

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina Zentiva Italia 5 mg compresse

Amlodipina Zentiva Italia 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Amlodipina Zentiva Italia 5 mg compresse: Ogni compressa contiene amlodipina besilato 6,935 mg che corrisponde a 5 mg di amlodipina.

Amlodipina Zentiva Italia 10 mg compresse: Ogni compressa contiene amlodipina besilato 13,870 mg che corrisponde a 10 mg di amlodipina.

Eccipiente(i) con effetto noto:

Amlodipina Zentiva Italia 5 mg: Ogni compressa contiene un massimo di 0,101 mg di sodio.

Amlodipina Zentiva Italia 10 mg: Ogni compressa contiene un massimo di 0,202 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa

Amlodipina Zentiva Italia 5 mg compresse: compresse ovali di colore da bianco a biancastro con una linea di incisione su un lato, impresse, a sinistra e a destra della linea di divisione, con "A" e "5".

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Amlodipina Zentiva Italia 10 mg compresse: compresse ovali di colore da bianco a biancastro con una linea di incisione su un lato, impresse, a sinistra e a destra della linea di divisione, con "A" e "10".

La compressa può essere divisa in due dosi 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 5 mg di Amlodipina Zentiva Italia una volta al dì che può essere aumentata fino alla dose massima di 10 mg a seconda della risposta individuale del paziente.

Nei pazienti ipertesi, Amlodipina Zentiva Italia è stata usata in associazione con diuretici tiazidici, alfa-bloccanti, beta-bloccanti o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Nei pazienti con angina, Amlodipina Zentiva Italia può essere usata in monoterapia o in associazione con altri farmaci antianginosi, in pazienti con angina refrattaria al trattamento con nitrati e/o con beta-bloccanti a dosaggi adeguati.

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

Popolazioni speciali

Anziani

Amlodipina usata a dosaggi analoghi negli anziani e nei pazienti più giovani è ugualmente ben tollerata. Negli anziani si raccomandano i dosaggi normalmente utilizzati, ma l'aumento di dosaggio va considerato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non sono state stabilite raccomandazioni sui dosaggi 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.

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

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

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 NYHA III e IV) 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.

Compromissione epatica

L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; non sono state stabilite raccomandazioni circa il dosaggio. Amlodipina deve quindi essere inizialmente assunta all'estremo inferiore dell'intervallo di dosaggio 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.

Anziani

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

Danno renale

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

Avvertenze sugli eccipienti

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

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. Possono essere richiesti monitoraggio clinico e aggiustamento della dose.

Induttori del CYP3A4

Al momento della somministrazione concomitante di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione sanguigna e deve essere valutato un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di farmaci concomitanti, in particolare con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, *Hypericum perforatum*).

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché la biodisponibilità può essere aumentata in alcuni pazienti risultando in aumentati effetti di abbassamento della pressione sanguigna.

Dantrolene (infusione)

Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda che la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come l'amlodipina sia evitata in pazienti suscettibili di ipertermia maligna e nella gestione 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 medicinali con proprietà antiipertensive.

Tacrolimus

Esiste il rischio di aumento dei livelli ematici di tacrolimus in caso di somministrazione concomitante con amlodipina. 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.

Inibitori del Target meccanicistico della Rapamicina (mTOR)

Gli mTOR inibitori quali sirolimus, temsirolimus, e everolimus sono substrati del CYP3A.

L'amlodipina è un debole CYP3A inibitore. Con l'uso concomitante di mTOR inibitori, l'amlodipina può aumentare l'esposizione agli mTOR inibitori.

Ciclosporine

Non sono stati condotti studi di interazione tra ciclosporina e amlodipina in volontari sani o altre popolazioni ad eccezione dei pazienti con trapianto renale in cui sono stati osservati aumenti variabili delle concentrazioni di ciclosporina (media 0% - 40%). Si deve prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina in pazienti sottoposti a trapianto di rene che assumono amlodipina e ridurre la dose della 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).

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

L'amlodipina viene escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3 - 7%, con un massimo del 15%.

L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto. La decisione di continuare/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 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 raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

4.8

Effetti Indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Riassunto tabulare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate e riportate durante il trattamento con amlodipina con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono 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 della nutrizione	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Depressione, cambiamenti dell'umore (inclusa l'ansia), insonnia
	Raro	Confusione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sonnolenza, capogiri, cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)
	Non comune	Tremori, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia
	Molto raro	Ipertonia, neuropatia periferica
	Non nota	Disturbi extrapiramidali
Patologie	Comune	Disturbi della vista (inclusa

dell'occhio		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

Agenzia Italiana del Farmaco

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 *
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Alopecia, porpora, discromia cutanea, iperidrosi, prurito, rash, 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	Gonfiore alle caviglie, crampi muscolari
	Non comune	Artralgia, mialgia, dolore alla 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	Dolore al petto, dolore, malessere
Esami diagnostici	Non comune	Incremento ponderale, decremento ponderale

* nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza 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. È stata riportata una marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

Trattamento

Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio di amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente il monitoraggio frequente dell'attività cardiaca e respiratoria, sollevamento 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 rilevarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

La lavanda gastrica può essere utile in alcuni casi. È stato dimostrato che la somministrazione di carbone vegetale a volontari sani, immediatamente o entro 2 ore dall'assunzione di 10 mg di amlodipina, riduce l'assorbimento di amlodipina.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: C08CA01.

Amlodipina è un inibitore dell'afflusso degli ioni di calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti attivi sui canali lenti o antagonisti dello ione calcio) ed inibisce il flusso transmembrana degli ioni di calcio nella muscolatura cardiaca e liscia vascolare.

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 amlodipina, l'ipotensione acuta non è una caratteristica del trattamento con amlodipina.

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 sia la frequenza degli attacchi anginosi sia il consumo di compresse di gliceril-trinitrato.

Amlodipina non è stata associata ad alcun effetto metabolico avverso o a modifiche nei lipidi del sangue ed è idonea all'uso nei pazienti con asma, diabete e gotta.

Uso in pazienti affetti da coronaropatia (CAD)

È stata valutata l'efficacia di amlodipina nella prevenzione di eventi clinici in pazienti affetti da coronaropatia (CAD) in uno studio clinico indipendente, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 1.997 pazienti: lo studio CAMELOT (*Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* - Confronto tra amlodipina ed enalapril nel ridurre gli eventi trombotici). Di questi pazienti, 663 sono stati trattati con amlodipina 5-10 mg, 673 pazienti sono stati trattati con enalapril 10-20 mg e 655 pazienti sono stati trattati con placebo, in aggiunta al trattamento standard con statine, beta-bloccanti, diuretici e aspirina, per 2 anni. I principali risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 1. I 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 CAD.

Tabella 1. Incidenza degli outcome clinici significativi dello studio CAMELOT					
<u>Tasso di eventi cardiovascolari,</u> n (%)				Amlopidina vs. Placebo	
Esiti	Amlopidin a	Placebo	Enalapri l	Hazard Ratio (IC 95%)	Valore di P
<u>Endpoint primari</u>					
Eventi	110	151	136	0,69 (0,54-	0,003

cardiovascolari indesiderati	(16,6)	(23,1)	(20,2)	0,88)	
<u>Singole componenti</u>					
Rivascolarizzazione coronarica	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Ospedalizzazione per angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IM non fatale	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Ictus o TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Decesso per cause cardiovascolari	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia (ICC)	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Arresto cardiaco resuscitato	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Arteriopatia periferica di nuova insorgenza	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abbreviazioni: ICC, insufficienza cardiaca congestizia; IC, intervallo di confidenza; IM, infarto del miocardio; TIA, attacco ischemico transitorio.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

Studi emodinamici e studi clinici controllati sulla tolleranza all'esercizio in pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA II-IV hanno dimostrato che 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 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 NYHA III e IV, 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, amlodipina è stata associata ad un aumento di casi di edema polmonare.

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

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

In totale sono stati randomizzati 33.357 pazienti ipertesi di età ≥ 55 anni che sono stati seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno un fattore di rischio aggiuntivo di 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, IC 95% [1,25-1,52] $p<0,001$). Tuttavia, non è stata osservata alcuna differenza nella mortalità per tutte le cause tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone. RR 0,96 IC 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Popolazione pediatrica (bambini di 6 anni di età e più grandi)

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 riducono la pressione arteriosa sistolica in misura significativamente maggiore rispetto al placebo. La differenza tra le due dosi 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 bene assorbita, con livelli di picco plasmatico entro le 6-12 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 e l'80%. Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* hanno dimostrato che amlodipina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 97,5%.

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

Biotrasformazione/eliminazione

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Anziani

Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina negli 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 (tra i 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 6 e 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/ora nei 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/m² raccomandata nell'uomo*). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione di testosterone e di ormoni follicolo-stimolanti nel plasma, così come diminuzioni di densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, mutagenesi

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

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

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Calcio idrogeno fosfato diidrato
Sodio amido glicolato 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 ai 25°C nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore:

Blister in PVC/PVDC/Alluminio (bianco), foglio illustrativo, astuccio di cartone.

Contenuto di una confezione:

Amlodipina Zentiva Italia 5 mg compresse: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 90 o 100 compresse.

Amlodipina Zentiva Italia 10 mg compresse: 10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90 o 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l. - Via P.Paleocapa 7, 20121 Milano, Italia

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

AIC n. 041785015 - "5 mg compresse" - 10 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 041785078 - "5mg compresse" - 14 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 041785181 - "5mg compresse" - 15 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 041785080 - "5 mg compresse" - 20 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 041785155 - "5 mg compresse" - 28 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 041785027 - "5 mg compresse" - 30 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 041785092 - "5 mg compresse" - 50 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 041785104 - "5 mg compresse" - 60 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 041785039 - "5 mg compresse" - 90 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 041785167 - "5 mg compresse" - 100 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 041785041 - "10 mg compresse" - 10 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 041785116 - "10 mg compresse" - 14 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 041785193 - "10 mg compresse" - 15 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 041785128 - "10 mg compresse" - 20 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 041785054 - "10 mg compresse" - 30 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

AIC n. 041785130 - "10 mg compresse" - 50 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 041785142 - "10 mg compresse" - 60 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 041785066 - "10 mg compresse" - 90 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 041785179 - "10 mg compresse" - 100 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

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

Data della prima autorizzazione: 12 Dicembre 2013

Rinnovo dell'autorizzazione: 29 Marzo 2018

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco