

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina Arrow 5 mg Compresse

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (sotto forma di amlodipina besilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse da bianche a biancastre, allungate di forma ottagonale, stampate in rilievo con 'AM 5' su un lato e '>' sull'altro lato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale.

Angina pectoris cronica stabile e vasospastica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Negli adulti

Per il trattamento sia dell'ipertensione che dell'angina pectoris la dose iniziale abituale è 5 mg una volta al giorno. Se l'effetto terapeutico desiderato non può essere raggiunto entro 2-4 settimane, questa dose può essere aumentata fino a una dose massima di 10 mg al giorno (come singola dose) a seconda della risposta individuale del paziente. L'amlodipina può essere usata sia in monoterapia che in combinazione con altri farmaci antianginosi in pazienti con angina.

Nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore ai 18 anni)

L'amlodipina non è raccomandata in bambini e adolescenti a causa dei dati insufficienti sulla sicurezza e sull'efficacia.

Negli anziani

Negli anziani sono raccomandati regimi di dosaggio normali, ma deve essere usata cautela quando si aumenta il dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con compromissione renale

In questi pazienti l'amlodipina può essere usata nel dosaggio normale (vedere paragrafo 5.2). L'amlodipina non è dializzabile.

Nei pazienti con compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica non è stato stabilito un regime di dosaggio, quindi l'amlodipina deve essere somministrata con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Le compresse devono essere prese con un bicchiere di acqua indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

L'amlodipina è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità all'amlodipina, ai derivati della diidropiridina o a uno qualsiasi degli eccipienti
- ipotensione grave
- shock, incluso shock cardiogenico
- insufficienza cardiaca dopo infarto miocardico acuto (durante i primi 28 giorni)
- ostruzione del tratto di deflusso del ventricolo sinistro (es, stenosi aortica di grado elevato)
- angina pectoris instabile

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non ci sono dati di supporto sull'uso di amlodipina da sola, durante o entro un mese da un infarto miocardico. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia dell'amlodipina nella crisi ipertensiva.

L'amlodipina deve essere somministrata con cautela a pazienti con bassa riserva cardiaca.

Pazienti con insufficienza cardiaca

Pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine che include pazienti che soffrono d'insufficienza cardiaca grave (classe NYHA grado III e IV) l'incidenza riportata di edema polmonare è stata più elevata nel gruppo trattato con amlodipina rispetto al gruppo placebo, ma questo non è indice di un aggravamento dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 5.1).

Uso in pazienti con funzionalità epatica compromessa

L'emivita dell'amlodipina è prolungata in pazienti con funzionalità epatica compromessa; non sono state stabilite le raccomandazioni sul dosaggio. Quindi amlodipina deve essere somministrata con cautela in questi pazienti.

Uso in pazienti anziani

Negli anziani, l'aumento del dosaggio deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali sull' amlodipina

Inibitori del CYP3A4: Uno studio su pazienti anziani ha mostrato che diltiazem inibisce il metabolismo dell' amlodipina, probabilmente attraverso il CYP3A4, poiché la concentrazione plasmatica aumenta di circa il 50% e l'effetto dell' amlodipina è aumentato. Non può essere escluso che inibitori del CYP3A4 più forti (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir) aumentino la concentrazione plasmatica dell' amlodipina a un grado più elevato rispetto a diltiazem. Deve essere usata cautela nella combinazione di amlodipina con gli inibitori del CYP3A4.

Induttori del CYP3A4: Non ci sono informazioni disponibili sull'effetto degli induttori del CYP3A4 sull' amlodipina (per esempio, rifampicina, erba di S. Giovanni). La co-somministrazione può portare alla riduzione della concentrazione plasmatica dell' amlodipina. Deve essere usata cautela nella combinazione di amlodipina con gli induttori del CYP3A4.

In studi clinici d'interazione succo di pompelmo, cimetidina, alluminio/magnesio (antiacido) e sildenafil non hanno influenzato la farmacocinetica dell' amlodipina.

Effetti dell' amlodipina su altri medicinali

L' amlodipina può potenziare l'effetto di altri agenti antiipertensivi così come agenti beta-bloccanti, ACE-inibitori, alfa-1-bloccanti e diuretici.

In pazienti con un aumentato rischio (per esempio dopo infarto miocardico) la combinazione di un bloccante del canale del calcio con un agente beta-bloccante può portare a insufficienza cardiaca, ipotensione e un (nuovo) infarto miocardico.

In studi clinici d'interazione, l' amlodipina non ha influenzato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarina o ciclosporina.

Non c'è alcun effetto dell' amlodipina sui parametri di laboratorio.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di amlodipina in donne in gravidanza.

Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti sulla riproduzione a dosaggi elevati (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Perciò l' amlodipina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Non si sa se amlodipina sia escreta nel latte materno. Si raccomanda di interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento con amlodipina.

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

In pazienti che soffrono di vertigini, cefalea, stanchezza o nausea, può essere compromessa la capacità di reazione.

4.8 Effetti indesiderati

E' stata utilizzata la seguente convenzione per la classificazione degli effetti indesiderati:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100, < 1/10$

Non comune: $\geq 1/1000, < 1/100$

Raro: $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$

Molto raro: $< 1/10\ 000$

Non noto: Non è possibile stabilirlo dai dati disponibili

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto raro: Leucocitopenia, trombocitopenia.

Patologie endocrine:

Non comune: Ginecomastia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto raro: Iperglicemia.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: Cefalea (specialmente all'inizio del trattamento),
affaticamento, vertigine, astenia

Non comune: Malessere, secchezza delle fauci, tremore, parestesia,
aumento della sudorazione

Raro: Modificazioni del gusto

Molto raro: Neuropatia periferica.

Patologie dell'occhio:

Non comune: Disturbi visivi.

Disturbi psichiatrici:

Non comune: Disturbi del sonno, irritabilità, depressione

Raro: Confusione, cambiamenti d'umore inclusa ansia.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Raro: Tinnito.

Patologie cardiache:

Comune:	Palpitazioni
Non comune:	Sincope, tachicardia, dolore toracico, all'inizio del trattamento può verificarsi aggravamento dell'angina pectoris, sono stati riportati casi isolati d'infarto miocardico e aritmie (incluse extrasistole, tachicardia ventricolare, bradicardia e aritmie atriali) e dolore toracico in pazienti con malattia dell'arteria coronaria, ma non è stata dimostrata un'associazione chiara con amlodipina.

Patologie vascolari:

Non comune:	Ipotensione
Molto raro:	Vasculite.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune:	Dispnea, rinite
Molto raro:	Tosse.

Patologie gastrointestinali:

Comune:	Nausea, dispepsia, dolore addominale
Non comune:	Vomito, diarrea, stipsi, iperplasia gengivale
Molto raro:	Gastrite.

Patologie epatobiliari:

Raro:	Enzimi epatici elevati, ittero, epatite
Molto raro:	Pancreatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto comune:	Gonfiore alle caviglie
---------------	------------------------

Comune:	Rossore del volto con sensazione di calore, specialmente all'inizio del trattamento
Non comune:	Esantema, prurito, orticaria, alopecia, scolorimento della pelle
Molto raro:	Sono stati riportati angioedema, casi isolati di reazioni allergiche inclusi prurito, rash, angioedema ed eritema essudativo multiforme, dermatite esfoliativa e sindrome di Stevens Johnson ed edema di Quincke.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo :

Non comune:	Crampi muscolari, mal di schiena, mialgia e artralgia.
-------------	--

Patologie renali e urinarie:

Non comune:	Aumento della frequenza della minzione.
-------------	---

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune:	Impotenza.
-------------	------------

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comune:	Aumento o diminuzione del peso.
-------------	---------------------------------

4.9 Sovradosaggio

E' limitata l'esperienza con sovradosaggio intenzionale nell'uomo. I dati disponibili indicano che un sovradosaggio (>100 mg) potrebbe provocare un'eccessiva vasodilatazione periferica con successiva ipotensione sistemica notevole e probabilmente prolungata.

L'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio di amlodipina richiede supporto cardiovascolare attivo che include monitoraggio frequente della

funzionalità cardiaca e respiratoria, sollevamento delle estremità, e attenzione al volume di fluido circolante e all'output urinario.

Un vasocostrittore può essere d'aiuto nel ripristinare il tono vascolare e la pressione ematica, purché non ci siano controindicazioni al suo uso.

Il gluconato di calcio per endovena può essere di beneficio nel neutralizzare gli effetti del blocco del canale del calcio. La lavanda gastrica può essere utile in alcuni casi.

In volontari sani è stato mostrato che l'uso di carbone attivo fino a 2 ore dopo la somministrazione di amlodipina 10 mg ha ridotto la velocità di assorbimento dell'amlodipina. Poiché l'amlodipina è fortemente legata alle proteine, la dialisi probabilmente non è d'aiuto.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati diidropiridinici

Codice ATC: C08C A01

L'amlodipina è un calcio antagonista e inibisce l'entrata di ioni calcio nelle cellule della muscolatura liscia dei vasi e del cuore. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva è dovuto all'effetto rilassante diretto sulle cellule della muscolatura liscia vascolare. Non è stato completamente chiarito il meccanismo preciso attraverso il quale amlodipina allevia l'angina pectoris, ma hanno un ruolo le due azioni seguenti:

1. L'amlodipina dilata le arteriole periferiche e così riduce la resistenza periferica totale (la tensione muscolare dopo contrazione) contro la quale pompa il cuore. Questo scarico del cuore riduce il consumo d'energia del miocardio e la richiesta di ossigeno.
2. La dilatazione delle principali arterie coronariche e delle arteriole coronariche probabilmente gioca anch'essa un ruolo nella sua azione. Questa dilatazione aumenta

l'apporto di ossigeno alla muscolatura del miocardio in pazienti con attacco di angina di Prinzmetal.

In *pazienti con ipertensione*, una dose singola giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione ematica (in entrambe le posizioni supina ed eretta) che persiste per 24 ore.

In *pazienti con angina pectoris*, la somministrazione di amlodipina una volta al giorno aumenta il tempo di esercizio totale, il tempo di insorgenza di un attacco anginoso e il tempo di comparsa della depressione di 1 mm dell'intervallo ST. L'amlodipina diminuisce sia la frequenza dell'attacco anginoso sia il consumo di compresse di gliceril trinitrato.

In studi di emodinamica *in pazienti con insufficienza cardiaca* e in studi clinici basati su test da sforzo in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV, è stato trovato che l'amlodipina non causa alcun peggioramento clinico, come misurato dalla tolleranza allo sforzo, dalla frazione di eiezione del ventricolo sinistro e dai segni e sintomi clinici.

In uno studio controllato verso placebo (PRAISE) progettato per valutare pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV trattati con digossina, diuretici e ACE inibitori, l'amlodipina ha mostrato di non causare alcun aumento del rischio di morte o del rischio combinato di mortalità e morbidità in pazienti con insufficienza cardiaca.

Uno studio di follow-up (PRAISE 2) ha mostrato che l'amlodipina non ha avuto effetto sulla mortalità totale o cardiovascolare in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV senza origine ischemica. In questo studio il trattamento con amlodipina è stato associato a un aumento di edema polmonare, anche se questo non si è potuto associare a un aumento dei sintomi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento/Distribuzione

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina viene assorbita lentamente dal tratto gastrointestinale. L'assorbimento di amlodipina non è influenzato dalla concomitante assunzione di cibo. La biodisponibilità assoluta del principio attivo è stimata del 64-80%. I livelli di picco plasmatico sono raggiunti entro 6-12 ore dopo la dose. Il volume di distribuzione è di circa 20 l/kg. Il pKa dell'amlodipina è 8,6. In vitro il legame alle proteine plasmatiche è approssimativamente del 98%.

