

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina Accord 5 mg compresse

Amlodipina Accord 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Amlodipina Accord 5 mg compresse

Ogni compressa contiene amlodipina besilato pari a 5 mg di amlodipina.

Amlodipina Accord 10 mg compresse

Ogni compressa contiene amlodipina besilato pari a 10 mg di amlodipina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

5 mg: Compresse di colore bianco, biconvesse, rotonde e di dimensioni pari a circa 6,6 mm

10 mg: Compresse di colore bianco, biconvesse, rotonde e di dimensioni pari a circa 8,5 mm

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Angina pectoris cronica stabile

Angina vasospastica (angina di Prinzmetal)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Sia per l'ipertensione che per l'angina pectoris, la dose iniziale abituale è di 5 mg una volta al giorno, che può essere aumentata fino a una dose massima di 10 mg, a seconda della risposta del singolo paziente.

Nei pazienti ipertesi, l'amlodipina 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, l'amlodipina può essere usata sia in monoterapia che in associazione con altri medicinali antianginosi, nei pazienti con angina refrattaria al trattamento con nitrati e/o con beta-bloccanti a dosaggi adeguati.

Non sono richieste titolazioni della dose di Amlodipina Accord compresse in caso di somministrazione concomitante di diuretici tiazidici, beta-bloccanti e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

L'amlodipina usata a dosi analoghe in pazienti anziani o più giovani è ugualmente ben tollerata. Nei pazienti anziani si raccomandano i regimi posologici normali, ma l'aumento di dosaggio va considerato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Non sono stati stabiliti dosaggi raccomandati per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata; pertanto la scelta della dose deve essere effettuata con cautela e deve partire dalla dose più bassa dell'intervallo posologico (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La farmacocinetica di amlodipina non è stata studiata nella compromissione grave della funzionalità epatica. Nei pazienti con compromissione epatica grave, il trattamento con amlodipina deve essere iniziato con la dose più bassa, seguita da una lenta titolazione della dose.

Pazienti con danno renale

Le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di compromissione renale, quindi è raccomandato il dosaggio normale. L'amlodipina non è dializzabile.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti con ipertensione di età compresa tra i 6 e i 17 anni

La dose antipertensiva raccomandata per via orale nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni è 2,5 mg una volta al giorno come dose iniziale, fino ad arrivare a 5 mg una volta al giorno, se lo scopo di controllare la pressione sanguigna non viene raggiunto dopo 4 settimane. Dosi superiori a 5 mg al giorno non sono state studiate in pazienti pediatrici (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Non è possibile somministrare dosi di amlodipina da 2,5 mg con questo medicinale.

Bambini di età inferiore ai 6 anni

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Compresa per somministrazione orale.

4.3 Controindicazioni

L'amlodipina è controindicata nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipotensione grave.
- Shock (incluso shock cardiogenico).

- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato).
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto acuto del miocardio.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Pazienti con insufficienza cardiaca:

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine, controllato con placebo, in pazienti con insufficienza cardiaca grave (NYHA di grado III e IV), l'incidenza segnalata di edema polmonare è risultata più elevata nel gruppo trattato con amlodipina rispetto al gruppo trattato con placebo (vedere paragrafo 5.1).

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

Pazienti con compromissione epatica:

L'emivita dell'amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori nei pazienti con funzionalità epatica compromessa; le dosi raccomandate non sono state stabilite. In questi pazienti, l'amlodipina deve quindi essere somministrata inizialmente al livello più basso dell'intervallo posologico e deve essere applicata con cautela, sia all'inizio del trattamento che quando si aumentano le dosi. Nei pazienti con compromissione epatica grave possono essere richiesti una lenta titolazione della dose e un attento monitoraggio.

Pazienti anziani

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

Pazienti con danno renale:

In questi pazienti, l'amlodipina può essere utilizzata a dosi normali. I cambiamenti della concentrazione plasmatica di amlodipina non sono correlati con il 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 inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina risultante in un incrementato rischio di ipotensione. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e una titolazione del dosaggio.

Induttori del CYP3A4:

Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina,

Hypericum perforatum) può portare a una riduzione della concentrazione plasmatica di amlodipina. L'amlodipina deve essere usata con cautela insieme con gli induttori del CYP3A4.

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o con succo di pompelmo non è raccomandata poiché in alcuni pazienti la biodisponibilità di amlodipina potrebbe aumentare e potenziare conseguentemente l'effetto antipertensivo.

Dantrolene (infusione): negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e di dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Effetti dell'amlodipina su altri medicinali

Gli effetti di amlodipina sulla diminuzione della pressione arteriosa si sommano agli effetti della diminuzione della pressione esercitata da altri agenti anti-ipertensivi.

Tacrolimus

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

Ciclosporina

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Negli studi sugli animali è stata osservata la 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

Amlodipina è stata trovata in neonati allattati al seno da donne trattate con l'amlodipina. L'effetto di amlodipina sui neonati non è conosciuto.

La decisione se continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/sospendere 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 bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati rilevati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

L'amlodipina può influire in modo lieve o moderato sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina soffrono di vertigini, cefalea, affaticamento o nausea, la capacità di reazione può essere compromessa. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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 ansia), depressione

Raro: confusione

Patologie del sistema nervoso

Comune: sonnolenza, capogiri, cefalea (particolarmente all'inizio del trattamento)

Non comune: tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, paraestesia

Molto raro: ipertonia, neuropatia periferica

Patologie dell'occhio

Comune: disturbi della vista (inclusa diplopia)

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: tinnito

Patologie cardiache

Comune: palpitazioni

Non comune: aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)

Molto raro: infarto del miocardio

Patologie vascolari

Comune: vampate

Non comune: ipotensione

Molto raro: vasculite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea

Non comune: tosse, rinite

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, nausea, dispepsia, abitudini intestinali alterate (incluse diarrea e stipsi)

Non comune: vomito, bocca secca

Molto raro: pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale

Patologie epatobiliari

Molto raro: epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: alopecia, porpora, scolorimento della cute, iperidrosi, prurito, eruzioni cutanee, 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, crampi muscolari

Non comune: mialgia, artralgia, dolore alla schiena

Patologie renali e urinarie

Non comune: disturbo della minzione, nicturia, aumentata 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 toracico, dolore, malessere

Esami diagnostici

Non comune: incremento ponderale, decremento ponderale* nella maggior parte dei casi coerente con 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. Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare eventuali sospette reazioni avverse attraverso il sistema di segnalazione nazionale all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

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

Sintomi:

I dati disponibili suggeriscono che un ingente sovradosaggio può causare una eccessiva vasodilatazione periferica e una possibile tachicardia riflessa. 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 da amlodipina è necessario un attivo supporto cardiovascolare comprendente il monitoraggio frequente

della funzionalità cardiaca e respiratoria, l'innalzamento delle estremità e un'attenzione al volume dei fluidi circolanti e della diuresi.

Per ristabilire il tono vascolare e la pressione sanguigna può essere di aiuto un vasocostrittore, purché non vi siano controindicazioni d'uso. Il calcio gluconato somministrato per via endovenosa può essere di beneficio per antagonizzare gli effetti dei bloccanti dei canali del calcio.

In alcuni casi può essere utile la lavanda gastrica. In volontari sani, l'uso di carbone attivo fino a 2 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 plasmatiche, la dialisi probabilmente non è di alcun beneficio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Bloccanti dei canali del calcio, bloccanti selettivi dei canali del calcio con prevalenti effetti vascolari. Codice ATC: C08CA01.

L'amlodipina è un inibitore dell'afflusso degli ioni di calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccante attivo sui canali lenti o antagonista degli ioni di calcio) e inibisce il flusso degli ioni di calcio attraverso la membrana verso l'interno della muscolatura liscia cardiaca e vascolare. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva è dovuto all'effetto di rilassamento diretto sulla muscolatura liscia vascolare. Il preciso meccanismo con cui l'amlodipina allevia l'angina non è stato completamente determinato, ma l'amlodipina riduce il carico ischemico totale con le seguenti due azioni:

1) L'amlodipina dilata le arteriole periferiche e riduce così la resistenza periferica totale (postcarico) contro cui il cuore lavora. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione di lavoro cardiaco riduce il consumo di energia da parte del miocardio e la richiesta di ossigeno.

2) Il meccanismo d'azione dell'amlodipina coinvolge probabilmente anche la dilatazione delle principali arterie coronarie e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normalmente irrorate che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio nei pazienti con spasmo coronarico (angina di Prinzmetal o variante).

Nei pazienti ipertesi, la monosomministrazione giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione sanguigna, sia in clinostatismo che in ortostatismo per l'intero periodo di 24 ore. A causa della lenta insorgenza d'azione, l'ipotensione acuta non rappresenta un evento legato alla somministrazione di amlodipina.

Nei pazienti con angina, una singola somministrazione giornaliera di amlodipina aumenta il tempo totale di esercizio, il tempo di insorgenza dell'angina ed il tempo di

comparsa della depressione di 1 mm del segmento ST, e diminuisce sia la frequenza degli attacchi anginosi che il consumo di compresse di gliceriltrinitrato.

Il trattamento con amlodipina non è stato associato a qualsiasi effetto metabolico avverso o ad alterazioni dei lipidi plasmatici; l'amlodipina è idonea per l'uso in pazienti affetti da asma, diabete e gotta.

Uso in pazienti affetti da coronaropatia (CAD)

È stata valutata l'efficacia di amlodipina nella prevenzione di eventi clinici in pazienti affetti da coronaropatia (CAD) in uno studio clinico indipendente, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 1.997 pazienti: lo studio CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – Confronto tra amlodipina ed enalapril nel ridurre gli eventi trombotici). 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 e aspirina, per 2 anni. I principali risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 1. Questi risultati indicano che il trattamento con amlodipina è stato associato ad un numero inferiore di ospedalizzazioni per angina e procedure di rivascolarizzazione in pazienti affetti da coronaropatia (CAD).

Tabella 1. Incidenza degli outcome clinici significativi dello studio CAMELOT

Esiti	Tasso di eventi cardiovascolari			Hazard Ratio (IC 95%)	Amlopidina vs. Placebo Valore di P
	Amlodipina	Placebo	Enalapril		
<u>Endpoint primari</u>					
Eventi cardiovascolari indesiderati	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
<u>Singole componenti</u>					
Rivascolarizzazione 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
Decesso per cause cardiovascolari	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia (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
Arteriopatia periferica di nuova insorgenza	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 del miocardio; TIA, attacco ischemico transitorio.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

Studi emodinamici e studi clinici controllati basati su test di esercizio in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV hanno evidenziato che l'amlodipina non ha causato alcun deterioramento clinico, misurato come tolleranza all'esercizio, come frazione di eiezione ventricolare sinistra e sintomatologia clinica.

In uno studio controllato con placebo (PRAISE), disegnato per valutare pazienti con insufficienza cardiaca di classe III-IV NYHA, trattati con digossina, diuretici e ACE-inibitori, si è visto che l'amlodipina non ha causato alcun incremento 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 con placebo (PRAISE-2) sull'amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV NYHA senza sintomi clinici o accertamenti obiettivi che suggeriscono o indicano l'esistenza di una patologia ischemica di base, trattati con dosi stabili di ACE-inibitori, digitale e diuretici, l'amlodipina non ha avuto alcun effetto sulla mortalità totale o cardiovascolare. In questa stessa popolazione il trattamento con amlodipina è risultato associato a un incremento dell'edema polmonare.

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

Uno studio clinico di morbilità-mortalità randomizzato in doppio cieco denominato ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) è stato condotto per mettere a confronto le due più recenti terapie farmacologiche: amlodipina 2,5-10 mg/die (bloccante dei canali del calcio) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea rispetto al trattamento con il diuretico tiazidico clortalidone 12,5-25 mg/die, nell'ipertensione da lieve a moderata.

In totale sono stati randomizzati 33.357 pazienti ipertesi di età ≥ 55 anni che sono stati seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno un fattore di rischio aggiuntivo di cardiopatia coronarica (CHD), inclusi: pregresso infarto del miocardio o ictus (> 6 mesi prima dell'arruolamento) o altra malattia cardiovascolare (CVD) aterosclerotica documentata (complessivamente 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), C-HDL < 35 mg/dl (11,6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), attualmente fumatore (21,9%).

L'endpoint primario consisteva in una combinazione di cardiopatia coronarica (CHD) fatale o infarto del miocardio non fatale. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'endpoint primario tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone: RR 0,98, IC 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Tra gli endpoint secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (una delle componenti dell'endpoint cardiovascolare composito) è stata significativamente più elevata 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 è stata osservata alcuna differenza nella mortalità per tutte le cause tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone. RR: 0,96 IC 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Uso pediatrico (bambini ≥ 6 anni di età)

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

Gli effetti a lungo termine dell'amlodipina su crescita, pubertà e sviluppo generale non sono stati studiati. L'efficacia a lungo termine dell'amlodipina nella terapia dell'infanzia nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare nella successiva età adulta, non è stata inoltre stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione, legame con le proteine plasmatiche:

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

La biodisponibilità dell'amlodipina non è influenzata dall'assunzione del cibo.

Biotrasformazione/eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica terminale è di circa 35-50 ore ed è coerente con la monosomministrazione giornaliera. L'amlodipina viene ampiamente metabolizzata dal fegato in metaboliti inattivi, con il 10% del composto progenitore e il 60% dei metaboliti escreti nelle urine.

Compromissione epatica

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. I pazienti con insufficienza epatica hanno una minore clearance di amlodipina che risulta in una emivita più lunga e in un aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

Popolazione anziana

Il tempo per raggiungere le concentrazioni plasmatiche massime di amlodipina è simile nei pazienti anziani e nei soggetti più giovani. Nei pazienti anziani la clearance di amlodipina tende a diminuire così che l'area sotto la curva (AUC) e l'emivita di eliminazione finale risultano aumentate. L'aumento dell'AUC e l'emivita di eliminazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sono risultati quelli previsti per i pazienti di questo gruppo di età.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio sulla farmacocinetica in una popolazione di 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (con 34 pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni) trattati con amlodipina a dosi comprese tra 1,25 e 20 mg, somministrate o una o due volte al giorno. Nei bambini da 6 a 12 anni di età e negli adolescenti da 13 a 17 anni di età la clearance orale tipica (CL/F) è risultata, rispettivamente, pari a 22,5 e 27,4 l/ora nei maschi e a, rispettivamente, 16,4 e 21,4 l/ora nelle femmine. È stata osservata una grande variabilità dell'esposizione tra gli individui. I dati riportati nei bambini di età inferiore ai 6 anni sono limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia riproduttiva

Gli studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno dimostrato un ritardo nella data del parto, un prolungamento della durata del travaglio e una ridotta sopravvivenza dei cuccioli a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato 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 (pari a 8 volte* la dose massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione di testosterone e di ormoni follicolo-stimolanti nel plasma, così come diminuzioni di densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte* la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti collegati al farmaco né a livello genetico né cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina

Sodio amido glicolato
Magnesio stearato
Disodio idrogeno citrato
Crospovidone
Croscarmellosa sodica

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

Confezioni blister in foglio di PVC/PVdC e foglio di alluminio.
5 mg - 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 compresse.
10 mg - 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

“5 mg compresse”, 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408016
“5 mg compresse”, 20 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408028
“5 mg compresse”, 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408030
“5 mg compresse”, 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408042
“5 mg compresse”, 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408055
“5 mg compresse”, 98 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408067
“5 mg compresse”, 100 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408079
“5 mg compresse”, 14 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408168
“5 mg compresse”, 60 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408170

“5 mg compresse”, 90 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408182
“10 mg compresse”, 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408081
“10 mg compresse”, 20 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408093
“10 mg compresse”, 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408105
“10 mg compresse”, 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408117
“10 mg compresse”, 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408129
“10 mg compresse”, 90 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408131
“10 mg compresse”, 98 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408143
“10 mg compresse”, 100 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408156
“10 mg compresse”, 14 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408194
“10 mg compresse”, 60 compresse in blister PVC/PVDC-AL – AIC nr. 041408206

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Marzo 2012

Data rinnovo più recente: 7 Giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO