1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Antacal 5 mg compresse.
Antacal 10 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene amlodipina besilato pari ad amlodipina base 5 mg.
Ogni compressa contiene amlodipina besilato pari ad amlodipina base 10 mg.

Eccipiente con effetto noto: contiene sodio.

Eccipienti:
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.
Compresse da 5 mg: compresse di colore da bianco a biancastro, ottagonali con impresso AML 5 e linea di incisione su un lato.
Compresse da 10 mg: compresse di colore da bianco a biancastro, ottagonali con impresso AML-10 su un lato.

Le compresse da 5 mg possono essere divise in due parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione
Angina pectoris cronica stabile
Angina conseguente a vasospasmo (angina di Prinzmetal)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti
Sia per l'ipertensione che per l'angina, la dose iniziale consigliata è di 5mg di Antacal una volta al dì. Questa dose può essere portata alla dose massima di 10 mg a seconda della risposta individuale.

Nei pazienti ipertesi, Antacal è stato usato in associazione con diuretici tiazidici, alfa-bloccanti, beta-bloccanti o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Nei pazienti con angina, Antacal può essere usato in monoterapia o in associazione con altri farmaci antianginosi, nei casi di angina refrattaria al trattamento con nitrati e/o con beta-bloccanti a dosaggi adeguati.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Popolazioni speciali
Pazienti anziani
Antacal usato a dosi analoghe in pazienti anziani e giovani è ugualmente ben tollerato. Nei pazienti anziani si raccomandano i dosaggi normalmente utilizzati, ma l'aumento di dosaggio deve essere considerato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione epatica
Non sono stati stabiliti dosaggi specifici per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata; pertanto la scelta della dose deve essere effettuata con cautela e si deve partire dalla dose più bassa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La farmacocinetica di amlodipina non è stata studiata nella compromissione epatica grave. Nei pazienti con compromissione epatica grave, il trattamento con amlodipina deve essere iniziato con la dose più bassa, seguita da un graduale aggiustamento della dose.

Pazienti con danno renale
Il grado di danno renale non è correlato a variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina, quindi si raccomanda il normale dosaggio. Amlodipina non è dializzabile.

Popolazione pediatrica
Bambini e adolescenti affetti da ipertensione di età compresa tra i 6 e i 17 anni
La dose orale antiipertensiva raccomandata nei pazienti pediatrici dai 6 ai 17 anni di età è di 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera come dose iniziale, aumentabile a 5 mg in monosomministrazione giornaliera se non vengono raggiunti i valori pressori raccomandati dopo 4 settimane. Nei pazienti pediatrici non sono state studiate dosi superiori ai 5 mg/die (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Bambini di età inferiore ai 6 anni
Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
Compresse per somministrazione orale.

4.3 Controindicazioni
Amlodipina è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità ai derivati delle diidropiridine, ad amlodipina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- ipotensione grave.
- shock (incluso shock cardiogeno)
- ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro (es. stenosi aortica di grado elevato)
- insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica dopo infarto acuto del miocardio

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina durante crisi ipertensive non sono state valutate.

Pazienti con insufficienza cardiaca
I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio clinico a lungo termine, controllato con placebo, in pazienti con insufficienza cardiaca grave (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 bloccanti dei canali del calcio, inclusa 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 plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzione epatica compromessa; per questi pazienti non sono state stabilite raccomandazioni sui dosaggi. Amlodipina deve quindi essere inizialmente assunta alla dose più bassa ed usata con cautela sia all'inizio del trattamento che all'aumentare della dose. Nei pazienti con compromissione epatica grave può essere richiesto un graduale aggiustamento della dose e un attento monitoraggio.

Pazienti anziani
Nei pazienti anziani l'aumento del dosaggio deve essere considerato con cautela (vedere paragrafi4.2 e 5.2).

Pazienti con danno renale
Amlodipina può essere usata a dosaggi normali in tali pazienti. Il grado di danno renale non è correlato a variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina non è dializzabile.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su amlodipina

Inibitori del CYP3A4
L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina 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.

Induttori del CYP3A4
Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, Hypericumperforatum) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

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

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

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

Ciclosporina
Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacologica con ciclosporina e amlodipina in volontari sani o in altre popolazioni ad eccezione dei pazienti sottoposti a trapianto di rene, nei quali sono stati osservati incrementi variabili della concentrazione di valle (media 0% - 40%) di ciclosporina. Occorre prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina nei pazienti sottoposti a trapianto di rene che assumono amlodipina e ridurre la dose di ciclosporina se necessario.

Simvastatina
La co-somministrazione di dosi ripetute di 10 mg di amlodipina con simvastatina 80 mg ha determinato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla 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 alterato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina o warfarin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
La sicurezza di amlodipina durante la 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'uso in gravidanza è raccomandato solo se non esiste un'alternativa più sicura e quando il disturbo comporta rischi importanti per la madre e per il feto.

Allattamento
Non è noto se l'amlodipina venga escreta nel latte materno. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con amlodipina deve essere considerata tenendo presente i benefici dell'allattamento per il neonato e i benefici della terapia con amlodipina per la madre.

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

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

Amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o 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 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, capogiri, cefalea, palpitazioni, vampate di calore, dolore addominale, nausea, gonfiore alle caviglie, 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 (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, ≤1/100); raro (≥1/10.000, ≤1/1.000); molto raro (≤1/10.000).

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

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucocitopenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazioni allergiche
Disturbi del metabolismo e	Molto raro	Iperglicemia

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

della nutrizione		
Disturbi psichiatrici	Non comune	Depressione, cambiamenti d'umore (inclusa 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
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbi della vista (inclusa diplopia)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Aritmia (compresa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
	Molto raro	Infarto del miocardio
Patologie vascolari	Comune	Vampate di calore
	Non comune	Ipotensione
	Molto raro	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea
	Non comune	Tosse,rinite
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, nausea, dispepsia, alterazioni dell'alvo (inclusa diarrea e costipazione),
	Non comune	Vomito, secchezza della bocca
	Molto raro	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale
Patologie epatobiliari	Molto raro	Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici*

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Alopecia, porpora, discromia cutanea, iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, esantema, orticaria
	Molto raro	Angioedema, eritema multiforme ,dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Gonfiore alle caviglie, crampi muscolari
	Non comune	Artralgia, mialgia, mal di schiena
Patologie renali e urinarie	Non comune	Disturbi della minzione, nicturia, aumento della frequenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Impotenza, ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema
	Comune	Affaticamento, astenia
	Non comune	Dolori al petto, dolore, malessere
Esami diagnostici	Non comune	Incremento ponderale, decremento ponderale

* nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9 Sovradosaggio

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

Sintomi
I dati disponibili suggeriscono che a seguito di sovradosaggio si possono manifestare una forte vasodilatazione periferica e una possibile tachicardia riflessa. E' stata riportata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

Trattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio da amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'elevazione degli arti inferiori ed un’attenzione al volume dei fluidi circolanti e della diuresi.

Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere di aiuto un vasocostrittore, qualora non vi siano controindicazioni per il suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di gluconato di calcio può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

La lavanda gastrica può essere utile in alcuni casi. E’ stato dimostrato che la somministrazione di carbone vegetale a volontari sani, immediatamente o entro due ore dall’assunzione di 10 mg di amlodipina, riduce in maniera significativa l’assorbimento di amlodipina.

Dal momento che amlodipina è in gran parte legato alle proteine, è improbabile che la dialisi risulti utile.

5. PROPRIETA' 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.
Amlodipina è un inibitore dell’afflusso degli ioni di calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti attivi sui canali lenti o antagonisti degli ioni di calcio) ed inibisce il flusso degli ioni di calcio attraverso la membrana dei miocardiociti e delle cellule muscolari lisce vascolari.

L’azione antipertensiva di amlodipina è dovuta al diretto rilassamento della muscolatura liscia vascolare. L’esatto meccanismo di azione che determina l’effetto antianginoso di amlodipina non è ancora del tutto noto, ma amlodipina riduce il carico totale ischemico in base alle seguenti due azioni:

1) Amlodipina dilata le arteriole periferiche riducendo così le resistenze periferiche totali (postcarico) nei confronti delle quali il cuore lavora. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione di lavoro cardiaco si traduce in una diminuzione della richiesta di ossigeno e del consumo di energia da parte del miocardio.

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

Nei pazienti ipertesi una dose singola giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa, sia in clinostatismo che in ortostatismo, ancora evidente a 24 ore di distanza dalla somministrazione. A causa della graduale insorgenza dell'effetto di

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

amlodipina, l'ipotensione acuta non rappresenta un evento legato alla somministrazione del farmaco.

Nei pazienti con angina, una singola somministrazione giornaliera di amlodipina aumenta il tempo di esercizio totale, il tempo di insorgenza di un attacco anginoso, il tempo di comparsa del sottoslivellamento di 1 mm del segmento S-T, e diminuisce la frequenza degli attacchi anginosi ed il consumo di nitroglicerina.

Il trattamento con amlodipina non si associa ad alcun effetto metabolico indesiderato o ad alterazioni del profilo dei lipidi plasmatici; amlodipina è idonea per l'impiego in pazienti affetti da malattie concomitanti come 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

	Tasso di eventi cardiovascolari, n (%)			Amlopidina vs. Placebo	
Esiti	Amlopidina	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (IC95%)	Valore di P
Endpoint primari					
Eventi cardiovascolari indesiderati	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Singole componenti					
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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Tabella 1. Incidenza degli outcome clinici significativi dello studio CAMELOT

	Tasso di eventi cardiovascolari, n (%)			Amlopidina vs. Placebo	
Esiti	Amlopidina	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (IC95%)	Valore di P
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 emodinamici e studi clinici controllati sulla tolleranza all'esercizio in pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHAII-IV hanno dimostrato che l'amlodipina non aggrava le loro condizioni cliniche per quanto riguarda la tolleranza all'esercizio, la frazione di eiezione ventricolare sinistra e la sintomatologia clinica.

Uno studio clinico controllato con placebo (PRAISE), disegnato per valutare pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV in trattamento con digossina, diuretici ed ACE inibitori ha mostrato che l'amlodipina non aumenta il rischio di mortalità o il rischio di mortalità e morbilità, considerati congiuntamente, in pazienti con scompenso cardiaco.

In uno studio di follow-up a lungo termine, controllato vs placebo, (PRAISE-2) condotto in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV NYHA, in trattamento con amlodipina , senza sintomi clinici o riscontri obiettivi che suggerissero la presenza di malattia ischemica, in terapia con dosi fisse di ACE-inibitori, digitale e diuretici, l'impiego di amlodipina non ha avuto effetti sulla mortalità totale cardiovascolare. Nella stessa popolazione, l'amlodipina è stato associato ad un aumento di casi di edema polmonare.

Studio clinico sul trattamento per la prevenzione dell'attacco cardiaco (ALLHAT)
Uno studio clinico di morbidità-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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

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 scompenso cardiaco, 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 sulla crescita, la pubertà e lo sviluppo generale. Inoltre, non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine della terapia con amlodipina in età pediatrica nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in età adulta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione, legame con le proteine plasmatiche: Dopo assunzione orale di dosi terapeutiche, amlodipina viene assorbita in modo graduale, 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 amlodipina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 97,5%.

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

Biotrasformazione/eliminazione
L'emivita di eliminazione plasmatica terminale è di circa 35-50 ore, il che giustifica la monosomministrazione giornaliera. Amlodipina viene ampiamente metabolizzata dal fegato in composti inattivi e il 10% viene

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

eliminato con le urine come molecola base e 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 hanno una minor clearance di amlodipina che risulta in una emivita più lunga e in un aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

Anziani
Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina in pazienti anziani e in soggetti più giovani è simile. Nei pazienti anziani la *clearance* di amlodipina tende a diminuire causando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione del farmaco. Nei pazienti con scompenso cardiaco sono stati rilevati aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione sovrapponibili a quelli previsti per questa popolazione di pazienti presa in esame.

Popolazione *pediatrica:*
E' stato condotto uno studio sulla farmacocinetica in una popolazione di 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (trai quali 34 pazienti avevano età compresa tra i 6 e i 12 anni e 28 pazienti tra i 13 e i 17 anni) ai quali è stata somministrata amlodipina a un dosaggio compreso tra 1,25 e 20 mg, una o due volte al giorno. Nei bambini di età compresa tra i 6e i 12 anni e negli adolescenti tra i 13 e i 17 anni di età, la *clearance* orale tipica (CL/F) è stata rispettivamente di 22,5 e 27,4 l/oranei maschi e rispettivamente di 16,4 e 21,3 l/ora nelle femmine. È stata osservata un'ampia variabilità nell'esposizione tra gli individui. I dati relativi ai bambini al di sotto dei 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.

Riduzione della fertilità
Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/Kg/die (pari a 8 volte la dose massima di 10 mg su base mg/m^2 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/m^2 raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

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

Compresse da 5 mg e 10 mg
Cellulosa microcristallina,
calcio fosfato dibasico anidro,
amido glicolato sodico,
magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse da 5 mg e da 10 mg

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse da 5 mg e da 10 mg

Conservare a temperatura non superiore a 25° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 mg compresse
Blister in PVC-PVDC/Al contenenti 28 compresse

10 mg compresse
Blister in PVC-PVDC/Al contenenti 14 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Errekappa Euroterapici S.p.A.
Via Ciro Menotti 1/A
20129 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ANTACAL 5 mg compresse: AIC n. 027461019
ANTACAL 10 mg compresse: AIC n. 027461021

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31 maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).