

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina ratiopharm 5 mg compresse

Amlodipina ratiopharm 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

5 mg:

compresse bianche, rotonde, di 8 mm di diametro e 3,3-4,1 mm di spessore. Un lato è leggermente concavo, recante la scritta "A5" e una linea di frattura, mentre l'altro lato è leggermente convesso e liscio.

Le compresse possono essere divise in dosi uguali.

10 mg:

compresse bianche, rotonde, di 11 mm di diametro e 3,8-4,6 mm di spessore. Un lato è leggermente concavo, recante la scritta "A10" e una linea di frattura, mentre l'altro lato è leggermente convesso e liscio.

Le compresse possono essere divise in dosi uguali.

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

Per il trattamento dell'ipertensione e dell'angina, la dose iniziale abituale è di 5 mg una volta al giorno, che può essere aumentata fino alla dose massima di 10 mg in base alla risposta individuale del paziente.

Nei pazienti ipertesi, l'amlodipina è stata utilizzata in associazione a 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 utilizzata come monoterapia o in associazione ad altri prodotti medicinali antianginosi nei pazienti con angina refrattaria ai nitrati e/o a dosi adeguate di beta bloccanti.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

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).

Popolazioni speciali

Anziani

A dosi simili, l'amlodipina è ben tollerata sia dai pazienti anziani sia dai pazienti più giovani. Nell'anziano si consigliano i regimi posologici normali, ma l'aumento del dosaggio va effettuato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è stata definita alcuna raccomandazione sul dosaggio, pertanto la scelta della dose deve essere effettuata con cautela e deve iniziare dal limite inferiore del range posologico (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La farmacocinetica dell'amlodipina non è stata studiata nei pazienti con grave compromissione epatica. Nei pazienti con grave compromissione epatica, la somministrazione di amlodipina deve essere iniziata con la dose minima e titolata lentamente.

Danno renale

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

Popolazione pediatrica

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

La dose orale antipertensiva consigliata nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni è di 2,5 mg una volta al giorno come dose iniziale, che può essere aumentata sino a 5 mg una volta al giorno se non si raggiunge la pressione arteriosa desiderata dopo 4 settimane. Nei pazienti pediatrici non sono state studiate dosi superiori a 5 mg al giorno (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Bambini al di sotto dei 6 anni

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Compresa per somministrazione orale.

4.3 Controindicazioni

Amlodipina ratiopharm è controindicata nei pazienti con:

ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati delle diidropiridine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
grave ipotensione;
shock (incluso shock cardiogeno);
ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato);
insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica 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.

Insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio clinico a lungo termine, controllato verso placebo in pazienti con insufficienza cardiaca grave (di classe III e IV NYHA), amlodipina è stata associata a un maggior numero di casi di edema polmonare rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). I calcioantagonisti, inclusa l'amlodipina, devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e la mortalità.

Compromissione epatica

L'emivita dell'amlodipina risulta prolungata e i valori dell'AUC sono più elevati nei pazienti con funzionalità epatica compromessa; non sono state stabilite raccomandazioni relative al dosaggio. Pertanto, la somministrazione di amlodipina deve iniziare alla dose più bassa dell'intervallo posologico e si deve usare cautela sia nel trattamento iniziale sia quando la dose viene aumentata. Nei pazienti con grave compromissione epatica possono essere richiesti un graduale aggiustamento della dose ed un attento monitoraggio.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

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).

Anziani

Negli anziani, l'aumento del dosaggio va effettuato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Danno renale

L'amlodipina può essere somministrata alle dosi normali in tali pazienti. Il grado di danno renale non è correlato a variazioni delle concentrazioni plasmatiche dell'amlodipina. 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 e forti o moderati inibitori del CYP3A4 (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può dare luogo a un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina con conseguente aumento del rischio di ipotensione. Le conseguenze cliniche di queste variazioni farmacocinetiche possono essere più pronunciate negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico ed un aggiustamento della dose.

La claritromicina è un inibitore del CYP3A4. Sussiste un aumento del rischio di ipotensione nei pazienti che ricevono claritromicina con amlodipina. Si raccomanda di tenere i pazienti sotto stretta osservazione quando l'amlodipina viene 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*). Si sconsiglia la somministrazione di amlodipina insieme a pompelmo o succo di pompelmo in quanto la biodisponibilità può aumentare in alcuni pazienti causando maggiori effetti antipertensivi.

Dantrolene (infusione):

Negli animali, si osservano fibrillazione ventricolare e collasso cardiovascolare letali in associazione a iperpotassiemia dopo la somministrazione di verapamil e di dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda che la co-somministrazione di calcio-antagonisti come l'amlodipina venga evitata in pazienti soggetti ad ipertemia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna

Effetti dell'amlodipina su altri medicinali

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

Tacrolimus

Sussiste un rischio di aumento dei livelli di tacrolimus nel sangue quando co-somministrato con amlodipina. 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 un aggiustamento della dose di tacrolimus ove appropriato.

Ciclosporina

Non sono stati condotti studi di 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 di ciclosporina (media 0% - 40%). Occorre prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina in pazienti con trapianto renale che assumono amlodipina, e la riduzione della dose di ciclosporina deve essere fatta quando necessario.

Simvastatina

La co-somministrazione di dosi ripetute 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.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

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).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza dell'amlodipina durante la gravidanza umana non è stata accertata.

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

L'uso in gravidanza è consigliato solo quando non vi è un'alternativa più sicura e quando la patologia stessa comporta un rischio maggiore per la madre e 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 in merito al proseguimento o alla sospensione dell'allattamento al seno o al proseguimento o alla sospensione della terapia con amlodipina deve prendere in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e il beneficio della terapia con amlodipina per la madre.

Fertilità

In alcuni pazienti trattati con calcioantagonisti sono state segnalate alterazioni biochimiche reversibili della testa degli spermatozoi. I dati clinici relativi al potenziale effetto dell'amlodipina sulla fertilità sono insufficienti. In uno studio sui ratti sono emersi effetti avversi 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 assumono amlodipina soffrono di capogiri, cefalea, affaticamento o nausea, la loro capacità di reazione può essere compromessa. Si consiglia cautela, specialmente all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente durante il trattamento sono sonnolenza, capogiro, cefalea, palpitazioni, rossore, dolore addominale, nausea, tumefazione delle caviglie, edema e affaticamento.

Elenco 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); 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, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucocitopenia, trombocitopenia
Patologie del sistema immunitario	Molto raro	Reazioni allergiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Depressione, sbalzi d'umore (inclusa ansia), insonnia
	Raro	Confusione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sonnolenza, capogiri, cefalea

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

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).

		(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	Tinnito
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
	Molto raro	Infarto del miocardio
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, alterazione delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi)
	Non comune	Vomito, secchezza delle fauci
	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 e 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	Aumento ponderale, calo ponderale

*prevalentemente in linea 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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Si dispone di esperienza limitata relativamente a sovradosaggi intenzionali nell'uomo.

Sintomi

I dati disponibili suggeriscono che un forte sovradosaggio potrebbe dare luogo a un'eccessiva vasodilatazione periferica e ad una possibile tachicardia riflessa. È stata segnalata ipotensione sistemica marcata e probabilmente prolungata fino a includere shock con esito fatale.

Trattamento

Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a un sovradosaggio di amlodipina richiede un supporto cardiovascolare attivo, che comprende il frequente monitoraggio della funzionalità cardiaca e respiratoria, il sollevamento delle estremità e il monitoraggio del volume dei fluidi circolanti e della diuresi.

Un vasocostrittore potrebbe rivelarsi utile per ripristinare il tono vascolare e la pressione arteriosa, sempre che il suo impiego non sia controindicato. La somministrazione endovenosa di calcio gluconato potrebbe essere utile per invertire gli effetti del blocco dei canali del calcio.

In alcuni casi, potrebbe essere utile la lavanda gastrica. Nei volontari sani, è stato dimostrato che la

somministrazione di carbone vegetale entro 2 ore dall'assunzione di 10 mg di amlodipina ha ridotto il tasso di assorbimento dell'amlodipina.

Dato che l'amlodipina presenta un forte legame alle proteine plasmatiche, la dialisi non sembra essere di utilità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: calcioantagonisti, calcioantagonisti selettivi con effetti prevalentemente vascolari. Codice ATC: C08CA01.

L'amlodipina è un inibitore dell'afflusso degli ioni del calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccante dei canali lenti o antagonista degli ioni di calcio) e inibisce l'afflusso transmembrana degli ioni del calcio a livello della muscolatura liscia cardiaca e vascolare.

Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto a un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare. Il preciso meccanismo dell'azione antianginosa dell'amlodipina non è stato completamente stabilito, ma è emerso che l'amlodipina riduce il carico ischemico totale mediante le due azioni seguenti:

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 diminuzione del carico cardiaco porta a una riduzione del consumo di energia e delle richieste di ossigeno da parte del miocardio;

2) il meccanismo d'azione dell'amlodipina coinvolge probabilmente anche la dilatazione delle principali arterie e arteriole coronariche, sia nelle regioni normali che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio nei pazienti che soffrono di spasmi delle arterie coronariche (angina di Prinzmetal o angina variante).

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di amlodipina una volta al giorno consente riduzioni clinicamente significative della pressione arteriosa, in posizione sia sdraiata che eretta, che persistono per 24 ore. Data la lenta insorgenza dell'azione, la somministrazione di amlodipina non è associata a ipotensione acuta.

Nei pazienti con angina, la somministrazione di amlodipina una volta al giorno aumenta il tempo di esercizio totale, il tempo all'insorgenza dell'angina e il tempo alla comparsa di una riduzione di 1 mm del segmento ST, e riduce sia la frequenza degli attacchi di angina sia l'uso di compresse di nitroglicerina.

L'amlodipina non è stata associata ad alcun effetto avverso metabolico o ad alterazioni dei lipidi plasmatici ed è indicata per l'uso in pazienti affetti da asma, diabete o gotta.

Coronaropatia (CAD)

Tabella 1. Incidenza degli esiti clinici significativi di CAMELOT					
Esiti	Percentuali di eventi cardiovascolari, numero (%)			Amlodipina vs. placebo	
	Amlodipina	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (IC al 95%)	Valore P
Endpoint primario					
Eventi avversi cardiovascolari	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Componenti individuali					
Rivascolarizzazione coronarica	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Ricovero per angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58	0,002

				(0,41-0,82)	
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
Morte cardiovascolare	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Ricovero per CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Arresto cardiaco rianimato	0	4 (0,6)	1 (0,1)	ND	0,04
Vasculopatia periferica di nuova insorgenza	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

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

L'efficacia dell'amlodipina nella prevenzione degli eventi clinici nei pazienti con coronaropatia è stata valutata in uno studio indipendente, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 1997 pazienti, denominato CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, "Confronto tra amlodipina ed enalapril nel ridurre gli episodi di trombosi"). Di questi pazienti, 663 sono stati trattati con 5-10 mg di amlodipina, 673 sono stati trattati con 10-20 mg di enalapril e 655 sono stati trattati con il placebo, in aggiunta alla terapia standard con statine, beta-bloccanti, diuretici e aspirina, per 2 anni. I risultati principali di efficacia sono presentati nella Tabella 1. I risultati indicano che il trattamento con amlodipina è stato associato a un minor numero di ricoveri ospedalieri per angina e procedure di rivascularizzazione nei pazienti affetti da coronaropatia.

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 peggioramento clinico, secondo quanto valutato mediante capacità di esercizio, frazione di eiezione ventricolare sinistra e sintomatologia clinica.

Uno studio controllato con 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 nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca.

Uno studio di follow-up a lungo termine controllato con placebo (PRAISE 2) ha dimostrato che l'amlodipina non ha avuto alcun effetto sulla mortalità totale per cause cardiovascolari nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca di classe NYHA III e IV senza sintomi clinici o reperti oggettivi indicativi di una patologia ischemica di base, trattati con dosi stabili di ACE-inibitori, digitale e diuretici. Nella stessa popolazione, il trattamento con l'amlodipina è stato associato a un aumento dei casi di edema polmonare.

Studio sul trattamento per la prevenzione dell'infarto (ALLHAT)

È stato condotto uno studio randomizzato in doppio cieco relativo a morbilità-mortalità denominato ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, "Studio sul trattamento antipertensivo e ipolipemizzante per prevenire l'arresto cardiaco") per confrontare le terapie farmacologiche più recenti: 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 diuretico tiazidico clortalidone 12,5-25 mg/die nell'ipertensione da lieve a moderata.

In totale, 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni sono stati randomizzati e seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno un altro fattore di rischio di coronaropatia, ad esempio un precedente infarto miocardico o ictus (> 6 mesi prima dell'arruolamento) o documentazione di altra patologia cardiovascolare aterosclerotica (complessivamente nel 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), colesterolo HDL < 35 mg/dl (11,6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata da elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), attuale tabagismo (21,9%).

L'endpoint primario era composto da coronaropatia fatale o infarto miocardico non fatale. Non sono state

osservate differenze significative nell'endpoint primario tra la terapia a base di amlodipina e la terapia a base di clortalidone: RR 0,98, IC al 95% (0,90-1,07), $p=0,65$. Tra gli endpoint secondari, l'incidenza dell'insufficienza cardiaca (componente di un endpoint cardiovascolare composito) era significativamente maggiore nel gruppo di trattamento con amlodipina rispetto al gruppo di trattamento con clortalidone (10,2% contro 7,7%, RR 1,38, IC al 95% [1,25-1,52], $p<0,001$). Tuttavia, non sono state osservate differenze significative in termini di mortalità per tutte le cause tra la terapia a base di amlodipina e la terapia a base di clortalidone: RR 0,96, IC al 95% [0,89-1,02], $p=0,20$.

Bambini (età pari o superiore a 6 anni)

In uno studio condotto su 268 bambini di età compresa tra 6 e 17 anni con ipertensione prevalentemente secondaria, il confronto tra una dose di 2,5 mg e una dose di 5,0 mg di amlodipina rispetto al placebo ha mostrato che entrambe le dosi riducevano la pressione sistolica in modo significativamente superiore al placebo. La differenza tra le due dosi non era statisticamente significativa.

Gli effetti a lungo termine dell'amlodipina sulla crescita, la pubertà e lo sviluppo generale non sono stati studiati. Non è stata stabilita neanche l'efficacia a lungo termine della terapia con amlodipina in età pediatrica nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare nell'età adulta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione e legame alle proteine plasmatiche: dopo la somministrazione orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina è ben assorbita e raggiunge le concentrazioni ematiche di picco 6-12 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stimata tra il 64 e l'80%. Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Gli studi *in vitro* hanno mostrato un legame con le proteine plasmatiche di circa il 97,5% per l'amlodipina circolante.

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

Biotrasformazione/eliminazione

L'emivita terminale di eliminazione nel plasma è di circa 35-50 ore ed è in linea con la monosomministrazione giornaliera. L'amlodipina viene ampiamente metabolizzata dal fegato in metaboliti inattivi: il 10% del composto originale e il 60% dei metaboliti vengono escreti nell'urina.

Compromissione epatica

I dati clinici sulla somministrazione di amlodipina in pazienti affetti da compromissione epatica sono molto limitati. I pazienti con insufficienza epatica presentano una riduzione della clearance dell'amlodipina che determina un'emivita più prolungata e un aumento dell'AUC del 40-60% circa.

Anziani

Il tempo necessario al raggiungimento delle concentrazioni plasmatiche di picco dell'amlodipina è simile a quello dei soggetti più giovani. Nei pazienti anziani, la clearance dell'amlodipina tende a ridursi con conseguenti aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Gli aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia corrispondevano ai valori attesi nella fascia di età studiata.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio di farmacocinetica di popolazione su 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (di cui 34 pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni) trattati con amlodipina a dosi comprese tra 1,25 e 20 mg una o due volte al giorno. Nei bambini di età compresa tra 6 e 12 anni e negli adolescenti di età compresa tra 13 e 17 anni, la clearance orale tipica (CL/F) era rispettivamente di 22,5 e 27,4 l/h nei maschi e di 16,4 e 21,3 l/h nelle femmine. È stata osservata un'ampia variabilità tra gli individui in termini di esposizione. I dati relativi ai bambini di età inferiore a 6 anni sono limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

Gli studi sulla riproduttività condotti in ratti e topi hanno mostrato ritardo della data del parto, durata prolungata del travaglio e minore sopravvivenza della prole a dosaggi superiori di circa 50 volte il dosaggio

massimo consigliato per l'uomo in mg/kg

Disturbi della fertilità

Non si sono verificati effetti sulla fertilità dei ratti trattati con l'amlodipina (maschi trattati per 64 giorni e femmine trattate per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (8 volte* la dose massima consigliata nell'uomo, pari a 10 mg/m²). In un altro studio sui ratti, in cui i maschi sono stati trattati con amlodipina besilato per 30 giorni a un dosaggio simile alla dose umana in mg/kg, sono emerse riduzioni dell'ormone follicolostimolante e del testosterone nel plasma, oltre a cali della densità spermatica e del numero di spermatozoi e cellule di Sertoli maturi.

Carcinogenesi, mutagenesi

I ratti e i topi trattati con amlodipina introdotta nella dieta per due anni, a concentrazioni calcolate per fornire concentrazioni giornaliere di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno mostrato evidenza di carcinogenesi. La dose più elevata (per i topi simile e per i ratti doppia* rispetto alla dose clinica massima consigliata di mg/m²) era prossima alla dose massima tollerata per i topi, ma non per i ratti.

Gli studi di mutagenesi non hanno rivelato effetti correlati al farmaco a livello genetico o cromosomico.

*In base a un peso del paziente di 50 kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina

Calcio fosfato dibasico, anidro

Sodio amido glicolato (tipo A)

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Confezione blister - 5 anni

Flacone HDPE – 2 anni

Flaconi HDPE – Periodo di validità 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. Tenere il blister nell'imballaggio esterno.

Tenere il contenitore ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 Blister bianco opaco in PVC/PVdC/alluminio in astuccio di cartone

5 mg:

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

Confezioni calendario: 28

Confezione ospedaliera 50 mg AIFA il 18/12/2018

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).

10 mg:

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

Confezioni calendario: 28

Confezione ospedaliera: 50

2. Flacone con tappo bianco opaco in PP anti-manomissione twist-off**Contenitore per compresse bianco opaco in polietilene:****5mg compresse**

35ml: 30, 98 and 100 unità/flacone

75ml: 200 and 250 unità/flacone

10mg compresse

35ml: 30 unità/flacone

75ml: 98 e 100 unità/flacone

150ml: 200 and 250 unità/flacone

Tappo bianco opaco in polipropilene antimanomissione twist-off.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm – Germania

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

040767016 - "5 MG COMPRESSE" 15 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040767028 - "5 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040767030 - "5 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040767042 - "5 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040767055 - "5 MG COMPRESSE" 30 (3X10) COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040767067 - "5 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040767079 - "5 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018

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).

040767081 - "5 MG COMPRESSE" 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767093 - "5 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767105 - "5 MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767117 - "5 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767129 - "5 MG COMPRESSE" 112 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767131 - "5 MG COMPRESSE" 300 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767143 - "5 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL CON CALENDARIO
040767156 - "5 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA
040767168 - "10 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767170 - "10 MG COMPRESSE" 15 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767182 - "10 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767194 - "10 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767206 - "10 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767218 - "10 MG COMPRESSE" 30 (3X10) COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767220 - "10 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767232 - "10 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767244 - "10 MG COMPRESSE" 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767257 - "10 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767269 - "10 MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767271 - "10 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767283 - "10 MG COMPRESSE" 112 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767295 - "10 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL CON CALENDARIO
040767307 - "10 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA
040767319 - "5 MG COMPRESSE" 200 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767321 - "5 MG COMPRESSE" 250 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767333 - "10 MG COMPRESSE" 200 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767345 - "10 MG COMPRESSE" 250 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
040767358 - "5 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040767360 - "5 MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040767372 - "5 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040767384 - "5 MG COMPRESSE" 200 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040767396 - "5 MG COMPRESSE" 250 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040767408 - "10 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040767410 - "10 MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040767422 - "10 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040767434 - "10 MG COMPRESSE" 200 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040767446 - "10 MG COMPRESSE" 250 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11 Novembre 2013/03 Settembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco