

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina Aurobindo 5 mg compresse
Amlodipina Aurobindo 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene Amlodipina besilato equivalente a 5 mg o 10 mg di amlodipina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

5 mg: compressa bianca o quasi bianca, piatta, smussata, di forma cilindrica con inciso "C" da un lato e "58" dall'altro lato. La dimensione è 7,9 mm x 5,6 mm

10 mg: compressa bianca o quasi bianca, piatta, smussata, di forma cilindrica [diametro 9,5 mm] con inciso "C" da un lato e "59" dall'altro lato.

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 di 5 mg una volta al giorno di Amlodipina Aurobindo, che può essere aumentata a una dose massima di 10 mg a seconda della risposta individuale del paziente.

Nei pazienti ipertesi, Amlodipina Aurobindo è stata utilizzata in combinazione con un diuretico tiazidico o un alfa-bloccante o un beta-bloccante o un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Per l'angina, Amlodipina Aurobindo può essere utilizzata come monoterapia o in combinazione con altri medicinali antianginosi in pazienti con angina refrattaria ai nitrati e / o ad adeguate dosi di beta-bloccanti.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Amlodipina Aurobindo nella somministrazione concomitante di diuretici tiazidici, beta-bloccanti e ACE-inibitori.

Popolazioni speciali

Anziani

Amlodipina Aurobindo viene utilizzata a dosi simili sia nei pazienti anziani che in quelli più giovani ed è ugualmente ben tollerata. Regimi di dosaggio normale 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 lieve o moderata insufficienza epatica; pertanto bisogna essere cauti nella scelta del dosaggio e si deve iniziare con il dosaggio più basso (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La farmacocinetica dell'amlodipina non è stata studiata nei casi di insufficienza epatica grave. Nei pazienti con grave insufficienza epatica 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 compromissione renale e, pertanto, è raccomandato il dosaggio normale. L'amlodipina non è dializzabile.

Popolazione pediatrica:

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

Nei pazienti pediatrici di età 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 a 5 mg al giorno non sono stati studiati in pazienti pediatrici (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Bambini di età inferiore a 6 anni

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Compresa per la somministrazione orale.

4.3 Controindicazioni

Amlodipina è controindicata in pazienti con:

- ipersensibilità ai derivati diidropiridinici, amlodipina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1
- ipotensione grave
- shock (incluso shock cardiogeno)
- ostruzione del tratto dell'efflusso del ventricolo sinistro (per es. stenosi aortica grave)
- insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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 (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 bloccanti dei canali del calcio, tra cui amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e mortalità.

Compromissione epatica

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

Popolazione anziana

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

Compromissione renale

L'amlodipina può essere usata con un dosaggio normale in tali pazienti. Le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di 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 forti o moderati inibitori del CYP3A4 (inibitori delle proteasi, antifungini azolici, macrolidi come eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può dar luogo ad

un significativo aumento nell'esposizione dell'amlodipina ciò comporta un rischio aumentato di ipotensione. La traduzione clinica di queste variazioni delle PK può essere più pronunciata negli anziani. Possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

Induttori del CYP3A4: Non ci sono dati disponibili per quanto riguarda l'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante di induttori di CYP3A4 (es. rifampicina, *Hypericum perforatum*) può dare una più bassa concentrazione plasmatica di amlodipina. Amlodipina deve essere utilizzata 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 della pressione arteriosa.

Dantrolene (infusione): Negli animali sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare in associazione con iperkaliemia dopo la somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda che la somministrazione concomitante di calcio antagonisti, quali amlodipina, debba essere evitata nei pazienti suscettibili di ipertermia maligna e nella gestione di ipertermia maligna.

Effetti dell'amlodipina su altri prodotti medicinali

Gli effetti antiipertensivi dell'amlodipina si sommano agli effetti antiipertensivi di altri medicinali con proprietà antiipertensive.

Tacrolimus: C'è il rischio di un aumento dei livelli di tacrolimus nel sangue quando viene somministrato in contemporanea con amlodipine ma il meccanismo farmacocinetico di questa interazione non è completamente conosciuto. Per evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus chiede il monitoraggio dei livelli di tacrolimus nel sangue e, se appropriato, un aggiustamento della dose di tacrolimus

Ciclosporine: non sono stati condotti studi di interazione con ciclosporina e amlodipina nei volontari sani o in altre popolazioni ad eccezione dei pazienti che hanno subito trapianto del rene, dove sono stati osservati aumenti variabili della concentrazione di ciclosporina (in media 0% - 40%).

Nei pazienti con trapianto del rene su amlodipina deve essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina e se necessario devono essere fatti riduzioni della dose di ciclosporina.

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

Negli studi clinici di interazione, non si è rilevata alcuna influenza dell'amlodipina sulla 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 una tossicità riproduttiva a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3).

L'uso in gravidanza è raccomandato solo quando non ci sono alternative più sicure e quando la malattia stessa comporta un rischio maggiore per la madre ed il feto.

Allattamento al seno

Non è noto se amlodipina sia escreta nel latte materno. Una 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 bambino e il beneficio della terapia con amlodipina per la madre.

Fertilità

In alcuni pazienti trattati con calcio-antagonisti sono stati segnalati cambiamenti biochimici reversibili nella testa degli spermatozoi. I dati clinici sono insufficienti per quanto riguarda il potenziale effetto dell'amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati trovati effetti negativi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

Amlodipina può avere un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina soffrono di vertigini, cefalea, affaticamento o nausea questo può compromettere la loro capacità di reagire.

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 sonnolenza, vertigini, 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 $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non noto (non può essere stabilito dai dati disponibili).

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

Classificazione 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 di umore (incluso ansia), depressione
	Raro	Confusione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sonnolenza, vertigini, mal di testa (specialmente all'inizio del trattamento)
	Non comune	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia
	Molto raro	Ipertonia, Neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbi della vista (incluso diplopia)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Aritmia (incluso bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
	Molto raro	Infarto miocardico, aritmia
Patologie vascolari	Comune	Vampate
	Non comune	Ipotensione
	Molto raro	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea
	Molto raro	Tosse, rinite
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, nausea dispepsia, alterate abitudini intestinali (incluso diarrea e costipazione)

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	Non comune	Vomito, , secchezza delle fauci
	Molto raro	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale
Patologie epato-biliari	Molto raro	Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Alopecia, porpora, alterazioni del colore della pelle, iperidrosi, prurito, rash, esantema orticaria.
	Molto raro	Angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Gonfiore alle caviglie, crampi muscolari
	Non comune	Artralgia, mialgia, dolore 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	Molto Comune	Edema
	Comune	Affaticamento, astenia
	Non comune	Dolore al petto, dolore, malessere
Esami diagnostici	Non comune	Aumento di peso, perdita di peso

*per lo più comprende colestasi

Sono stati segnalati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il Sito web:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

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

Sintomi:

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

Trattamento:

Per l'ipotensione clinicamente significativa causata dal sovradosaggio di amlodipina si richiede un supporto attivo cardiovascolare incluso un monitoraggio frequente delle funzionalità cardiaca e respiratoria, sollevamento 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 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 aiuto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: C 08 CA 01

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 amlodipina agisce sull'angina non è stato pienamente stabilito ma amlodipina riduce il carico ischemico totale tramite le due azioni seguenti:

- 1) L'amlodipina dilata le arterie 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 d'ossigeno del miocardio.
- 2) Il meccanismo d'azione dell'amlodipina probabilmente provoca anche la dilatazione delle arterie coronarie principali e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normali che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'ossigenazione del miocardio nei pazienti con spasmo delle arterie coronariche (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 in piedi per tutto l'intervallo di 24 ore. A causa della lenta insorgenza d'azione, ipotensione acuta non è una indicazione per la somministrazione di amlodipina.

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

L'amlodipina non è stata associata a nessun effetto negativo metabolico o cambiamenti nei lipidi plasmatici ed è adatta per l'uso in pazienti con asma, diabete e gotta.

Uso nei pazienti con malattia coronarica (CAD)

L'efficacia dell'amlodipina nel prevenire gli eventi clinici nei pazienti con malattia coronarica (CAD) è stata valutata in uno studio indipendente, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di 1997 pazienti; lo studio CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – Confronto tra amlodipina ed enalapril per limitare gli eventi trombotici). 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 le statine, i beta-bloccanti, diuretici e l'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 minor numero di ospedalizzazioni per angina e procedure di rivascolarizzazione nei 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
Endpoint primario					
Eventi avversi cardiovascolari	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.88)	.003
Componenti individuali					
Rivascolarizzazione coronarica	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)	.03

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 AIT	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 della 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, AIT attacchi ischemici transitori

Uso nei pazienti con insufficienza cardiaca

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

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

In un follow-up a lungo termine, di uno studio controllato con placebo (PRAISE-2) di amlodipina nei pazienti con insufficienza cardiaca di tipo III e IV della classificazione NYHA senza sintomi clinici né particolari segni obiettivi indicativi di malattie ischemiche, in terapie 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 edema polmonare.

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

Uno studio randomizzato in doppio cieco, per la morbilità e 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 (calcio-antagonista) 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 lieve-moderata."

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età dai 55 anni in su sono stati randomizzati e seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti avevano almeno un altro fattore di rischio di cardiopatia coronarica, tra cui: precedente infarto miocardico o ictus (> 6 mesi precedenti all'arruolamento) o la documentazione di altre malattie 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 composto di cardiopatia coronarica fatale e infarto non fatale del miocardio. Non c'era alcuna differenza significativa nell'endpoint primario tra terapia di base con amlodipina e 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 composto) 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 terapia di base con amlodipina e 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 6-17 anni con ipertensione prevalentemente secondaria, il confronto tra una dose di 2,5 mg e 5,0 mg di amlodipina con 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 sviluppo 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 alle proteine plasmatiche: dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina è ben assorbita con un picco nei livelli ematici tra 6-12 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 legato 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 nelle urine.

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

Popolazione anziana

Il tempo per raggiungere le concentrazioni di picco plasmatico di amlodipina è simile negli anziani e nei soggetti più giovani. La clearance dell'amlodipina tende ad 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 pazienti anziani studiati.

Popolazione pediatrica

Uno studio di farmacocinetica è stato condotto su una popolazione di 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 anno 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 una dose di amlodipina compresa tra 1,25 e 20 mg somministrati o una volta o due al giorno. Nei bambini tra i 6 e i 12 anni di età e negli adolescenti tra i 13 e 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. È stata osservata tra gli individui una grande variabilità nell'esposizione. I dati riportati nei bambini di età inferiore ai 6 anni 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 del travaglio e una ridotta sopravvivenza dei neonati con dosi circa 50 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo sulla base di mg / kg.

Riduzione 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 / giorno (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 nel 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 di 0,5, 1,25 e 2,5 mg / kg / die non hanno mostrato alcuna evidenza di cancerogenicità. La dose più

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 vicina alla dose massima tollerata per i topi ma non per i ratti.
Studi di mutagenicità hanno rivelato che non ci sono effetti legati 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
Calcio idrogeno fosfato anidro
Sodio amido glicolato
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 per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/ PVdC-Alluminio.

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 250, 300 e 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via San Giuseppe 102
21047 Saronno (VA)

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

040789012 "5 mg compresse" 7 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789024 "5 mg compresse" 10 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789036 "5 mg compresse" 14 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789048 "5 mg compresse" 15 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789051 "5 mg compresse" 20 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789063 "5 mg compresse" 28 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789075 "5 mg compresse" 30 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789087 "5 mg compresse" 50 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789099 "5 mg compresse" 56 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789101 "5 mg compresse" 60 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789113 "5 mg compresse" 84 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789125 "5 mg compresse" 90 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789137 "5 mg compresse" 98 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789149 "5 mg compresse" 100 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789152 "5 mg compresse" 120 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789164 "5 mg compresse" 200 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789176 "5 mg compresse" 250 compresse in blister PV/PVDC/AL

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

040789188 "5 mg compresse" 300 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789190 "5 mg compresse" 500 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789202 "10 mg compresse" 7 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789214 "10 mg compresse" 10 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789226 "10 mg compresse" 14 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789238 "10 mg compresse" 15 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789240 "10 mg compresse" 20 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789253 "10 mg compresse" 28 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789265 "10 mg compresse" 30 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789277 "10 mg compresse" 50 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789289 "10 mg compresse" 56 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789291 "10 mg compresse" 60 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789303 "10 mg compresse" 84 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789315 "10 mg compresse" 90 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789327 "10 mg compresse" 98 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789339 "10 mg compresse" 100 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789341 "10 mg compresse" 120 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789354 "10 mg compresse" 200 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789366 "10 mg compresse" 250 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789378 "10 mg compresse" 300 compresse in blister PV/PVDC/AL
040789380 "10 mg compresse" 500 compresse in blister PV/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
26/08/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

...