

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZAURIS 5 mg compresse  
ZAURIS 10 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa da 5 mg contiene: amlodipina besilato mg 6,944  
(pari ad amlodipina base mg 5).

Una compressa da 10 mg contiene: amlodipina besilato mg 13,889  
(pari ad amlodipina base mg 10).

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse.

### **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 ZAURIS una volta al dì. Questa dose può essere portata alla dose massima di 10 mg a seconda della risposta individuale.

Nei pazienti ipertesi, ZAURIS è stato usato in associazione con diuretici tiazidici, alfa-bloccanti, beta-bloccanti o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Nei pazienti con angina, ZAURIS 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. Non sono richiesti adattamenti del dosaggio in caso di somministrazione concomitante di diuretici tiazidici, beta-bloccanti o inibitori dell'enzima di conversione.

### ***Popolazioni speciali***

#### *Anziani*

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

#### *Insufficienza epatica*

Non sono stati stabiliti dosaggi specifici per pazienti con insufficienza 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 nell'insufficienza epatica grave. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, il trattamento con amlodipina deve essere iniziato con il dosaggio più basso, seguito da un graduale aggiustamento del dosaggio.

#### *Insufficienza renale*

Il grado di compromissione renale non è correlato a variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina, quindi il farmaco può essere usato ai dosaggi normali in questa categoria di pazienti. Amlodipina non è dializzabile.

### ***Popolazione pediatrica***

#### *Bambini e adolescenti affetti da ipertensione di età compresa tra i 6 anni 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).

Non è possibile somministrare dosi di amlodipina 2,5 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 nei pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo, ai derivati delle diidropiridine, 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.

##### 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.

##### Uso in pazienti con insufficienza epatica

L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi. Amlodipina dovrebbe quindi essere inizialmente assunta al dosaggio più basso ed usata con cautela sia all'inizio del trattamento che all'aumentare del dosaggio. Nei pazienti con insufficienza epatica grave può essere richiesto un graduale aggiustamento del dosaggio e un attento monitoraggio.

##### Uso in pazienti anziani

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

##### Uso in pazienti con insufficienza renale

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

##### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

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

La claritromicina è un inibitore del CYP3A4. Sussiste un aumento del rischio di ipotensione nei pazienti che ricevono claritromicina con amlodipina. Si raccomanda di tenere i pazienti sotto stretta osservazione quando l'amlodipina viene co-somministrata con claritromicina.

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 antiipertensivo di amlodipina.

Dantrolene (infusione): negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkalemia 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.

Inibitori mTOR: sussiste un rischio di aumento dei livelli di tacrolimus nel sangue quando co-somministrato con amlodipina. 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.

#### 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 antiipertensivi.

In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha alterato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporine.

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.

## **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**

ZAURIS 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 con amlodipina sono state 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  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); frequenza 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.

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Molto raro	Leucocitopenia, trombocitopenia.
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Molto raro	Reazioni allergiche.
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Molto raro	Iperglicemia.
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Non comune	Insonnia, cambiamenti d'umore (inclusa ansia), depressione.
	Raro	Confusione.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Comune	Sonnolenza, capogiri, cefalea (specialmente all'inizio del trattamento).
	Non comune	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia.
	Molto raro	Ipertonia, neuropatia periferica.
	Non nota	Disturbo extrapiramidale.

<b>Patologie dell'occhio</b>	Non comune	Disturbi della vista (inclusa diplopia).
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Non comune	Tinnito.
<b>Patologie cardiache</b>	Non comune	Palpitazioni.
	Molto raro	Infarto del miocardio, aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale).
<b>Patologie vascolari</b>	Comune	Vampate.
	Non comune	Ipotensione.
	Molto raro	Vasculite.
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Non comune	Dispnea, rinite.
	Molto raro	Tosse.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune	Dolore addominale, nausea.
	Non comune	Vomito, dispepsia, alterazioni dell'alvo (inclusa diarrea e costipazione), secchezza delle fauci.
	Molto raro	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale.
<b>Patologie epatobiliari</b>	Molto raro	Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici*.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Non comune	Alopecia, porpora, discromia cutanea, iperidrosi, prurito, rash, esantema.
	Molto raro	Angioedema, eritema multiforme, orticaria, 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.
	Non comune	Artralgia, mialgia, crampi muscolari, mal di schiena.
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Non comune	Disturbi della minzione, nicturia, aumento della frequenza urinaria.
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Non comune	Impotenza, ginecomastia.
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Comune	Edema, affaticabilità.
	Non comune	Dolori al petto, astenia, dolorabilità, malessere.
<b>Esami diagnostici</b>	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 <http://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. E' stata riportata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

#### *Trattamento*

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 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 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 antiipertensiva 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 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 1mm 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.

<b>Tabella 1. Incidenza degli outcome clinici significativi dello studio CAMELOT</b>
--

<i>Esiti</i>	<u>Tasso di eventi cardiovascolari, n (%)</u>			Amlopidina vs. Placebo	
	Amlopidina	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (IC95%)	Valore di P
<u>Endpoint primari</u>					
<i>Eventi cardiovascolari indesiderati</i>	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Singole componenti</u>					
<i>Rivascolarizzazione coronarica</i>	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
<i>Ospedalizzazione per angina</i>	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
<i>IM non fatale</i>	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
<i>Ictus o TIA</i>	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
<i>Decesso per cause cardiovascolari</i>	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
<i>Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia (ICC)</i>	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
<i>Arresto cardiaco resuscitato</i>	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
<i>Arteriopatia periferica di nuova insorgenza</i>	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 amlopidina 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 amlopidina 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, 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 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 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, 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 6 e 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 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 e il 10% viene eliminato con le urine come molecola base e il 60% in forma metabolizzata.

#### *Uso nell'insufficienza epatica*

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con insufficienza 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%.

#### *Uso nell'anziano*

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* dell'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.

#### *Uso in età pediatrica*

È 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/h nei maschi e rispettivamente di 16,4 e 21,3 l/h 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  $\text{mg/m}^2$  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 ( $\text{mg/kg}$ ), 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  $\text{mg/Kg/die}$ , 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  $\text{mg/m}^2$  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**

Compresse da 5 mg e 10 mg: cellulosa microcristallina, calcio idrogeno fosfato anidro, sodio amido glicolato, magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi.

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

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

ZAURIS 5 mg compresse: astuccio in cartone litografato e blister termosaldato bianco opaco PVC-PVDC/Al contenente 28 compresse.

ZAURIS 10 mg compresse: astuccio in cartone litografato e blister termosaldato bianco opaco PVC-PVDC/Al contenente 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**

NEOPHARMED GENTILI S.p.A.  
Via S.G. Cottolengo, 15 – 20143 Milano

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

ZAURIS 5 mg compresse AIC n. 037678012  
ZAURIS 10 mg compresse AIC n. 037678024

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

Data della prima autorizzazione: 31 Dicembre 2007

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