



European Medicines Agency

Londra, 27 aprile 2004
EMA/CPMP/0540/04

**COMITATO PER LE SPECIALITÀ MEDICINALI (CPMP)
PARERE IN SEGUITO A UN DEFERIMENTO AI SENSI DELL'ARTICOLO 29**

Talam

Denominazione comune internazionale (DCI): **Amlodipina**

INFORMAZIONI GENERALI

L'Amlodipina è indicata nel trattamento dell'ipertensione e dell'angina pectoris stabile.

Il richiedente ha presentato una domanda di mutuo riconoscimento per amlodipina maleato in base all'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dalla Svezia il 21 febbraio 2003. La domanda è stata presentata in Germania quale Stato membro interessato. Il fascicolo è stato presentato come domanda abbreviata ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), terzo comma della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, ovvero come "domanda generica". La procedura di mutuo riconoscimento è stata avviata il 18 giugno 2003.

Il 16 settembre 2003 la Germania ha avviato una procedura di deferimento all'EMA ai sensi dell'articolo 29 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche. Il deferimento della Germania si riferisce essenzialmente al fatto che l'incompatibilità tra lattosio come eccipiente nella formulazione scelta e il principio attivo, nonché le impurità nel principio attivo, comportavano delle impurità evitabili nel prodotto finito.

La procedura di deferimento è stata avviata il 25 settembre 2003. Il relatore e il correlatore designati erano rispettivamente il Dr J.L. Robert e il Dr. Lekkerkerker. Delle spiegazioni scritte sono state fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio il 14 ottobre 2003.

Nella riunione del gennaio 2004, il CPMP, alla luce dei dati generali presentati e della discussione scientifica in seno al Comitato, ha ritenuto che, benché lo sviluppo del prodotto e la presenza di impurità evitabili abbiano destato notevoli preoccupazioni per quanto concerne la qualità, non sussistono problemi di sicurezza derivanti dal profilo di impurità di tale prodotto, secondo gli studi tossicologici effettuati dalla ditta. Il rapporto rischio/benefici di questo prodotto è ancora favorevole e rimane invariato alla fine della presente procedura di arbitrato. Il 20 gennaio 2004 è stato adottato un parere favorevole. Al momento dell'emissione del parere del CPMP permanevano alcune incertezze minori sulla qualità, prive di incidenza sul bilancio rischio/benefici del prodotto. Pertanto, il CPMP ha deciso di considerarle come condizioni senza pregiudizio ad un parere favorevole. Dato che il riassunto delle caratteristiche del prodotto non è stato messo in questione e che a seguito della procedura di arbitrato non ne è stata proposta alcuna modifica, l'ultima versione approvata del riassunto delle caratteristiche del prodotto dello Stato membro di riferimento rimane invariata.

L'elenco delle denominazioni interessate figura nell'allegato I. Le conclusioni scientifiche si trovano nell'allegato II e il riassunto delle caratteristiche del prodotto nell'allegato III.

Il parere definitivo è stato convertito in decisione dalla Commissione europea il 27 aprile 2004.

* **Note** Le informazioni contenute nel presente documento e negli allegati rappresentano solo il parere del CPMP del 20 gennaio 2004. Le autorità competenti degli Stati membri procederanno ad una revisione costante del prodotto.

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL DOSAGGIO DEI
MEDICINALI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEL RICHIEDENTE, DEL
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI
STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Svezia	Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Francia		Talam	5 mg	Compressa	Uso orale
Svezia	Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Francia		Talam	10 mg	Compressa	Uso orale
Germania		Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Francia	Talam	5 mg	Compressa	Uso orale
Germania		Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Francia	Talam	10 mg	Compressa	Uso orale

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE PRESENTATE DALL'EMEA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI AMLODIPINA MALEATO COMPRESSE (cfr. allegato I)

Il richiedente ha presentato una domanda di mutuo riconoscimento per amlodipina maleato sulla base dell'autorizzazione all'immissione in commercio concessa dalla Svezia. La domanda è stata inoltrata alla Germania in qualità di Stato membro interessato. Il fascicolo è stato trasmesso come domanda secondo la procedura semplificata ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto (iii), della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, la cosiddetta "domanda generica".

Il 16 settembre 2003 la Germania ha presentato all'EMA una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 29 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche. Nella notifica inoltrata dall'Istituto federale per i farmaci (BfArM) si faceva presente che l'autorizzazione di questi medicinali può rappresentare un rischio alla salute pubblica, per il fatto che l'incompatibilità tra il lattosio usato come eccipiente nella formulazione scelta e il principio attivo, nonché la presenza di impurità nel principio attivo stesso, producono nel prodotto finito impurità che potevano essere evitate. Le due impurità prevedibili sono menzionate per nome:

1. addotto amlodipina-acido maleico / addizione tipo Michael;
2. addotto amlodipina-lattosio / prodotto della reazione di Maillard.

In base al deferimento sollevato dalla Germania gli aspetti da esaminare possono essere così sintetizzati:

1. Motivazione relativa alla natura essenzialmente simile

Benché il medicinale in questione contenga un sale diverso rispetto al prodotto innovatore, nella fase preclinica è stato dimostrato che il profilo relativo alla sicurezza del prodotto finale rispetto al prodotto innovatore non subisce variazioni potenzialmente dovute all'impiego di un sale diverso o a impurità o agenti degradanti. Si può quindi concludere che, rispetto al prodotto innovatore, il medicinale in questione presenta la stessa composizione qualitativa e quantitativa e la stessa forma farmaceutica, oltre a essere bioequivalente; alla luce delle conoscenze scientifiche, inoltre, il prodotto non differisce in maniera significativa rispetto al medicinale innovatore in termini di efficacia e sicurezza. La natura essenzialmente simile è stata quindi dimostrata.

2. Idoneità del prodotto medicinale

La qualità di un prodotto medicinale nasce già nel corso della ricerca e dello sviluppo farmaceutico; tra gli scopi dello sviluppo farmaceutico vi è anche quello di individuare quei parametri che possono influenzare la qualità (purezza) del prodotto. Poiché un adeguato sviluppo farmaceutico e l'esecuzione di studi di compatibilità tra il principio attivo e gli eccipienti avrebbero dovuto consentire di rivelare, già allo stadio iniziale, la presenza delle due impurità prevedibili poc'anzi menzionate, queste ultime si sarebbero potute evitare adottando un approccio diverso.

Lo sviluppo (e, di conseguenza, la qualità) di tali medicinali non è stato ottimizzato come vorrebbe la prassi e, pertanto, non riflette lo stato dell'arte. La società, tuttavia, ha specificato il livello di entrambe le impurità prevedibili nel prodotto finito e i criteri di accettazione specificati sono stati qualificati con la presentazione di ulteriori dati tossicologici, in conformità con la linea guida sulle impurità nei nuovi farmaci contenuta nei Principi informativi della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH).

3. Motivazione relativa a principio attivo del farmaco e lattosio

La motivazione secondo cui il lattosio era l'unico eccipiente che poteva essere utilizzato per questa combinazione di formulazione e processo produttivo è discutibile; inoltre, l'uso del sale maleato per motivi di brevetto non può essere considerata di per sé una motivazione sufficiente. La decisione di associare la formulazione in questione con questo processo produttivo non è ottimale e, inoltre, non

riflette lo stato dell'arte; per evitare la presenza delle due impurità prevedibili, infatti, sarebbe stato possibile apportare dei miglioramenti.

4. Motivazione relativa all'uso del prodotto a lungo termine

La società ha qualificato entrambe le impurità prevedibili sulla base della linea guida Q3B dell'ICH, che è conforme alle disposizioni regolamentari relative all'impiego dei prodotti farmaceutici nel lungo termine.

Gli studi di tossicità non hanno messo in luce effetti nocivi delle impurità e i limiti proposti nella specifica del periodo di validità del prodotto finito sono considerati accettabili.

In conclusione:

Nonostante lo sviluppo del medicinale e la presenza di impurità che potevano essere evitate abbiano dato adito a profondi dubbi sulla qualità del prodotto, il profilo relativo alle impurità contenute nei medicinali in questione che affiora dai risultati degli studi tossicologici forniti dalla società non sembra tuttavia far emergere incertezze relative alla sicurezza. Pertanto, il rapporto rischi/benefici del prodotto risulta ancora positivo e rimane invariato al termine della presente procedura di arbitrato.

Poiché le obiezioni e i dubbi si riferivano esclusivamente agli aspetti relativi alla qualità farmaceutica, senza alcun impatto sul riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), non si è ritenuto necessario modificare l'RCP più recente proposto il 90° giorno della procedura di mutuo riconoscimento. Questo RCP "del 90° giorno" è stato pertanto adottato sotto forma di allegato III del parere del CPMP.

Il CPMP, dopo aver esaminato

- la relazione di valutazione della procedura di mutuo riconoscimento (MRP) dello Stato membro di riferimento
- le questioni da cui è scaturita la procedura di arbitrato
- le risposte scritte fornite
- la relazione di valutazione del relatore/correlatore su tali risposte
- i commenti dei membri del CPMP
- la relazione del CPMP/CVMP/QWP,

ha concluso che le obiezioni sollevate dalla Germania sono state risolte con le risposte scritte fornite durante la presente procedura di arbitrato e non devono precludere il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro interessato.

All'epoca in cui il CPMP ha espresso il suo parere permaneva un'incertezza relativa alla qualità, che tuttavia non aveva alcun impatto sul rapporto rischi/benefici del prodotto. Pertanto, il CPMP ha raccomandato che tale incertezza fosse fatta rientrare nell'ambito delle condizioni mantenendo inalterato il parere positivo.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB: Questo SPC e' quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 29) per amlodipina maleato e nomi correlati. Il testo era quello valido all'epoca.

Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati Membri aggiorneranno l'informazione relativa al prodotto come stabilito. Questo SPC potrebbe perciò non rappresentare il testo attuale.

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

Compresse Talam 5 mg
Compresse Talam 10 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Compresa Talam 5 mg : Ciascuna compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina maleato)
Compresa Talam 10 mg : Ciascuna compressa contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina maleato)

Per gli eccipienti, si veda la sezione 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa

Le compresse Talam 5 mg sono bianche, rotonde e biconvesse, con un diametro di circa 9 mm ed uno spessore di circa 4.4 mm.

Le compresse Talam 10 mg sono bianche, rotonde e biconvesse, con rima da entrambi i lati, un diametro di circa 9 mm ed uno spessore di circa 4.4 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

Ipertensione arteriosa.
Angina pectoris stabile.

4.2 Posologia e Modo di Somministrazione

Per uso orale. Le compresse devono essere assunte con un bicchiere di liquido prima dei pasti o nell'intervallo tra un pasto e l'altro.

Ipertensione ed angina pectoris: Il trattamento deve essere individualizzato. La dose iniziale ed l'usuale dose di mantenimento è di 5 mg una volta al giorno. Qualora l'effetto terapeutico desiderato non possa essere conseguito entro 2-4 settimane, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 10 mg al giorno in una unica somministrazione giornaliera. Qualora non venga ottenuta una risposta clinica soddisfacente entro almeno 4 settimane, bisogna prendere in considerazione l'opportunità di ricorrere ad una terapia supplementare ed alternativa. E' possibile che sia necessario aggiustare la dose, se vengono somministrati più farmaci anti-ipertensivi allo stesso tempo.

Pazienti anziani

Non è necessario aggiustare il dosaggio nel paziente anziano; tuttavia, un incremento del dosaggio deve essere introdotto con cautela.

Pazienti pediatrici

L'amlodipina non deve essere somministrata ai bambini perchè l'esperienza clinica è insufficiente in questa popolazione di pazienti.

Compromissione della funzionalità epatica

Il dosaggio deve essere ridotto nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Si vedano le sezioni 4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso e 5.2 Proprietà farmacocinetiche.

Compromissione della funzionalità renale

Si consiglia il dosaggio normale.

4.3 Controindicazioni

Le compresse Talam sono controindicate :

- nei pazienti con ipersensibilità nota alla amlodipina, ad altri calcio-antagonisti diidropiridinici oppure ad uno qualunque degli eccipienti
- nella ipotensione grave
- nello shock
- nello scompenso cardiaco dopo infarto miocardico acuto (nei primi 28 giorni dopo l'evento)
- in presenza di un ostacolo al deflusso dal ventricolo sinistro (per es. stenosi aortica grave)
- nell'angina pectoris instabile

4.4 Speciali Avvertenze e Precauzioni per l'uso

Scompenso cardiaco non trattato.

Bassa riserva cardiaca.

L'amlodipina non deve essere somministrata a bambini, perché l'esperienza clinica è insufficiente in questa popolazione di pazienti.

Compromissione della funzionalità epatica (si veda 5.2 Proprietà farmacocinetiche)

Le compresse di Talam devono essere usate con cautela nei pazienti con insufficienza renale grave sottoposti a dialisi, perché l'esperienza clinica è insufficiente in questa popolazione di pazienti.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza della lattasi di Lapp o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo prodotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le compresse di Talam possono potenziare l'effetto di altri farmaci anti-ipertensivi, come i beta-bloccanti, gli ACE-inibitori, gli alfa1-bloccanti ed i diuretici. Nei pazienti a particolare rischio (per esempio, dopo un infarto del miocardio) l'associazione di un calcio-antagonista con un beta-bloccante può indurre scompenso cardiaco, ipotensione ed un (nuovo) infarto del miocardio.

Uno studio in pazienti anziani ha mostrato che diltiazem inibisce il metabolismo dell'amlodipina, probabilmente tramite CYP3A4, dato che aumenta la concentrazione plasmatica di quest'ultima di circa il 50% ed ne potenzia l'effetto. Non può essere escluso che inibitori più potenti del CYP3A4 (quali il ketoconazolo, l'itraconazolo, il ritonavir) aumentino la concentrazione plasmatica di amlodipina di più del diltiazem. Bisogna procedere con cautela quando si associa l'amlodipina ad un inibitore del CYP3A4.

Non sono disponibili informazioni sull'effetto degli induttori del CYP3A4 (quali la rifampicina, l'erba di S. Giovanni ovvero *Hypericum perforatum*) sull'amlodipina. La somministrazione concomitante può determinare la riduzione delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Bisogna procedere con cautela quando si associa l'amlodipina ad un induttore del CYP3A4.

La somministrazione concomitante di 240 ml di succo di pompelmo con 10 mg di amlodipina non ha avuto un effetto significativo sulla farmacocinetica del farmaco.

4.6 Gravidanza ed Allattamento

Non vi sono dati adeguati sull'uso dell' amlodipina in gravidanza. Negli studi preclinici sono stati rilevati segni di tossicità sulla funzione riproduttiva a dosi elevate (si veda la sezione 5.3). L'entità del rischio nella specie umana non è nota. L'amlodipina non deve essere usata in gravidanza, a meno che il beneficio terapeutico non superi nettamente il potenziale rischio associato al trattamento.

Non è noto se l'amlodipina viene escreta nel latte. Calcio-antagonisti diidropiridinici simili vengono escreti nel latte. Non vi è alcuna esperienza relativa al rischio che questo comporta per il neonato; pertanto, si consiglia di non allattare durante questa terapia a scopo precauzionale.

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

Non sono stati effettuati studi riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Nei pazienti che soffrono di capogiri, cefalea, affaticamento o nausea la capacità di reagire può essere compromessa.

4.8 Effetti Indesiderati

Molto frequente:	> 1/10
Frequente:	> 1/100 e < 1/10
Infrequente:	> 1/1000 e < 1/100
Raro:	> 1/10.000 e < 1/1000
Molto raro:	< 1/10.000 inclusi i casi isolati

Affezioni del sangue e del sistema linfatico

Infrequenti: leucocitopenia, trombocitopenia

Affezioni del sistema endocrino

Infrequente: ginecomastia

Affezioni metaboliche e disturbi dell'alimentazione

Molto rara: iperglicemia

Affezioni del sistema nervoso

Frequenti: cefalea (specialmente all'inizio del trattamento), affaticamento, capogiro, astenia

Infrequenti: malessere, neuropatia periferica, secchezza delle fauci, parestesie, aumento della sudorazione.

Molto raro: tremore

Affezioni dell'occhio

Infrequente: disturbi visivi

Affezioni psichiatriche

Infrequenti: disturbi del sonno, irritabilità, depressione

Rari: confusione, disturbi dell'umore, inclusa ansia

Affezioni cardiache

Frequente: palpitazioni

Infrequente: sincope, tachicardia, dolore toracico

All'inizio del trattamento l'angina pectoris può aggravarsi.

Sono stati segnalati casi isolati di infarto del miocardio, di aritmie (incluse extrasistoli, tachicardia e aritmie atriali) e di dolore toracico in pazienti con cardiopatia ischemica, ma un rapporto causale con l'amlodipina non è stato accertato.

Affezioni vascolari

Infrequenti: ipotensione, vasculite

Affezioni respiratorie, toraciche e mediastiniche

Frequente: dispnea

Infrequente: tosse

Affezioni gastrointestinali

Frequenti: nausea, dispepsia, dolore addominale

Infrequenti: vomito, diarrea, stipsi, iperplasia gengivale

Molto rara: gastrite

Sistema epato-biliare

Infrequente: pancreatite

Rari: aumento degli enzimi epatici, ittero, epatite

Cute e tessuto sottocutaneo

Molto frequente: gonfiore malleolare

Frequente: rossore facciale con sensazione di calore, specialmente all'inizio del trattamento

Infrequenti: esantema, prurito, orticaria, alopecia

Molto rara: angioedema

Sono stati segnalati casi isolati di reazioni allergiche, incluso prurito, eruzione cutanea, angioedema ed eritema essudativa multiforme, dermatite esfoliativa e sindrome di Stevens Johnson, edema di Quincke.

Affezioni dell'apparato muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e dell'osso

Frequente: crampi muscolari

Infrequenti: dolore alla schiena, mialgia ed artralgia

Affezioni dell'apparato urinario

Infrequente: aumento della frequenza della minzione

Affezioni dell'apparato riproduttivo e della mammella

Infrequente: impotenza

Affezioni generalizzate e al sito di somministrazione

Infrequente: aumento o diminuzione ponderale

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza con sovradosaggi di amlodipina è limitata. Si può presumere che dosi eccessive di amlodipina determinino vasodilatazione periferica con ipotensione marcata. E' possibile che sia necessaria una terapia di supporto per sostenere la circolazione. L'attività cardiaca e respiratoria deve essere monitorata attentamente. Il calcio gluconato per via endovenosa può essere di aiuto nell'ipotensione dovuta a shock cardiogeno e vasodilatazione arteriosa,. Dato che il legame proteico dell' amlodipina è elevato, la dialisi presumibilmente non sarà di aiuto.

Può valere la pena di eseguire una lavanda gastrica o di somministrare carbone attivo in alcuni casi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: derivati diidropiridinici Codice ATC: C08C A01

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Proprietà farmacodinamiche

Il principio attivo nelle compresse di Talam, il derivato diidropiridinico amlodipina, è una sostanza chirale racemica. L'amlodipina è un calcio-antagonista che inibisce l'afflusso di ioni calcio attraverso la membrana tramite i canali potenziale-dipendenti di tipo L nel cuore e nel muscolo liscio.

Essa agisce sulla ipertensione arteriosa tramite un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale. Gli studi nell'animale hanno dimostrato che l'amlodipina è relativamente selettiva per i vasi con un effetto meno significativo sulla muscolatura cardiaca che sulla muscolatura liscia vasale. Essa non compromette la conduzione AV e non esplica un effetto isotropo negativo. Inoltre, riduce le resistenze vascolari renali ed aumenta il flusso plasmatico renale.

L'amlodipina può essere somministrata a pazienti con insufficienza cardiaca concomitante compensata. Gli studi controllati sugli effetti emodinamici e sulla tolleranza all'esercizio nei pazienti con scompenso cardiaco in classe II-IV hanno dimostrato che l'amlodipina non aggrava le loro condizioni cliniche per quanto riguarda la tolleranza all'esercizio, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e la sintomatologia clinica.

Non sono stati osservati effetti metabolici per es. sui lipidi plasmatici o sul metabolismo del glucosio durante il trattamento con amlodipina.

Effetto anti-ipertensivo: L'amlodipina esplica un'azione anti-ipertensiva tramite un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia dei vasi arteriosi. La somministrazione una volta al giorno determina una riduzione della pressione arteriosa che dura per 24 ore. L'effetto anti-ipertensivo segue le variazioni normali diurne della pressione arteriosa con variazioni molto modeste nell'arco delle 24 ore. E' necessario continuare la terapia per almeno 4 settimane per conseguire il massimo effetto. L'amlodipina è efficace sia in clino- che in ortostatismo, nonché in posizione seduta e durante l'esercizio.

Dato che l'effetto farmacologico della amlodipina si instaura lentamente, non determina ipotensione acuta o tachicardia riflessa. Il trattamento con il farmaco determina la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Gli effetti emodinamici dell'amlodipina rimangono inalterati nel corso di trattamenti a lungo termine. Non sono disponibili studi a lungo termine sugli effetti sulla mortalità e sulla morbilità.

Le compresse Talam possono essere usate in associazione con i beta-bloccanti, i diuretici, gli ACE-inibitori o in monoterapia.

Effetti antianginosi: L'amlodipina dilata le arterie periferiche, riducendo la resistenza periferiche totali (post-carico). Dato che la frequenza cardiaca non viene influenzata, la riduzione del post-carico conduce ad una riduzione della necessità e del consumo di ossigeno da parte del miocardio. E' probabile che l'amlodipina dilati le arterie coronarie, sia nelle zone ischemiche che in quelle normalmente ossigenate. Tale dilatazione aumenta il rifornimento di ossigeno al miocardio nei pazienti con spasmo delle arterie coronarie (angina variante o di Prinzmetal).

Nei pazienti con angina pectoris stabile, l'amlodipina, somministrata una volta al giorno, aumenta la tolleranza all'esercizio totale, il tempo fino alla comparsa di angina ed il tempo fino al sottoslivellamento del segmento ST di 1 mm. Inoltre, la frequenza degli attacchi anginosi e l'uso della nitroglicerina vengono ridotti.

Nell'angina pectoris l'efficacia dura almeno 24 ore.

Le compresse Talam possono essere usate in associazione con i beta-bloccanti ed i nitroderivati oppure in monoterapia nella angina pectoris.

Uno studio controllato verso 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 nello scompenso cardiaco.

In uno studio di follow-up (PRAISE 2) l'amlodipina non ha esplicato alcun effetto sulla mortalità totale o cardiovascolare in pazienti con scompenso cardiaco in classe III-IV non di origine ischemica. In questo studio è stato osservato un incremento dei casi di edema polmonare nei pazienti trattati con amlodipina, che tuttavia non era correlato ad un aumento della sintomatologia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

La biodisponibilità è pari al 64-80% e non è influenzata dall'ingestione concomitante di cibo. Il picco plasmatico viene conseguito entro 6-12 ore alle dosi consigliate. Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Il legame proteico è elevato (98%).

Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita plasmatica varia da 35 a 50 ore e lo stato stazionario viene raggiunto dopo 7-8 giorni. Si osservano solo variazioni minori tra i valori di picco e di valle delle concentrazioni plasmatiche. La clearance plasmatica è di 7 ml/min/kg. L'amlodipina viene metabolizzata quasi completamente nel fegato e trasformata esclusivamente in metabolici inattivi, di cui il 60% viene escreto nelle urine.

Circa il 10% del composto originale viene escreto immodificato nelle urine.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica:

L'emivita della amlodipina viene prolungata nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Si veda la sezione 4.4. Speciali Avvertenze e Precauzioni per l'uso.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale e pazienti anziani:

L'entità della compromissione della funzionalità renale non è correlata a variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina. E' presumibile che il farmaco non sia dializzabile a causa dell'elevato legame proteico. I pazienti anziani possono ricevere il dosaggio usuale, anche se la clearance del farmaco è lievemente inferiore in questa popolazione di pazienti. L'emi-vita e la AUC nei pazienti con scompenso cardiaco erano aumentati in questa popolazione di pazienti come atteso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi tossicologici preclinici non hanno evidenziato alcun rischio particolare per l'uomo per quanto riguarda la sicurezza farmacologica, la genotossicità, la carcinogenesi e la somministrazione ripetuta. Gli effetti nel ratto (durata prolungata della gravidanza e parto difficile) non includevano un effetto teratogeno diretto, ma indicano che gli effetti farmacodinamici del farmaco hanno conseguenze secondarie. L'importanza di questi effetti nell'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Povidone k 30
Povidone k 90
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Sodio stearil fumarato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Validità

18 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore:

Compresse da 5 mg: Confezioni con blister, alluminio/alluminio 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300, 50 x 1, 100 x 1.

Compresse da 10 mg: Confezioni con blister, alluminio/alluminio 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300, 50 x 1, 100 x 1.

E' possibile che non tutte le confezioni vengano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna particolare istruzione per l'uso

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoires DELBERT
56, quai Alphonse Le Gallo
92100 Boulogne Billancourt
France

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

5 mg: 18046
10 mg: 18047

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

2003-02-21

10 DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO