializzabile.

4.4 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 del CYP3A4 (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi come eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) possono aumentare in maniera significativa l'esposizione all'amlodipina portando ad un aumento del rischio di ipotensione. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto può rendersi necessario un monitoraggio clinico ed un adeguamento della dose.

Induttori del CYP3A4:

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

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata, a causa del possibile aumento della biodisponibilità in alcuni pazienti, con conseguente potenziamento degli effetti ipotensivi.

Dantrolene (infusione): Negli animali, dopo somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare, in

associazione ad iperkaliemia. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di calcio antagonisti, come l'amlodipina, nei pazienti predisposti ad ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Effetti dell'amlodipina sugli altri medicinali

Gli effetti di amlodipina sulla diminuzione della pressione arteriosa si sommano agli effetti della diminuzione della pressione esercitata da altri farmaci con proprietà antiipertensive.

Tacrolimus

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

Ciclosporine

Non sono stati condotti studi di interazione farmacologica con ciclosporina e amlodipina in volontari sani o altre popolazioni, ad eccezione dei pazienti sottoposti a trapianto di rene, nei quali sono stati osservati incrementi variabili della concentrazione di valle (media 0%-40%) di ciclosporina. Occorre prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina nei pazienti sottoposti a trapianto di rene che assumono amlodipina, e ridurre la dose di ciclosporina se necessario.

Simvastatina: La co-somministrazione di dosi multiple da 10 mg di amlodipina con 80 mg di simvastatina ha prodotto un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla simvastatina in monoterapia. Nei pazienti in trattamento con amlodipina la dose di simvastatina deve essere limitata a 20 mg al giorno.

In studi clinici di interazione l'amlodipina non ha influenzato le proprietà farmacocinetiche di atorvastatina, digossina o warfarin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza dell'amlodipina sulla gravidanza umana non è stata stabilita.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva a dosaggi elevati (vedere paragrafo 5.3).

L'uso durante la gravidanza è raccomandato solo in assenza di un'alternativa più sicura e quando la patologia stessa comporta un grave rischio per la salute della madre e del feto.

Allattamento

L'amlodipina viene escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3 - 7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con amlodipina deve essere presa tenendo conto dei benefici dell'allattamento al seno per il bambino e dei benefici della terapia con amlodipina per la madre.

Fertilità

In alcuni pazienti trattati con calcio antagonisti sono state riportate alterazioni biochimiche reversibili della testa degli spermatozoi. I dati clinici riguardanti l'effetto potenziale dell'amlodipina sulla fertilità sono insufficienti. In uno studio condotto sui ratti sono stati osservati effetti avversi a carico della fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

L'amlodipina può avere una lieve o moderata influenza sulla capacità di guida o di utilizzo di macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina manifestano capogiri, cefalea, affaticamento o nausea la capacità di reazione può essere compromessa. Si raccomanda pertanto cautela, specie 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, arrossamento, dolore addominale, nausea, gonfiore alle caviglie, edema ed affaticamento.

Elenco in forma tabellare delle reazioni avverse

Durante il trattamento con amlodipina sono state osservate e riportate le seguenti reazioni avverse con le frequenze elencate di seguito: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$); non noto (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	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 dell'umore (compresa ansia), depressione
	Raro	Confusione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sonnolenza, capogiri, cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)
	Non comune	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia
	Molto raro	Ipertonia, neuropatia periferica
	Non noto	Disordini extrapiramidali
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi visivi (inclusa diplopia)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito

Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Molto raro	Infarto miocardico, aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)

Patologie vascolari	Comune	Arrossamento
	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 stipsi), 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, decolorazione della pelle, iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, esantema
	Molto raro	Angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Gonfiore alle caviglie
	Non comune	Artralgia, mialgia, crampi muscolari, mal di schiena
Patologie renali e urinarie	Non comune	Disturbi della minzione, nicturia, aumentata frequenza della minzione
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Impotenza, ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alle sedi di somministrazione	Comune	Edema, affaticamento
	Non comune	Dolore toracico, astenia, dolore, malessere
Esami diagnostici	Non comune	Aumento di peso, diminuzione di peso

*per la maggior parte compatibili con colestasi

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

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

Sintomi:

I dati disponibili suggeriscono che a seguito di sovradosaggio si possono manifestare vasodilatazione periferica eccessiva e possibilmente tachicardia riflessa. E' stata riportata ipotensione sistemica marcata e probabilmente prolungata, fino ad includere shock con esito fatale.

Trattamento:

L'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio di amlodipina richiede un supporto cardiovascolare attivo, comprendente un frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, il sollevamento delle estremità del paziente ed un controllo del volume dei liquidi circolanti e della produzione di urina.

L'utilizzo di un vasocostrittore può essere utile per ristabilire il tono vascolare e la pressione arteriosa, purché non vi siano controindicazioni per il suo impiego. Il calcio gluconato per endovena può risultare utile per contrastare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

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

Poiché il legame dell'amlodipina con le proteine plasmatiche è elevato, è improbabile che la dialisi possa arrecare alcun beneficio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Calcio antagonisti, calcio antagonisti selettivi con effetti principalmente vascolari. Codice ATC: C08CA01

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

Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare. Il meccanismo preciso per mezzo del quale l'amlodipina allevia l'angina non è stato completamente stabilito, ma l'amlodipina riduce il carico ischemico totale tramite le due azioni seguenti:

- 1) L'amlodipina dilata le arteriole periferiche riducendo così la resistenza periferica totale (post-carico) contro cui lavora il cuore. Considerando che la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione del carico del cuore riduce il consumo energetico e la richiesta di ossigeno da parte del miocardio.
- 2) Il meccanismo d'azione dell'amlodipina coinvolge probabilmente anche la dilatazione delle arterie coronariche principali e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normali che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio nei pazienti con spasmo delle arterie coronariche (angina di Prinzmetal o variante).

Nei pazienti con ipertensione, la monosomministrazione giornaliera induce riduzioni clinicamente significative della pressione arteriosa sia in posizione supina che in stazione eretta nell'arco delle 24 ore. A causa della lenta insorgenza d'azione, l'ipotensione acuta non rappresenta un'indicazione per la somministrazione di amlodipina.

Nei pazienti con angina, la monosomministrazione giornaliera di amlodipina aumenta il tempo totale di esercizio, il tempo all'insorgenza di un attacco anginoso ed il tempo alla comparsa della depressione di 1 mm del segmento ST, e riduce sia la frequenza degli attacchi di angina che il consumo di compresse di trinitroglicerina.

L'amlodipina non è stata associata a nessun degli effetti avversi metabolici o a variazioni dei lipidi plasmatici ed è adatta per l'uso in pazienti con asma, diabete e gotta.

Uso in pazienti con malattia coronarica (CAD)

L'efficacia dell'amlodipina nella prevenzione degli eventi clinici in pazienti con malattia coronarica (CAD) è stata valutata in uno studio indipendente, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo condotto in 1997 pazienti; Confronto tra Amlodipina ed Enalapril per Limitare l'Insorgenza di Trombosi (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis - CAMELOT). Di questi pazienti, 663 sono stati trattati con amlodipina 5-10 mg, 673 pazienti sono stati trattati con enalapril 10-20 mg, e 655 pazienti sono stati trattati con placebo, in aggiunta al trattamento standard con statine, beta-bloccanti, diuretici ed aspirina per 2 anni. I risultati principali relativi all'efficacia sono presentati nella Tabella 1. I risultati ottenuti indicano che il trattamento con amlodipina è stato associato ad un numero inferiore di ospedalizzazioni per angina e procedure di rivascularizzazione in pazienti con CAD.

Tabella 1. Incidenza degli esiti clinici significativi nello studio CAMELOT					
<u>Tasso di eventi cardiovascolari,</u> N. (%)				<u>Amlodipina vs. Placebo</u>	
Risultati	Amlodipina	Placebo	Enalapril	Rapporto di rischio (95% IC)	Valore di P
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 ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Arresto cardiaco resuscitato	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Nuova insorgenza di malattia vascolare periferica	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

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

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

Studi emodinamici e studi clinici controllati basati su test da sforzo condotti in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV, hanno mostrato che amlodipina non ha indotto un

peggiornamento clinico, come rilevabile dalla tolleranza allo sforzo, dalla frazione di eiezione del ventricolo sinistro e dalla sintomatologia clinica.

Uno studio controllato verso placebo (PRAISE) progettato per valutare i pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV in trattamento con digossina, diuretici ed ACE inibitori, ha mostrato che amlodipina non ha determinato un aumento del rischio di mortalità o del rischio combinato di mortalità e morbilità in pazienti con insufficienza cardiaca.

In uno studio di follow-up, a lungo termine, controllato verso placebo (PRAISE-2) si è osservato che amlodipina non ha avuto effetti sulla mortalità cardiovascolare totale in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III e IV senza sintomi clinici o segni obiettivi indicativi di malattia ischemica di base, in terapia con dosi fisse di ACE inibitori, digitale e diuretici. In questa stessa popolazione amlodipina è stata associata con un aumento delle segnalazioni di edema polmonare.

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

Uno studio di morbilità-mortalità, randomizzato in doppio cieco denominato "Trattamento antipertensivo ed Ipolipemizzante per Prevenire l'Attacco di Cuore" (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial -ALLHAT) è stato progettato per confrontare le più recenti terapie farmacologiche: amlodipina 2,5-10 mg/die (calcio antagonista) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea, con il trattamento a base di un diuretico tiazidico, il clortalidone 12,5-25 mg/die nell'ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età uguale o superiore a 55 anni sono stati randomizzati e seguiti per un periodo medio di 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno un ulteriore fattore di rischio di cardiopatia coronarica (CHD), tra cui: precedente infarto miocardico o ictus (> 6 mesi precedenti all'arruolamento) o documentazione di altre malattie cardiovascolari aterosclerotiche (CVD) (complessivamente 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), colesterolo HDL < 35 mg/dL (11,6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), stato attuale di fumatore (21,9%).

L'endpoint primario era rappresentato dall'associazione di cardiopatia coronarica (CHD) fatale o infarto miocardico non-fatale. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'endpoint primario tra la terapia a base di amlodipina e la terapia a base di clortalidone: RR 0,98 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli endpoint secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (un componente di un endpoint cardiovascolare composito associato) è apparsa significativamente superiore nel gruppo trattato con amlodipina rispetto al gruppo trattato con clortalidone (10,2% contro 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). Tuttavia, non è stata rilevata alcuna differenza significativa nella mortalità per qualsiasi causa tra la terapia a base di amlodipina e la terapia a base di clortalidone. RR 0,96 95% IC [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 amlodipina da 2,5mg ed una da 5mg verso il placebo, ha mostrato che entrambi i dosaggi hanno ridotto la pressione arteriosa sistolica in modo significativamente più marcato rispetto al placebo. La differenza tra le due dosi non è apparsa statisticamente significativa.

Gli effetti a lungo termine di amlodipina sulla crescita, la pubertà e lo sviluppo generale non sono stati studiati. Analogamente, l'efficacia di amlodipina nel lungo termine riguardo la riduzione della morbilità cardiovascolare in età pediatrica e la mortalità negli adulti non è stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione e legame alle proteine plasmatiche

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

La biodisponibilità dell'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 in monosomministrazione giornaliera. Amlodipina viene estesamente metabolizzata dal fegato in metaboliti inattivi, con il 10% del composto originario ed il 60% dei metaboliti escreti nelle urine.

Uso nell'insufficienza epatica

Sono disponibili dati clinici molto limitati riguardo la somministrazione di amlodipina in pazienti con funzionalità epatica compromessa. I pazienti con insufficienza epatica presentano una clearance dell'amlodipina ridotta, con un conseguente prolungamento dell'emivita ed un aumento dell'AUC pari a circa il 40-60%.

Uso negli anziani

Il tempo per raggiungere il picco delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina è simile nei soggetti anziani ed in quelli più giovani. Nei pazienti anziani la clearance dell'amlodipina tende a diminuire, con un conseguente incremento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Gli aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione osservati nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia erano attesi per i pazienti del gruppo di età valutato.

Uso nei bambini

Uno studio di farmacocinetica è stato condotto in una popolazione di 74 bambini ipertesi di età compresa tra 12 mesi e 17 anni (di cui 34 pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni), trattati con dosi di amlodipina variabili tra 1,25 e 20 mg somministrate una o due volte al giorno. Nei bambini di età compresa tra 6 e 12 anni e negli adolescenti di età compresa tra 13 e 17 anni la tipica clearance orale (CL/F) è stata rispettivamente di 22,5 e 27,4 L/ora nei maschi e rispettivamente 16,4 e 21,3 L/ora nelle femmine. E' stata osservata una grande variabilità interindividuale nell'esposizione. I dati relativi ai bambini al di sotto dei 6 anni sono limitati.

5.3 Dati pre-clinici di sicurezza

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione condotti nel ratto e nel topo hanno dimostrato un ritardo nel parto, un travaglio prolungato ed una diminuzione della sopravvivenza della prole a dosaggi circa 50 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo espressa in mg/kg.

Compromissione della fertilità

Non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (8 volte* la dose massima raccomandata nell'uomo pari a 10 mg su base mg/m²). In un altro studio effettuato nel ratto, nel quale i ratti maschi sono stati trattati con amlodipinabesilato per 30 giorni ad una dose comparabile con la dose umana espressa in mg/kg, è stata osservata una diminuzione dei livelli

plasmatici dell'ormone follicolo-stimolante e del testosterone, come pure una diminuzione della densità dello sperma e del numero di spermatozoi maturi e 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 pari a 0,5, 1,25, e 2,5 mg/kg/die, non hanno mostrato alcuna evidenza di cancerogenicità. La dose più elevata (per i topi, simile a, e per i ratti due volte* la dose clinica massima raccomandata di 10 mg espressa su base mg/m^2) si avvicinava alla dose massima tollerata per il topo ma non per il ratto.

Gli studi di mutagenesi non hanno rivelato 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

Compresse:

Cellulosa microcristallina

Calcio idrogeno fosfato anidro

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister bianco opaco in PVC/PVdC alluminio.

14, 20, 28, 30, 50 e 100 compresse.

E' 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

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
10028 Stoccolma
Svezia

Concessionario esclusivo per la vendita in Italia

Ranbaxy Italia S.p.A.
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano

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

039853015 - " 5 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
039853027 - " 5 mg compresse" 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
039853039 - " 5 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
039853041 - " 5 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
039853054 - " 5 mg compresse" 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
039853066 - " 5 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL

039853078 - " 10 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
039853080 - " 10 mg compresse" 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
039853092 - " 10 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
039853104 - " 10 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
039853116 - " 10 mg compresse" 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
039853128 - " 10 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30/08/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO