

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMLODIPINA EUROGENERICI 5 mg compresse  
AMLODIPINA EUROGENERICI 10 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AMLODIPINA EUROGENERICI 5 mg compresse:  
Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compressa da 5 mg: compresse rotonde di colore bianco.

Compressa da 10 mg: compresse rotonde di colore bianco con linea di rottura su di un lato.  
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

- Ipertensione.
- Angina pectoris cronica stabile.
- Angina vasospastica (angina di Prinzmetal).

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Adulti*

La dose iniziale, sia per l'ipertensione che per l'angina, è di 5 mg una volta al giorno, che può essere aumentata ad un massimo di 10 mg a seconda della risposta individuale del paziente. Nei pazienti ipertesi l'amlodipina è stata usata in associazione con diuretici tiazidici, alfa-bloccanti, beta-bloccanti o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Nei pazienti con angina l'amlodipina può essere impiegata in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antianginosi, nei casi di angina refrattaria al trattamento con nitrati e/o con beta-bloccanti a dosaggi adeguati.

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

##### **Popolazioni speciali**

##### *Anziani*

L'amlodipina usata a dosaggi analoghi in pazienti anziani e giovani è ugualmente ben tollerata. Si raccomanda un regime di dosaggio normale negli anziani, ma si deve fare attenzione in caso di aumento del dosaggio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Compromissione epatica*

Non sono stati stabiliti dosaggi specifici per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata; pertanto la scelta del dosaggio deve essere effettuata con cautela e si deve partire dal dosaggio più basso (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 il dosaggio più basso, seguito da un graduale aggiustamento del dosaggio.

### *Compromissione renale*

Il grado di compromissione renale non è correlato alle variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina, quindi si raccomandano dosaggi normali in questa categoria di pazienti. L'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 una volta al giorno come dose iniziale, aumentabile a 5 mg una volta al giorno 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).

Non è possibile somministrare dosi di amlodipina di 2,5 mg con questo prodotto.

#### *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 in pazienti con:

- Ipersensibilità ai derivati diidropiridinici, all'amlodipina o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave ipotensione.
- Shock (incluso shock cardiogeno).
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato).
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto.

## **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

La sicurezza e l'efficacia dell'amlodipina nelle crisi ipertensive non sono state stabilite.

### *Pazienti con insufficienza cardiaca*

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine controllato con placebo su pazienti con insufficienza cardiaca di grado severo (Classe NYHA III e IV), l'incidenza segnalata di edema polmonare è stata maggiore nel gruppo trattato con amlodipina rispetto a quello trattato con 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.

### *Uso in pazienti con funzionalità epatica compromessa*

L'emivita dell'amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori nei pazienti con funzionalità epatica compromessa; non sono state stabilite raccomandazioni posologiche. Perciò, l'amlodipina deve essere inizialmente assunta al dosaggio più basso ed usata con cautela sia all'inizio del trattamento che all'aumentare del dosaggio. Nei pazienti con compromissione epatica grave può essere richiesto un graduale aggiustamento del dosaggio e un attento monitoraggio.

### *Uso nei pazienti anziani*

Nei pazienti anziani l'incremento di dosaggio deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### *Utilizzo in pazienti con insufficienza renale:*

L'amlodipina può essere usata in questi pazienti a dosi normali. I cambiamenti delle concentrazioni di amlodipina nel plasma non sono correlati col grado di compromissione della funzionalità renale. L'amlodipina non è dializzabile.

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Effetti di altri medicinali sull'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: 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 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 iperkaliemia 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 dell'amlodipina su altri medicinali

L'effetto di riduzione della pressione sanguigna dell'amlodipina si somma agli effetti degli altri medicinali con proprietà antipertensive.

In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha influito sulla farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporina.

#### *Simvastatina*

La co-somministrazione di dosi multiple di 10 mg di amlodipina con 80 mg di simvastatina ha determinato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla simvastatina da sola. Limitare la dose di simvastatina in pazienti trattati con 20 mg al giorno di amlodipina.

#### *Tacrolimus*

Sussiste un rischio di aumento dei livelli di tacrolimus nel sangue quando co-somministrato con amlodipina, ma il meccanismo farmacocinetico di questa interazione non è completamente chiaro. Al fine di evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli di tacrolimus nel sangue e un aggiustamento della dose di tacrolimus ove 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 minima (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.

## **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

La sicurezza dell'amlodipina in 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 c'è alternativa più sicura e quando la malattia stessa comporta un rischio maggiore per la madre e il feto.

### Allattamento

L'amlodipina viene escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3 - 7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con l'amlodipina deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento del bambino e del beneficio della terapia con amlodipina per la madre.

### Fertilità

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali calcio sono state segnalate 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 segnalati effetti indesiderati sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

Amlodipina può avere un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina sono affetti da capogiri, mal di testa, affaticamento o nausea la reattività può risultare compromessa. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

#### 4.8. Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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

##### Tabella delle reazioni avverse

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

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
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	Insonnia, cambiamenti di umore (inclusa ansia), depressione
	Raro	Confusione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sonnolenza, capogiri, mal di testa (specialmente all'inizio del trattamento)
	Non comune	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia
	Molto raro	Ipertonia, neuropatia periferica
	Non nota	Disturbo extrapiramidale
Patologie dell'occhio	Comune	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 miocardico
Patologie vascolari	Comune	Vampate

	Non comune	Ipotensione
	Molto raro	Vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Comune	Dispnea
	Non comune	Tosse, rinite
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune	Dolore addominale, nausea, dispepsia, alterazioni delle abitudini intestinali (inclusa diarrea e costipazione)
	Non comune	Vomito, secchezza della bocca
	Molto raro	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale
<b>Patologie epatobiliari</b>	Molto raro	Epatite, ittero, enzimi epatici elevati*
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Non comune	Alopecia, porpora, scolorimento della pelle, iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, esantema, orticaria
	Molto raro	Angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, Sindrome di Stevens- Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Comune	Gonfiore alle caviglie, crampi muscolari
	Non comune	Artralgia, mialgia, mal di schiena
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Non comune	Disturbi della minzione, nicturia, aumentata frequenza a urinare
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Non comune	Impotenza, ginecomastia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Molto comune	Edema
	Comune	Affaticamento, astenia
	Non comune	Dolore al petto, dolore, malessere
<b>Esami diagnostici</b>	Non comune	Aumento di peso, diminuzione di peso

\* la maggior parte delle volte consiste in 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Vi è un'esperienza limitata sul sovradosaggio intenzionale nell'uomo.

#### Sintomi

I dati disponibili suggeriscono che un eccessivo sovradosaggio può portare a una eccessiva vasodilatazione periferica e a volte tachicardia. È stata segnalata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica incluso shock con morte improvvisa.

## Trattamento

L'ipotensione clinicamente significativa dovuta a un sovradosaggio di amlodipina richiede un supporto cardiovascolare attivo incluso frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento delle estremità e controllo del volume del fluido circolante e dell'urina.

Un vasocostrittore può essere d'aiuto per la riattivazione del tono vascolare e della pressione arteriosa, fatto salvo che non vi siano controindicazioni al suo impiego. Il calcio gluconato per via endovenosa può essere utile per contrastare gli effetti dell'inibizione dei canali del calcio.

In alcuni casi può essere indicata la lavanda gastrica. In volontari sani, l'uso di carbone attivo fino a 2 ore dopo la somministrazione di amlodipina 10 mg, ha indotto una riduzione del tasso di assorbimento dell'amlodipina.

Dal momento che l'amlodipina è altamente legata alle proteine, è improbabile che la dialisi possa recare benefici.

## **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: C08C A01

L'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) che agisce inibendo il flusso transmembrana degli ioni calcio attraverso le cellule cardiache e quelle della muscolatura liscia vascolare.

Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto diretto di rilassamento sulla muscolatura liscia vascolare. Il preciso meccanismo attraverso cui l'amlodipina allevia l'angina non è stato completamente stabilito, ma l'amlodipina riduce il carico totale ischemico in base alle seguenti due azioni:

1. l'amlodipina dilata le arteriole periferiche riducendo così la resistenza periferica totale (post-carico) contro cui il cuore lavora. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione di lavoro cardiaco si traduce in una diminuzione del consumo di energia e della richiesta di ossigeno da parte del miocardio.
2. Il meccanismo di azione di amlodipina probabilmente coinvolge anche la dilatazione delle arterie coronarie maggiori e delle arteriole coronarie, sia nelle regioni normalmente irrorate che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio nei pazienti con spasmo dell'arteria coronaria (angina di Prinzmetal o variante).

Nei *pazienti ipertesi* una dose singola giornaliera determina riduzioni clinicamente significative della pressione arteriosa sia in clinostatismo che in ortostatismo, durante tutte le 24 ore di intervallo tra le somministrazioni. A causa della lenta insorgenza dell'effetto di amlodipina, l'ipotensione acuta non rappresenta un evento legato alla somministrazione del farmaco.

Nei *pazienti con angina*, la somministrazione di amlodipina una volta al giorno aumenta il tempo di esercizio totale, il tempo di insorgenza di un attacco anginoso, il tempo di comparsa del sottoslivellamento di 1 mm nel segmento ST e diminuisce sia la frequenza degli attacchi anginosi sia il consumo di compresse a base 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: Confronto tra amlodipina ed enalapril nel ridurre l'incidenza di eventi trombotici (CAMELOT). 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.

<b>Tabella 1. Incidenza degli outcome clinici significativi nello studio CAMELOT</b>					
Esiti	Tasso di eventi cardiovascolari, n (%)			Amlodipina vs. Placebo	
	Amlodipina	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (IC 95%)	Valore di P
<b>Endpoint primario</b>					
Eventi cardiovascolari indesiderati	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Singole componenti</b>					
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 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
Malattia vascolare 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

#### *Usa nei pazienti con insufficienza cardiaca*

In studi emodinamici ed in studi clinici basati su prove d'esercizio fisico in pazienti affetti da insufficienza cardiaca di classe II-IV NYHA, l'amlodipina non ha determinato alcun deterioramento clinico, in base a quanto rilevato in seguito alla valutazione della tolleranza allo sforzo, della frazione di eiezione del ventricolo sinistro e della sintomatologia clinica.

Uno studio controllato verso placebo (PRAISE) svolto per valutare i pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA III-IV in trattamento con digossina, diuretici e ACE inibitori ha mostrato che l'amlodipina non ha portato ad un aumento del rischio di mortalità o mortalità combinata con morbilità nei pazienti con insufficienza cardiaca.

In uno studio follow-up a lungo termine, controllato con placebo (PRAISE-2) su amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III e IV senza sintomi clinici o segnali di malattia di base ischemica, a dosi stabili di ACE-inibitori, digitale e diuretici, l'amlodipina non ha avuto effetto sulla mortalità totale e cardiovascolare. Nella stessa popolazione amlodipina è stata associata a 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  $\geq 55$  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.

#### Uso nei bambini (≥ 6 anni di età)

In uno studio condotto su 268 bambini di età compresa tra 6 e 17 anni con prevalenza di ipertensione secondaria, il confronto tra una dose di 2,5 mg e 5 mg di amlodipina con placebo ha mostrato che entrambe le dosi hanno ridotto la pressione sanguigna sistolica in modo significativo rispetto al placebo. La differenza tra le due dosi non è stata statisticamente significativa.

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento, distribuzione, legame con le proteine plasmatiche

Dopo assunzione orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina è ben 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 equivale approssimativamente a 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 plasmatica terminale di eliminazione è di circa 35 - 50 ore, il che giustifica la somministrazione di una volta al giorno. L'amlodipina viene ampiamente metabolizzata dal fegato in composti inattivi e il 10% viene eliminato con le urine come molecola immodificata e il 60% sotto forma di metaboliti.

### 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%.

### Popolazione anziana

Il tempo necessario per raggiungere le concentrazioni di picco plasmatico di amlodipina è simile nei pazienti anziani ed in quelli più giovani. Nei pazienti anziani la clearance dell'amlodipina tende ad essere ridotta con conseguente aumento dell'area sotto la curva (AUC) e dell'emivita di eliminazione terminale. L'aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sono stati quelli previsti per pazienti di questo gruppo di età presi in esame.

### Popolazione pediatrica

Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato condotto su 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (con 34 pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni) trattati con dosi di amlodipina tra 1,25 e 20 mg somministrati una o due volte al giorno. In bambini da 6 a 12 anni e negli adolescenti dai 13 ai 17 anni la clearance orale tipica (CL/F) è stata pari rispettivamente a 22,5 e 27,4 l/hr nei maschi e 16,4 e 21,3 l/hr nelle femmine. È stata osservata grande variabilità nell'esposizione tra gli individui. I dati riguardanti i bambini sotto i 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.

### Compromissione 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<sup>2</sup> 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 su base mg/kg,

ha mostrato una diminuzione di testosterone e di ormone follicolo-stimolante 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<sup>2</sup> 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 E460  
Calcio idrogeno fosfato anidro E341  
Sodio amido glicolato (Tipo A)  
Magnesio stearato E470b

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

60 mesi

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

AMLODIPINA EUROGENERICI 5 mg compresse:

Confezioni blister in alluminio/PVC/PE/PVDC da 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 o 200 compresse.

AMLODIPINA EUROGENERICI 10 mg compresse:

Confezioni blister in alluminio/PVC/PE/PVDC da 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 o 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

AMLODIPINA EUROGENERICI 5 mg compresse, 7 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479019

AMLODIPINA EUROGENERICI 5 mg compresse, 10 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479021

AMLODIPINA EUROGENERICI 5 mg compresse, 14 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479033

AMLODIPINA EUROGENERICI 5 mg compresse, 15 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479045  
AMLODIPINA EUROGENERICI 5 mg compresse, 20 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479058  
AMLODIPINA EUROGENERICI 5 mg compresse, 28 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479060  
AMLODIPINA EUROGENERICI 5 mg compresse, 30 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479072  
AMLODIPINA EUROGENERICI 5 mg compresse, 50 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479084  
AMLODIPINA EUROGENERICI 5 mg compresse, 56 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479096  
AMLODIPINA EUROGENERICI 5 mg compresse, 60 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479108  
AMLODIPINA EUROGENERICI 5 mg compresse, 98 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479110  
AMLODIPINA EUROGENERICI 5 mg compresse, 100 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479122  
AMLODIPINA EUROGENERICI 5 mg compresse, 200 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479134  
AMLODIPINA EUROGENERICI 10 mg compresse, 7 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479146  
AMLODIPINA EUROGENERICI 10 mg compresse, 10 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479161  
AMLODIPINA EUROGENERICI 10 mg compresse, 14 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479159  
AMLODIPINA EUROGENERICI 10 mg compresse, 15 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479173  
AMLODIPINA EUROGENERICI 10 mg compresse, 20 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479185  
AMLODIPINA EUROGENERICI 10 mg compresse, 28 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479197  
AMLODIPINA EUROGENERICI 10 mg compresse, 30 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479209  
AMLODIPINA EUROGENERICI 10 mg compresse, 50 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479211  
AMLODIPINA EUROGENERICI 10 mg compresse, 56 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479223  
AMLODIPINA EUROGENERICI 10 mg compresse, 60 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479235  
AMLODIPINA EUROGENERICI 10 mg compresse, 98 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479247  
AMLODIPINA EUROGENERICI 10 mg compresse, 100 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC AIC n. 037479250

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

31 Dicembre 2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**