

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina Teva Italia 5 mg compresse
Amlodipina Teva Italia 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Amlodipina Teva Italia 5 mg compresse
Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (come besilato).

Amlodipina Teva Italia 10 mg compresse
Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina (come besilato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Amlodipina Teva Italia 5 mg compresse
Comprese bianche, rotonde, della dimensione di 8 mm. Un lato è leggermente concavo, recante la scritta "A5" ed una linea di frattura. L'altro lato è leggermente convesso e liscio.
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Amlodipina Teva Italia 10 mg compresse
Comprese bianche, rotonde, della dimensione di 11 mm. Un lato è leggermente concavo, recante la scritta "A10" ed una linea di frattura. L'altro lato è leggermente convesso e liscio.
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

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, generalmente la dose iniziale è di 5 mg di amlodipina una volta al giorno che può essere aumentata fino ad una dose massima di 10 mg in base alla risposta individuale del paziente. Nei pazienti ipertesi, l'amlodipina è 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 può essere utilizzata come monoterapia o in combinazione con altri farmaci antianginosi in pazienti con angina refrattaria al trattamento con nitrati e/o con dosi adeguate di beta-bloccanti.

Non sono richiesti adattamenti del dosaggio di amlodipina in caso di somministrazione concomitante di diuretici tiazidici, beta-bloccanti o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

L'amlodipina usata a dosaggi analoghi in pazienti anziani o giovani è ugualmente ben tollerata. Negli anziani si raccomandano i dosaggi normalmente utilizzati, ma l'aumento del dosaggio deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Non sono state stabilite raccomandazioni riguardanti la posologia nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata; pertanto la scelta del dosaggio deve essere effettuata con cautela e si deve partire dal dosaggio più basso disponibile (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La farmacocinetica di amlodipina non è stata studiata in presenza di compromissione epatica grave. Nei pazienti con compromissione epatica grave, il trattamento con amlodipina deve essere iniziato con il dosaggio più basso, seguito da un graduale aggiustamento del dosaggio.

Pazienti con danno renale

Il grado di danno renale non è correlato a variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina, quindi si consiglia il dosaggio normale. L'amlodipina non è dializzabile.

Popolazione pediatrica

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

La dose orale antipertensiva raccomandata nei pazienti di età pediatrica compresa tra 6 e 17 anni è di 2,5 mg una volta al giorno come dose iniziale, titolabile a 5 mg una volta al giorno se il controllo della pressione sanguigna non è ottenuto dopo 4 settimane. Dosi superiori ai 5 mg al giorno non sono state studiate in pazienti pediatrici (vedi paragrafi 5.1 e 5.2).

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 per i pazienti che soffrono di:

- ipersensibilità al principio attivo, agli altri derivati diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- ipotensione grave
- shock (incluso shock cardiogeno)
- ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (ad 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 nelle crisi ipertensive non sono state valutate.

Pazienti con insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con prudenza. In uno studio a lungo termine, controllato verso il placebo, in pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca (Classe NYHA III e IV), l'incidenza di edema polmonare riportata è stata maggiore nel gruppo trattato con amlodipina rispetto a quello 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 di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori nei pazienti con funzionalità epatica compromessa; non sono state stabilite raccomandazioni riguardanti la posologia. L'amlodipina, perciò, deve essere inizialmente assunta al dosaggio più basso ed usata con cautela sia all'inizio del trattamento che all'aumentare del dosaggio. Nei pazienti con compromissione epatica grave possono essere richiesti una lenta titolazione del dosaggio ed un attento monitoraggio.

Pazienti anziani

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

Pazienti con danno renale

L'amlodipina può essere usata in tali pazienti alle dosi normali indicate. Le modifiche delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate con il grado di danno renale. L'amlodipina non è dializzabile.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sull'amlodipina

Inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori potenti o moderati del CYP3A4 (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione ad amlodipina con conseguente aumento del rischio di ipotensione. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto, possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento del dosaggio.

La claritromicina è un inibitore del CYP3A4. Vi è un aumento del rischio di ipotensione nei pazienti che ricevono claritromicina con amlodipina. È raccomandata un'attenta osservazione dei pazienti quando amlodipina è co-somministrata con claritromicina.

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, poiché in alcuni pazienti la biodisponibilità di amlodipina potrebbe aumentare e potenziare, conseguentemente, l'effetto antipertensivo di amlodipina.

Dantrolene (infusione)

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

Effetti dell'amlodipina su altri medicinali

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

Tacrolimus

Vi è il rischio di un aumento dei livelli ematici di tacrolimus quando co-somministrato con amlodipina ma il meccanismo farmacocinetico di questa interazione non è completamente compreso. Al fine di evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e, quando opportuno, l'aggiustamento della dose di tacrolimus.

Inibitori del bersaglio meccanicistico della rapamicina (mTOR)

Gli inibitori di mTOR come sirolimus, temsirolimus ed everolimus sono substrati del CYP3A. L'amlodipina è un inibitore debole del CYP3A. Con l'uso concomitante di inibitori di mTOR, l'amlodipina può aumentare l'esposizione degli inibitori dell'mTOR.

Ciclosporina

Non sono stati condotti studi di interazione farmacologica con ciclosporina e amlodipina in volontari sani o in altre popolazioni, ad eccezione dei pazienti con trapianto renale nei quali sono stati osservati aumenti variabili della concentrazione di valle della ciclosporina (media 0% - 40%). Occorre prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina in pazienti con trapianto renale trattati con amlodipina e la riduzione della dose di ciclosporina deve essere fatta quando necessario.

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 a 20 mg al giorno nei pazienti trattati con amlodipina.

In studi clinici di interazione l'amlodipina non ha mostrato di influire sulla farmacocinetica di atorvastatina, digossina o warfarin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti di tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3).

L'uso in gravidanza è raccomandato solamente se non c'è un'alternativa più sicura e quando la malattia stessa comporta un rischio maggiore per la madre e per il 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 di continuare o meno l'allattamento, o continuare o meno la terapia con amlodipina deve essere fatta tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia con amlodipina per la madre.

Fertilità

In pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti relativi al potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti sono stati riportati effetti indesiderati sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

L'amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se i pazienti che fanno uso di amlodipina soffrono di giramenti di testa, mal di testa, affaticamento o nausea, la loro capacità di reagire 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 con amlodipina sono state sonnolenza, capogiro, cefalea, palpitazioni, rossore, dolore addominale, nausea, tumefazione della caviglia, edema e affaticamento.

Riassunto tabulare 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli reazioni avverse sono riportati 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 | Depressione, alterazioni dell'umore (compresa ansia), insonnia |
| | 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 nota | Disturbo extrapiramidale |
| Patologie dell'occhio | Comune | Disturbo visivo (inclusa diplopia) |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | Non comune | Tinnitus |
| Patologie cardiache | Comune | Palpitazioni |
| | Non comune | Aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale) |

| | | |
|---|--------------|---|
| | Molto raro | Infarto miocardico |
| Patologie vascolari | Comune | Rossore |
| | Non comune | Ipotensione |
| | Molto raro | Vasculite |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Comune | Dispnea |
| | Non comune | Tosse, rinite |
| Patologie gastrointestinali | Comune | Dolore addominale, nausea, dispepsia, alterata regolarità intestinale (incluso diarrea e stipsi) |
| | Non comune | Vomito, bocca secca |
| | Molto raro | Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale |
| Patologie epatobiliari | Molto raro | Epatite, ittero, enzimi epatici aumentati* |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Non comune | Alopecia, porpora, alterazione del colore della cute, iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, esantema, orticaria |
| | Molto raro | Angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità |
| | Non nota | Necrolisi epidermica tossica |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Comune | Tumefazione della caviglia, crampi muscolari |
| | Non comune | Artralgia, mialgia, dolore dorsale |
| Patologie renali ed urinarie | Non comune | Disturbo della minzione, nicturia, frequenza della minzione aumentata |
| 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 |

* principalmente compatibili con la 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'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

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

Sintomi

I dati disponibili suggeriscono che il sovradosaggio possa portare ad un'eccessiva vasodilatazione periferica e ad una possibile tachicardia riflessa. È stata riportata una marcata e, probabilmente, prolungata ipotensione sistemica, fino ad includere casi di shock con esito fatale.

Raramente è stato segnalato edema polmonare non cardiogeno come conseguenza di un sovradosaggio di amlodipina che può manifestarsi con un esordio ritardato (24-48 ore dopo l'ingestione) e richiedere supporto ventilatorio. Le misure rianimatorie precoci (incluso il sovraccarico di liquidi) per mantenere la perfusione e la gittata cardiaca possono essere fattori precipitanti.

Trattamento

L'ipotensione clinicamente significativa dovuta al sovradosaggio di amlodipina richiede un supporto cardiovascolare attivo, incluso frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento delle estremità, attenzione al volume dei liquidi circolanti e all'escrezione di urina.

Un vasocostrittore può essere d'aiuto per la riattivazione del tono vascolare e della pressione arteriosa, fatto salvo che non vi siano controindicazioni al suo impiego. Il gluconato di calcio per via endovenosa può essere utile per invertire gli effetti dell'inibizione 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 amlodipina 10 mg ha dimostrato di ridurre il tasso di assorbimento dell'amlodipina.

Poiché l'amlodipina è altamente legata alle proteine plasmatiche, non sono verosimilmente attesi benefici dalla dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Bloccanti dei canali del calcio, Bloccanti selettivi dei canali del calcio con prevalente effetto vascolare,

Codice ATC: C08CA01

Effetti farmacodinamici e meccanismo d'azione

Amlodipina è un inibitore dell'afflusso degli ioni calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti attivi sui canali lenti o antagonisti degli ioni di calcio) e inibisce l'afflusso transmembrana degli ioni calcio a livello della muscolatura liscia cardiaca e vascolare.

Il meccanismo dell'azione antipertensiva di amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare.

L'esatto meccanismo attraverso il quale l'amlodipina allevia l'angina non è stato pienamente determinato, ma l'amlodipina riduce il carico totale ischemico in base alle seguenti due azioni:

1. L'amlodipina dilata le arteriole periferiche e, quindi, riduce la resistenza periferica totale (post-

carico) contro cui lavora il cuore. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione del carico cardiaco porta ad una riduzione del consumo di energia e delle richieste di ossigeno da parte del miocardio.

2. Il meccanismo d'azione di amlodipina coinvolge, probabilmente, anche la dilatazione delle principali arterie coronariche 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).

Efficacia e sicurezza clinica

Nei pazienti con ipertensione, una dose singola giornaliera determina riduzioni clinicamente significative della pressione arteriosa, sia in clinostatismo che in ortostatismo, che perdura per 24 ore. A causa della graduale insorgenza dell'effetto di amlodipina, l'ipertensione acuta non rappresenta un evento legato alla somministrazione del farmaco.

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

Il trattamento con amlodipina non si associa ad alcun effetto metabolico indesiderato o ad alterazioni del profilo dei lipidi plasmatici e risulta idoneo per l'impiego 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 1997 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.

| Tabella 1. Incidenza degli outcome clinici significativi dello studio CAMELOT | | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------------------|-------------|
| <u>Tasso di eventi cardiovascolari,</u> | | | | Amlodipina vs. Placebo | |
| <u>n (%)</u> | | | | | |
| Esiti | Amlodipina | Placebo | Enalapril | Hazard Ratio (IC95%) | Valore di P |
| <u>Endpoint primari</u> | | | | | |
| Eventi avversi cardiovascolari | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88) | 0,003 |
| <u>Singole componenti</u> | | | | | |
| Rivascolarizzazione coronarica | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54-0,98) | 0,03 |
| Ospedalizzazione per angina | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41-0,82) | 0,002 |
| IM non fatale | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37-1,46) | 0,37 |
| Ictus o TIA | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19-1,32) | 0,15 |
| Decesso per cause cardiovascolari | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48-12,7) | 0,27 |

| | | | | | |
|---|---------|---------|---------|------------------|------|
| Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia (ICC) | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59 (0,14-2,47) | 0,46 |
| Arresto cardiaco resuscitato | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | NA | 0,04 |
| Arteriopatia periferica di nuova insorgenza | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50-13,4) | 0,24 |
| Abbreviazioni: ICC, insufficienza cardiaca congestizia; IC, intervallo di confidenza; IM, infarto del miocardio; TIA, attacco ischemico transitorio | | | | | |

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

Studi di emodinamica e studi clinici controllati basati sulla capacità di esercizio in pazienti affetti da insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV, hanno dimostrato che l'amlodipina non provoca alcun deterioramento clinico, come rilevabile dalla tolleranza all'esercizio fisico, dalla frazione di eiezione del ventricolo sinistro e dalla sintomatologia clinica.

Uno studio controllato verso placebo (PRAISE), ideato per valutare i pazienti affetti da insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV sottoposti a terapia con digossina, diuretici e ACE-inibitori, ha dimostrato che l'amlodipina non ha determinato un aumento del rischio di mortalità né un rischio combinato di mortalità e morbilità nell'insufficienza cardiaca.

In uno studio di follow-up su amlodipina, a lungo termine, controllato con placebo (PRAISE 2), in pazienti affetti da scompenso cardiaco di classe NYHA III-IV senza sintomi clinici o riscontri oggettivi indicativi di patologia ischemica, trattati con dosi fisse di ACE-inibitori, digitalici e diuretici, l'amlodipina non ha prodotto effetti sulla mortalità totale cardiovascolare. Nell'ambito di questa stessa popolazione, il trattamento con amlodipina è stato associato ad un aumento delle segnalazioni di edema polmonare.

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

Uno studio clinico relativo a 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 coronaropatia, inclusi: pregresso infarto del miocardio o ictus (> 6 mesi prima dell'arruolamento) o altra malattia cardiovascolare aterosclerotica documentata (complessivamente 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), C-HDL < 35 mg/dl (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), attualmente fumatore (21,9%).

L'*endpoint* primario consisteva in una combinazione di cardiopatia coronarica 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, IC95% [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 IC95% [0,89-1,02], $p=0,20$.

Uso pediatrico (bambini di ≥ 6 anni di età)

In uno studio su 268 bambini di età compresa tra i 6 e i 17 anni principalmente affetti da ipertensione secondaria, in cui sono stati confrontati amlodipina 2,5 mg e 5,0 mg con placebo, è stato dimostrato che entrambe le dosi di farmaco riducono la pressione arteriosa sistolica in misura

significativamente maggiore rispetto al placebo. La differenza tra i due dosaggi non è risultata statisticamente significativa.

Non sono stati studiati gli effetti a lungo termine di amlodipina su crescita, pubertà e sviluppo generale. Inoltre, non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine della terapia con amlodipina in età pediatrica sulla riduzione di morbilità e mortalità cardiovascolare in età adulta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione, legame con le proteine plasmatiche:

Dopo la somministrazione orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina è ben assorbita con livelli di picco plasmatico entro le 6-12 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 e l'80%. Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'amlodipina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 97,5%.

L'assunzione di cibo non altera la biodisponibilità di amlodipina.

Biotrasformazione/eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica terminale è circa 35 - 50 ore, ed è coerente con la monosomministrazione giornaliera. L'amlodipina è ampiamente metabolizzata dal fegato in metaboliti inattivi e il 10% viene eliminato con le urine come molecola base mentre il 60% in forma metabolizzata.

Compromissione epatica

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. I pazienti con insufficienza epatica presentano una diminuzione della clearance di amlodipina, con un conseguente prolungamento dell'emivita ed un aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

Popolazione anziana

Il tempo necessario per raggiungere le concentrazioni plasmatiche di picco di amlodipina è analogo sia negli anziani che nei pazienti più giovani.

Nei pazienti anziani la clearance di amlodipina tende a ridursi, con conseguenti aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione terminale. Gli aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia si sono rivelati in accordo con quanto previsto per i pazienti in questa fascia di età.

Popolazione pediatrica

Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato condotto su 74 bambini ipertesi, di età compresa tra 1 e 17 anni (con 34 pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra 13-17 anni), che hanno ricevuto una dose di amlodipina compresa tra 1,25 e 20 mg somministrati una o due volte al giorno. Nei bambini tra i 6 e i 12 anni di età e negli adolescenti di età compresa tra 13 e 17 anni, 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 relativi 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 mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Compromissione 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
Calcio fosfato dibasico
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister 5 anni.
Flacone HDPE 2 anni
Flacone HDPE – Data di scadenza dopo prima apertura – 4 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

1 Blister in PVC/PVdC-alluminio, di colore bianco opaco, contenuti in scatole di cartoncino

Amlodipina Teva Italia 5 mg compresse

Confezioni: 15, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 200, 250 e 300 (10 x 30) compresse.

Confezione calendario: 28 compresse.

Confezione ospedaliera: 50 compresse.

Amlodipina Teva Italia 10 mg compresse

Confezioni: 14, 15, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 200 e 250 compresse.

Confezione calendario: 28 compresse.

Confezione ospedaliera 50 compresse.

2 Flacone in HDPE con tappo bianco opaco a vite anti-manomissione in PP

Contenitore bianco opaco per le compresse in polietilene:

Amlodipina Teva Italia 5 mg compresse

35ml: 30, 98 e 100 compresse/flacone

75ml: 200 e 250 compresse/flacone

Amlodipina Teva Italia 10 mg compresse

35ml: 30 unità /flacone

75ml: 98 e 100 unità /flacone

150ml: 200 e 250 unità /flacone

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

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 – 20123 Milano

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

038548018 "5 mg compresse" 15 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548020 "5 mg compresse" 20 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548032 "5 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548044 "5 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PVdC/Al (Confezione Calendario)
038548057 "5 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548069 "5 mg compresse" 30 (3x10) compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548071 "5 mg compresse" 50 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548083 "5 mg compresse" 50 compresse in blister PVC/PVdC/Al (Confezione Ospedaliera)
038548095 "5 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548107 "5 mg compresse" 84 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548119 "5 mg compresse" 90 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548121 "5 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548133 "5 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548145 "5 mg compresse" 112 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548451 "5 mg compresse" 120 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548311 "5 mg compresse" 200 compresse in blister PVC/PVDC/AL
038548335 "5 mg compresse" 250 compresse in blister PVC/PVDC/AL
038548158 "5 mg compresse" 300 (10x30) compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548160 "10 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548172 "10 mg compresse" 15 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548184 "10 mg compresse" 20 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548196 "10 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548208 "10 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PVdC/Al (Confezione Calendario)
038548210 "10 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548222 "10 mg compresse" 30 (3x10) compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548234 "10 mg compresse" 50 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548246 "10 mg compresse" 50 compresse in blister PVC/PVdC/Al (Confezione Ospedaliera)
038548259 "10 mg compresse" 56 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548261 "10 mg compresse" 84 compresse in blister PVC/PVdC/Al

038548273 "10 mg compresse" 90 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548285 "10 mg compresse" 98 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548297 "10 mg compresse" 100 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548309 "10 mg compresse" 112 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548463 "10 mg compresse" 120 compresse in blister PVC/PVdC/Al
038548323 "10 mg compresse" 200 compresse in blister PVC/PVDC/AL
038548347 "10 mg compresse" 250 compresse in blister PVC/PVDC/AL
038548350 "5 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE
038548362 "5 mg compresse" 98 compresse in flacone HDPE
038548374 "5 mg compresse" 100 compresse in flacone HDPE
038548386 "5 mg compresse" 200 compresse in flacone HDPE
038548398 "5 mg compresse" 250 compresse in flacone HDPE
038548400 "10 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE
038548412 "10 mg compresse" 98 compresse in flacone HDPE
038548424 "10 mg compresse" 100 compresse in flacone HDPE
038548436 "10 mg compresse" 200 compresse in flacone HDPE
038548448 "10 mg compresse" 250 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 febbraio 2009

Data del rinnovo più recente: 02 marzo 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2022