Metabolismo/Eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica va da 35 a 50 ore circa.

I livelli plasmatici allo steady state sono raggiunti dopo 7-8 giorni consecutivi.

L'amlodipina è ampiamente metabolizzata a metaboliti inattivi. Circa il 60% della dose somministrata è escreta nell'urina, circa il 10% di questa in forma di amlodipina immodificata.

Negli anziani

Il tempo per raggiungere le concentrazioni plasmatiche di picco è lo stesso negli anziani e nei pazienti più giovani. La clearance può essere ridotta nei pazienti anziani così che l'area sotto la curva (AUC) e l'emivita di eliminazione terminale sono aumentate. Il regime di dosaggio raccomandato per i pazienti anziani è comunque lo stesso, sebbene debba essere usata cautela quando si aumenta il dosaggio.

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa

L'amlodipina è ampiamente biotrasformata in metaboliti inattivi. Il 10% della sostanza è escreta immodificata nell'urina. Variazioni nella concentrazione plasmatica di amlodipina non sono correlate con il grado di compromissione renale. In questi pazienti amlodipina può essere somministrata al dosaggio normale. L'amlodipina non è dializzabile.

Pazienti con compromissione epatica

L'emivita di amlodipina è prolungata in pazienti con funzionalità epatica compromessa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici, basati su studi convenzionali di tossicità a dose ripetuta, genotossicità e potenziale carcinogenico, non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo. In studi di tossicità riproduttiva in ratti a dosi elevate sono stati osservati parto ritardato, parto difficile e ridotta sopravvivenza del feto e del cucciolo.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio fosfato dibasico diidrato
Cellulosa microcristallina
Carbossimetilamido sodico (tipo A)
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni blister in PVC/Aclar/foglio di alluminio

Confezioni da 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 300 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Arrow Generics LTD

Unit 2, Eastman Way, Stevenage, Hertfordshire

SG1 4SZ

Gran Bretagna

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

AIC n. 037706/M

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18-12-2007

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina Arrow 10 mg Compresse

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina (sotto forma di amlodipina besilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse da bianche a biancastre, allungate di forma ottagonale, stampate in rilievo con 'AM 10' su un lato e '>' sull'altro lato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale.

Angina pectoris cronica stabile e vasospastica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Negli adulti

Per il trattamento sia dell'ipertensione che dell'angina pectoris la dose iniziale abituale è 5 mg una volta al giorno. Se l'effetto terapeutico desiderato non può essere raggiunto entro 2-4 settimane, questa dose può essere aumentata fino a una dose massima di 10 mg al giorno (come singola dose) a seconda della risposta individuale del paziente. L'amlodipina può essere usata sia in monoterapia che in combinazione con altri farmaci antianginosi in pazienti con angina.

Nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore ai 18 anni)

L'amlodipina non è raccomandata in bambini e adolescenti a causa dei dati insufficienti sulla sicurezza e sull'efficacia.

Negli anziani

Negli anziani sono raccomandati regimi di dosaggio normali, ma deve essere usata cautela quando si aumenta il dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con compromissione renale

In questi pazienti l'amlodipina può essere usata nel dosaggio normale (vedere paragrafo 5.2). L'amlodipina non è dializzabile.

Nei pazienti con compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica non è stato stabilito un regime di dosaggio, quindi l'amlodipina deve essere somministrata con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Le compresse devono essere prese con un bicchiere di acqua indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

L'amlodipina è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità all'amlodipina, ai derivati della diidropiridina o a uno qualsiasi degli eccipienti
- ipotensione grave
- shock, incluso shock cardiogenico
- insufficienza cardiaca dopo infarto miocardico acuto (durante i primi 28 giorni)
- ostruzione del tratto di deflusso del ventricolo sinistro (es, stenosi aortica di grado elevato)
- angina pectoris instabile.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non ci sono dati di supporto sull'uso di amlodipina da sola, durante o entro un mese da un infarto miocardico. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia dell'amlodipina nella crisi ipertensiva.

L'amlodipina deve essere somministrata con cautela a pazienti con bassa riserva cardiaca.

Pazienti con insufficienza cardiaca

Pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine che include pazienti che soffrono d'insufficienza cardiaca grave (classe NYHA grado III e IV) l'incidenza riportata di edema polmonare è stata più elevata nel gruppo trattato con amlodipina rispetto al gruppo placebo, ma questo non è indice di un aggravamento dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 5.1).

Uso in pazienti con funzionalità epatica compromessa

L'emivita dell'amlodipina è prolungata in pazienti con funzionalità epatica compromessa; non sono state stabilite le raccomandazioni sul dosaggio. Quindi amlodipina deve essere somministrata con cautela in questi pazienti.

Uso in pazienti anziani

Negli anziani, l'aumento del dosaggio deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali sull' amlodipina

Inibitori del CYP3A4: Uno studio su pazienti anziani ha mostrato che diltiazem inibisce il metabolismo dell' amlodipina, probabilmente attraverso il CYP3A4, poiché la concentrazione plasmatica aumenta di circa il 50% e l'effetto dell' amlodipina è aumentato. Non può essere escluso che inibitori del CYP3A4 più forti (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir) aumentino la concentrazione plasmatica dell' amlodipina a un grado più elevato rispetto a diltiazem. Deve essere usata cautela nella combinazione di amlodipina con gli inibitori del CYP3A4.

Induttori del CYP3A4: Non ci sono informazioni disponibili sull'effetto degli induttori del CYP3A4 sull' amlodipina (per esempio, rifampicina, erba di S. Giovanni). La co-somministrazione può portare alla riduzione della concentrazione plasmatica dell' amlodipina. Deve essere usata cautela nella combinazione di amlodipina con gli induttori del CYP3A4.

In studi clinici d'interazione succo di pompelmo, cimetidina, alluminio/magnesio (antiacido) e sildenafil non hanno influenzato la farmacocinetica dell' amlodipina.

Effetti dell' amlodipina su altri medicinali

L'amlodipina può potenziare l'effetto di altri agenti antiipertensivi così come agenti beta-bloccanti, ACE-inibitori, alfa-1-bloccanti e diuretici.

In pazienti con un aumentato rischio (per esempio dopo infarto miocardico) la combinazione di un bloccante del canale del calcio con un agente beta-bloccante può portare a insufficienza cardiaca, ipotensione e un (nuovo) infarto miocardico.

In studi clinici d'interazione, l'amlodipina non ha influenzato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarina o ciclosporina.

Non c'è alcun effetto dell'amlodipina sui parametri di laboratorio.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di amlodipina in donne in gravidanza.

Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti sulla riproduzione a dosaggi elevati (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Perciò l'amlodipina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Non si sa se amlodipina sia escreta nel latte materno. Si raccomanda di interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento con amlodipina.

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

In pazienti che soffrono di vertigini, cefalea, stanchezza o nausea, può essere compromessa la capacità di reazione.

4.9 Effetti indesiderati

E' stata utilizzata la seguente convenzione per la classificazione degli effetti indesiderati:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100, < 1/10$

Non comune:	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raro:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1000$
Molto raro:	$< 1/10\ 000$
Non noto:	Non è possibile stabilirlo dai dati disponibili

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto raro: Leucocitopenia, trombocitopenia.

Patologie endocrine:

Non comune: Ginecomastia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto raro: Iperglicemia.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: Cefalea (specialmente all'inizio del trattamento),
affaticamento, vertigine, astenia

Non comune: Malessere, secchezza delle fauci, tremore, parestesia,
aumento della sudorazione

Raro: Modificazioni del gusto

Molto raro: Neuropatia periferica.

Patologie dell'occhio:

Non comune: Disturbi visivi.

Disturbi psichiatrici:

Non comune: Disturbi del sonno, irritabilità, depressione

Raro: Confusione, cambiamenti d'umore inclusa ansia.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Raro: Tinnito.

Patologie cardiache:

Comune: Palpitazioni

Non comune: Sincope, tachicardia, dolore toracico, all'inizio del trattamento può verificarsi aggravamento dell'angina pectoris, sono stati riportati casi isolati d'infarto miocardico e aritmie (incluse extrasistole, tachicardia ventricolare, bradicardia e aritmie atriali) e dolore toracico in pazienti con malattia dell'arteria coronaria, ma non è stata dimostrata un'associazione chiara con amlodipina.

Patologie vascolari:

Non comune: Ipotensione

Molto raro: Vasculite.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: Dispnea, rinite

Molto raro: Tosse.

Patologie gastrointestinali:

Comune: Nausea, dispepsia, dolore addominale

Non comune: Vomito, diarrea, stipsi, iperplasia gengivale

Molto raro: Gastrite.

Patologie epatobiliari:

Raro: Enzimi epatici elevati, ittero, epatite

Molto raro: Pancreatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

- Molto comune: Gonfiore alle caviglie
- Comune: Rossore del volto con sensazione di calore, specialmente all'inizio del trattamento
- Non comune: Esantema, prurito, orticaria, alopecia, scolorimento della pelle
- Molto raro: Sono stati riportati angioedema, casi isolati di reazioni allergiche inclusi prurito, rash, angioedema ed eritema essudativo multiforme, dermatite esfoliativa e sindrome di Stevens Johnson ed edema di Quincke.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo :

- Non comune: Crampi muscolari, mal di schiena, mialgia e artralgia.

Patologie renali e urinarie:

- Non comune: Aumento della frequenza della minzione.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

- Non comune: Impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

- Non comune: Aumento o diminuzione del peso.

4.9 Sovradosaggio

E' limitata l'esperienza con sovradosaggio intenzionale nell'uomo. I dati disponibili indicano che un sovradosaggio (>100 mg) potrebbe provocare un'eccessiva vasodilatazione periferica con successiva ipotensione sistemica notevole e probabilmente prolungata.

L'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio di amlodipina richiede supporto cardiovascolare attivo che include monitoraggio frequente della funzionalità cardiaca e respiratoria, sollevamento delle estremità, e attenzione al volume di fluido circolante e all'output urinario.

Un vasocostrittore può essere d'aiuto nel ripristinare il tono vascolare e la pressione ematica, purché non ci siano controindicazioni al suo uso.

Il gluconato di calcio per endovena può essere di beneficio nel neutralizzare gli effetti del blocco del canale del calcio. La lavanda gastrica può essere utile in alcuni casi.

In volontari sani è stato mostrato che l'uso di carbone attivo fino a 2 ore dopo la somministrazione dell' amlodipina 10 mg ha ridotto la velocità di assorbimento di amlodipina. Poiché l' amlodipina è fortemente legata alle proteine, la dialisi probabilmente non è d'aiuto.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati diidropiridinici

Codice ATC: C08C A01

L' amlodipina è un calcio antagonista e inibisce l'entrata di ioni calcio nelle cellule della muscolatura liscia dei vasi e del cuore. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva è dovuto all'effetto rilassante diretto sulle cellule della muscolatura liscia vascolare. Non è stato completamente chiarito il meccanismo preciso attraverso il quale amlodipina allevia l'angina pectoris, ma hanno un ruolo le due azioni seguenti:

1. L' amlodipina dilata le arteriole periferiche e così riduce la resistenza periferica totale (la tensione muscolare dopo contrazione) contro la quale pompa il cuore.

Questo scarico del cuore riduce il consumo d'energia del miocardio e la richiesta di ossigeno.

2. La dilatazione delle principali arterie coronariche e delle arteriole coronariche probabilmente gioca anch'essa un ruolo nella sua azione. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno alla muscolatura del miocardio in pazienti con attacco di angina di Prinzmetal.

In *pazienti con ipertensione*, una dose singola giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione ematica (in entrambe le posizioni supina ed eretta) che persiste per 24 ore.

In *pazienti con angina pectoris*, la somministrazione di amlodipina una volta al giorno aumenta il tempo di esercizio totale, il tempo di insorgenza di un attacco anginoso e il tempo di comparsa della depressione di 1mm dell'intervallo ST. Amlodipina diminuisce sia la frequenza dell'attacco anginoso sia il consumo di compresse di gliceril trinitrato.

In studi di emodinamica *in pazienti con insufficienza cardiaca* e in studi clinici basati su test da sforzo in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV, è stato trovato che l'amlodipina non causa alcun peggioramento clinico, come misurato dalla tolleranza allo sforzo, dalla frazione di eiezione del ventricolo sinistro e dai segni e sintomi clinici.

In uno studio controllato verso placebo (PRAISE) progettato per valutare pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV trattati con digossina, diuretici e ACE inibitori, l'amlodipina ha mostrato di non causare alcun aumento del rischio di morte o del rischio combinato di mortalità e morbidità in pazienti con insufficienza cardiaca.

Uno studio di follow-up (PRAISE 2) ha mostrato che l'amlodipina non ha avuto effetto sulla mortalità totale o cardiovascolare in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV senza origine ischemica. In questo studio il trattamento con amlodipina è stato associato a un aumento di edema polmonare, anche se questo non si è potuto associare a un aumento dei sintomi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento/Distribuzione

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche l'amlodipina viene assorbita lentamente dal tratto gastrointestinale. L'assorbimento di amlodipina non è influenzato dalla concomitante assunzione di cibo. La biodisponibilità assoluta del principio attivo è stimata del 64-80%. I livelli di picco plasmatico sono raggiunti entro 6-12 ore dopo la dose. Il volume di distribuzione è di circa 20 l/kg. Il pKa dell'amlodipina è 8,6. In vitro il legame alle proteine plasmatiche è approssimativamente del 98%.

Metabolismo/Eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica va da 35 a 50 ore circa.

I livelli plasmatici allo steady state sono raggiunti dopo 7-8 giorni consecutivi.

L'amlodipina è ampiamente metabolizzata a metaboliti inattivi. Circa il 60% della dose somministrata è escreta nell'urina, circa il 10% di questa in forma di amlodipina immodificata.

Negli anziani

Il tempo per raggiungere le concentrazioni plasmatiche di picco è lo stesso negli anziani e nei pazienti più giovani. La clearance può essere ridotta nei pazienti anziani così che l'area sotto la curva (AUC) e l'emivita di eliminazione terminale sono aumentate. Il regime di dosaggio raccomandato per i pazienti anziani è comunque lo stesso, sebbene debba essere usata cautela quando si aumenta il dosaggio.

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa

L'amlodipina è ampiamente biotrasformata in metaboliti inattivi. Il 10% della sostanza è escreta immodificata nell'urina. Variazioni nella concentrazione plasmatica di amlodipina non sono correlate con il grado di compromissione renale. In questi pazienti l'amlodipina può essere somministrata al dosaggio normale. L'amlodipina non è dializzabile.

Pazienti con compromissione epatica

L'emivita di amlodipina è prolungata in pazienti con funzionalità epatica compromessa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici, basati su studi convenzionali di tossicità a dose ripetuta, genotossicità e potenziale carcinogenico, non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo. In studi di tossicità riproduttiva in ratti a dosi elevate sono stati osservati parto ritardato, parto difficile e ridotta sopravvivenza del feto e del cucciolo.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio fosfato dibasico diidrato
Cellulosa microcristallina
Carbossimetilamido sodico (tipo A)
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni blister in PVC/Aclar/foglio di alluminio

Confezioni da 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Arrow Generics LTD

Unit 2, Eastman Way, Stevenage, Hertfordshire

SG1 4SZ

Gran Bretagna

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

AIC n. 037706

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

18-12-2007

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2007

Agenzia Italiana del Farmaco