

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tenox 5 mg comprimate
Tenox 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține amlodipină 5 mg sau 10 mg, sub formă de maleat de amlodipină 6,42 mg sau 12,84 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate albe, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, cu incizie pe una dintre fețe. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială
Angină pectorală cronică stabilă
Angină vasospastică (Prinzmetal).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza zilnică inițială uzuală în hipertensiunea arterială și în angina pectorală este de 5 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută până la doza maximă de 10 mg, în funcție de răspunsul individual al pacientului la tratament.

La pacienții hipertensivi, amlodipina a fost utilizată în asociere cu un diuretic tiazidic, alfa-blocant, beta-blocant sau un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei.

Pentru tratamentul anginei pectorale, Tenox poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antianginoase, la pacienții cu angină pectorală refractară la nitrați și/sau în asociere cu o doză adecvată de beta-blocante.

Nu este necesară ajustarea dozei de Tenox în cazul administrării concomitente de diuretice tiazidice, beta-blocante și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

Grupe speciale de populație

Vârstnici

Tenox administrat în doze similare la pacienți vârstnici și la pacienții tineri, este la fel de bine tolerat. La pacienții vârstnici sunt recomandate schemele de tratament standard, însă creșterea dozelor necesită precauție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu au fost încă stabilite recomandări de doze la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată; prin urmare alegerea dozei necesită precauție iar inițierea tratamentului necesită doze minime (vezi pct. 4.4 și 5.2). Farmacocinetica amlodipinei nu a fost încă studiată în cazul insuficienței hepatice severe. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, inițierea tratamentului trebuie făcută cu doza minimă, iar creșterea dozei trebuie efectuată în doze mici.

Insuficiență renală

Modificările concentrației plasmatice a amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale, prin urmare se recomandă tratamentul cu doze uzuale. Amlodipina nu se poate elimina prin dializă.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu hipertensiune arterială cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani Doza orală recomandată în hipertensiune arterială la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani este de 2,5 mg o dată pe zi în inițierea tratamentului, care poate fi crescută până la 5 mg o dată pe zi, dacă valorile țintă ale tensiunii arteriale nu sunt atinse după 4 săptămâni de tratament. Administrarea de doze mai mari de 5 mg pe zi nu au fost studiate la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Copii cu vârsta sub 6 ani

Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Comprimat pentru administrare orală.

4.3 Contraindicații

Amlodipina este contraindicată la pacienții cu:

- hipersensibilitate la derivații de dihidropiridină, substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- hipotensiune arterială severă;
- șoc (inclusiv șoc cardiogen);
- obstrucția căii de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad înalt);
- insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Siguranța și eficacitatea amlodipinei în tratamentul crizei hipertensive nu au fost stabilite.

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Pacienți cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu de lungă durată,

controlat cu placebo, la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasă NYHA III și IV), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai mare la grupul tratat cu amlodipină, în comparație cu grupul tratat cu placebo (vezi pct. 5.1). Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul de evenimente cardiovasculare ulterioare și mortalitatea.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit iar valorile ASC sunt crescute la pacienții cu insuficiență hepatică; recomandările privind schema de tratament nu au fost stabilite. Prin urmare, tratamentul cu amlodipină necesită precauție și doze mici, atât la inițierea tratamentului cât și la creșterea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară creșterea treptată a dozelor și monitorizare atentă.

Utilizare la pacienții vârstnici

La vârstnici, creșterea dozelor trebuie efectuată cu atenție (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Utilizarea în insuficiență renală

La acești pacienți amlodipina poate fi administrată în doze uzuale. Modificările concentrației plasmatice a amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu se poate elimina prin dializă.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra amlodipinei

Inhibitori CYP3A4

Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau cu activitate moderată asupra CYP3A4 (inhibitori ai proteazelor, antifungice azolice, macrolide, cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșteri semnificative ale concentrației plasmatice a amlodipinei. Efectele clinice ale acestei creșteri a concentrației plasmatice a amlodipinei pot fi mai accentuate la vârstnici. Astfel, poate fi necesară monitorizarea clinică și ajustarea dozei.

Inductori ai CYP3A4

După administrarea concomitentă a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4, concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia. Prin urmare, trebuie monitorizată tensiunea arterială și trebuie luată în considerare reglarea dozei atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă, în special cu inductori puternici CYP3A4 (de exemplu rifampicină, hypericum perforatum).

Administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit nu este recomandată, deoarece biodisponibilitatea amlodipinei poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de scădere a tensiunii arteriale.

Dantrolen (perfuzie)

La animale, au fost observate cazuri letale de fibrilație ventriculară și colaps cardiovascular

asociate cu hiperkaliemie atunci când verapamilul și dantrolenul au fost administrate intravenos. La pacienții susceptibili de hipertermie malignă și în abordarea terapeutică a hipertermiei maligne, se recomandă evitarea administrării concomitente a blocantelor canalelor de calciu, cum este amlodipina, din cauza riscului de hiperkaliemie.

Efectele amlodipinei asupra altor medicamente

Efectele amlodipinei de scădere a tensiunii arteriale se adaugă efectelor de scădere a tensiunii arteriale ale altor medicamente antihipertensive.

Tacrolimus: Există riscul creșterii nivelului sanguin de tacrolimus atunci când se administrează concomitent cu amlodipină, dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este înțeles pe deplin. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea de amlodipină la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea nivelului sanguin tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este cazul.

Claritromicina: Claritromicina este un inhibitor al CYP3A4. Există un risc crescut de hipotensiune la pacienții care primesc claritromicină cu amlodipină. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților atunci când amlodipina este administrată concomitent cu claritromicină.

Mecanica țintă a Rapamicinei (mTOR) inhibitori: Inhibitorii mTOR precum sirolimus, temsirolimus și everolimus sunt substraturile CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. La utilizarea concomitentă cu inhibitori mTOR, amlodipina poate crește expunerea inhibitorilor mTOR.

Ciclosporina: Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase cu ciclosporina și amlodipină la voluntari sănătoși sau alte populații cu excepția pacienților cu transplant renal, unde au fost observate creșteri variabile de concentrație, (media 0%-40%) de ciclosporină. Trebuie avută în vedere monitorizarea nivelului ciclosporinei la pacienții cu transplant renal pe amlodipină, iar reducerea dozei de ciclosporină ar trebui să fie necesară.

Simvastatin: Administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg cu 80 mg simvastatina a determinat o creștere de 77% a expunerii la simvastatina, comparativ cu simvastatina în monoterapie. Limitarea dozei de simvastatină la pacienții pe amlodipină până la 20 mg pe zi.

În studiile de interacțiune clinică, amlodipina nu a afectat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța utilizării amlodipinei în timpul sarcinii la om nu a fost stabilită.

În studiile efectuate la animale, toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost observată la doze mari (vezi pct. 5.3).

Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată doar dacă nu există o alternativă mai sigură de tratament și atunci când afecțiunea tratată reprezintă risc mai mare pentru mamă și făt.

Alăptare

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția din doza maternă primită de către copil a fost estimat cu un interval interquartil de 3-7%, cu un maxim de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor nu este cunoscut. Decizia privind continuarea/întreruperea alăptării sau continuarea/întreruperea terapiei cu amlodipină trebuie luată luând în considerare beneficiile alăptării la copil și beneficiile terapiei cu amlodipină pentru mamă.

Fertilitatea

La unii pacienți tratați cu inhibitori ai canalelor de calciu au fost observate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoidului. Datele clinice sunt insuficiente în ceea ce privește efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu efectuat la șobolan, s-au observat efecte adverse asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Amlodipina poate avea o influență ușoară până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții în tratament cu amlodipină prezintă amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea de reacție poate fi modificată. Se recomandă precauție, în special la inițierea tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului sunt somnolență, amețeli, cefalee, palpitații, eritem facial, dureri abdominale, greață, edem maleolar, edem și fatigabilitate.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse ce pot apărea în cursul tratamentului cu amlodipină se clasifică în următoarele grupe, în funcție de frecvență:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$).
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucocitopenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacții alergice
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Insomnie, modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate), depresie

	Rare	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Somnolență, amețeli, cefalee (în special la inițierea tratamentului)
	Mai puțin frecvente	Tremor, disgeuzie, sincopă, hipoestezie, parestezie
	Foarte rare	Hipertonie, neuropatie periferică
	Cu frecvență necunoscută	Tulburare extrapiramidală
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere (inclusiv diplopie)
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații
	Mai puțin frecvente	Aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)
	Foarte rare	Infarct miocardic
Tulburări vasculare	Frecvente	Eritem facial
	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
	Foarte rare	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
	Mai puțin frecvente	Tuse, rinită
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Durere abdominală, greață, dispepsie, tulburări de tranzit intestinal (inclusiv diaree și constipație)
	Mai puțin frecvente	Vărsături, xerostomie
	Foarte rare	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Hepatită, icter, creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice *
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Alopecie, purpură, decolorare cutanată, hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem, urticarie

	Foarte rare	Angioedem, eritem polimorf, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate
	Cu frecvență necunoscută	Necroză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Edem maleolar, crampe musculare
	Mai puțin frecvente	Artralgie, mialgie, , dorsalgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Tulburări de micțiune, nicturie, polakiurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Impotență, ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edem
	Frecvente	Fatigabilitate, astenie
	Mai puțin frecvente	Durere toracică, durere, stare de rău
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Creșterea greutateii corporale, scăderea greutateii corporale

*în general în asociere cu colestaza

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acesta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md

4.9 Supradozaj

La om, experiența privind supradozajul intenționat cu amlodipină este limitată.

Simptome

Datele disponibile sugerează că supradozajul poate determina o vasodilatație periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială marcată și prelungită până la șoc, inclusiv cu evoluție letală.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile de resuscitare precoce (inclusiv supraîncărcarea cu lichide) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

Tratament

Hipotensiunea arterială clinic semnificativă necesită suport cardiovascular activ, inclusiv monitorizarea frecventă a funcției cardiace și respiratorii, ridicarea extremităților și supravegherea volumului circulator și a diurezei.

Administrarea unui vasoconstrictor poate fi utilă pentru corectarea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, cu condiția să nu existe nici o contraindicație pentru utilizarea acestuia. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi utilă pentru contracararea efectelor blocării canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în anumite cazuri de supradozaj. La voluntarii sănătoși, utilizarea cărbunelui activat într-o perioadă de până la 2 ore după administrarea medicamentului, a determinat scăderea ratei de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina se leagă în proporție foarte mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil ca dializa să fie eficace.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: blocante selective ale canalelor de calciu cu efecte preponderent vasculare, codul ATC: C08CA01.

Mecanism de acțiune

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu, din grupul dihidropiridinei (blocant al canalelor lente sau antagonist al ionului de calciu) și inhibă influxul ionilor de calciu prin membrana celulară a fibrelor musculare netede cardiace și vasculare.

Efecte farmacodinamice

Mecanismul de acțiune antihipertensivă este determinat de efectul relaxant direct al amlodipinei asupra mușchiului neted vascular. Mecanismul exact al acțiunii în angina pectorală nu este cunoscut în totalitate, însă se consideră că efectul antiischemic al amlodipinei este determinat de două mecanisme:

1. Amlodipina dilată arteriolele periferice și astfel scade rezistența periferică totală (postsarcină) împotriva căreia funcționează inima. Deoarece frecvența cardiacă nu se modifică, scăderea sarcinii inimii reduce consumul de energie și necesarul de oxigen al miocardului.
2. Mecanismul de acțiune al amlodipinei implică, probabil, și dilatarea arterelor și arteriolelor coronare, atât în zonele miocardice normale, cât și în zonele cu ischemie. Dilatarea vaselor coronare crește aportul miocardic de oxigen la pacienții cu spasm arterial coronar (angină Prinzmetal sau angină pectorală variantă).

La pacienții cu hipertensiune arterială, administrarea amlodipinei o dată pe zi determină scăderea clinic semnificativă a tensiunii arteriale (atât în clinostatism, cât și în ortostatism) pentru o perioadă de 24 ore. Datorită debutului lent al acțiunii, hipotensiunea arterială acută nu reprezintă o caracteristică a tratamentului cu amlodipină.

La pacienții cu angină pectorală, administrarea de amlodipină în doză zilnică unică prelungește timpul total de efort, întârzie apariția episodului anginos și a subdenivelării

segmentului ST cu 1 mm, și scade atât frecvența episoadelor anginoase, cât și necesitatea administrării comprimatelor care conțin nitroglicerină.

Tratamentul cu amlodipină nu a fost asociat cu vre-un efect advers metabolic sau cu modificări ale lipidemiei, astfel încât amlodipina poate fi utilizată la pacienții cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Eficacitate și siguranță clinică

Utilizarea amlodipinei la pacienții cu boala arterială coronariană

Eficacitatea amlodipinei în prevenirea evenimentelor clinice la pacienții cu boală coronariană (BC) a fost evaluată într-un studiu independent, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo la 1997 pacienți: Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Dintre pacienți, 663 au fost tratați cu amlodipină 5-10 mg, 673 pacienți au fost tratați cu enalapril 10-20 mg, și 655 pacienți au fost tratați cu placebo, în plus față de tratamentul standard cu statine, beta-blocante, diuretice și acid acetilsalicilic, pentru o perioadă de 2 ani. Rezultatele principale privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 1. Rezultatele indică faptul că tratamentul cu amlodipină a fost asociat cu mai puține spitalizări pentru angină pectorală și mai puține proceduri de revascularizare la pacienți cu BC.

Tabel 1. Incidența rezultatelor clinic semnificative în studiul CAMELOT					
Frecvența evenimentelor cardiovasculare, nr, (%)			Amlodipină comparativ cu placebo		
Rezultate	Amlodipină	Placebo	Enalapril	Risc relativ (95% ÎI)	Valoare P
Criteriul final principal de evaluare					
Evenimente adverse cardiovasculare	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Criterii individuale					
Revascularizare coronariană	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Spitalizare pentru angină pectorală	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IM non-letal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Accident vascular cerebral sau AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Deces de cauză cardiovasculară	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27

Spitalizare pentru ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Stop cardiac resuscitat	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Boală vasculară periferică nou diagnosticată	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abrevieri: ICC=insuficiență cardiacă congestivă; ÎÎ= interval de încredere; IM=infarct miocardic; AIT=accident ischemic tranzitoriu.

Utilizare la pacienții cu insuficiență cardiacă

Studiile de hemodinamică și studiile clinice controlate prin efort fizic la pacienți cu insuficiență cardiacă clasă NYHA II-IV au arătat că amlodipina nu a determinat deteriorarea stării clinice, determinată prin toleranță la efort, fracția de ejeție ventriculară stângă și simptomatologie clinică.

Un studiu clinic controlat cu placebo (PRAISE) în care au fost evaluați pacienți cu insuficiență cardiacă clasă NYHA III-IV în tratament cu digoxină, diuretice și inhibitori ECA, a arătat că amlodipina nu a crescut riscul de mortalitate generală sau parametrul combinat mortalitate și morbiditate generală la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Într-un studiu clinic de urmărire, de lungă durată, controlat cu placebo (PRAISE 2) la pacienți cu insuficiență cardiacă clasă NYHA III și IV fără simptome clinice sau diagnostic de boală ischemică asociată, în tratament cu doze stabile de inhibitori ECA, digitală și diuretice, tratamentul cu amlodipină nu a prezentat vreun efect asupra mortalității generale sau cardiovasculare. În cadrul aceluiași grup de populație, utilizarea amlodipinei a fost asociată cu o creștere a incidenței edemului pulmonar.

Tratament de prevenție al infarctului miocardic (studiul ALLHAT)

Un studiu clinic randomizat, dublu orb, privind morbiditatea-mortalitatea, “Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT) a comparat tratamente cu medicamente noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor ECA) ca terapie de primă intenție, comparativ cu tratamentul cu diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi, în hipertensiune arterială ușoară până la moderată.

Un număr total de 33.357 pacienți hipertensivi în vârstă de 55 ani sau mai mult au fost randomizați și au urmat un tratament pentru o perioadă medie de 4,9 ani.

Pacienții au prezentat cel puțin un factor adițional de risc de BCV, incluzând: infarct miocardic în antecedente sau accident vascular cerebral (>6 luni înainte de intrarea în studiu) sau diagnostic documentat de altă afecțiune cardiovasculară aterosclerotică (per total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată electrocardiografic sau ecocardiografic (20,9%), statut de fumător în momentul înrolării (21,9%).

Criteriul de evaluare final principal al studiului a fost combinat, incluzând boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Nu a fost observată nici o diferență semnificativă în

cadru criteriului de evaluare final principal între terapia cu amlodipină și cea cu clortalidonă: RR 0,98, IĀ=95% (0,90-1,07) p=0,65. În cadrul criteriilor secundare de evaluare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu cardiovascular combinat) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu amlodipină, comparativ cu grupul tratat cu clortalidonă (10,2% comparativ cu 7,7%, RR 1,38, IĀ=95% [1,25-1,52] p<0,001). Cu toate acestea, nu a existat o diferență semnificativă din punct de vedere al mortalității de orice cauză între terapia cu amlodipină și cea cu clortalidonă. RR 0.96 IĀ=95% [0,89-1,02] p=0,20.

Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste)

Într-un studiu la care au participat 268 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu hipertensiune arterială predominant secundară, comparația între dozele de amlodipină de 2,5 mg și 5,0 mg și placebo, a arătat că ambele doze de amlodipină au redus semnificativ tensiunea arterială sistolică în comparație cu placebo. Diferența între cele două doze de amlodipină nu a fost statistic semnificativă.

Efectele pe termen lung ale amlodipinei asupra creșterii, pubertății și dezvoltării generale nu au fost studiate. Eficacitatea tratamentului cu amlodipină la copii pe termen lung privind reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare în perioada adultă nu a fost, de asemenea, studiată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția, distribuția și legarea de proteinele plasmatice

După administrarea orală a dozelor recomandate, amlodipina este bine absorbită, cu concentrații maxime atinse într-o perioadă de 6-12 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută este de 64% până la 80%. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 21 l/kg greutate corporală. Studiile *in vitro* au arătat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatice.

Absorbția amlodipinei nu este influențată de consumul de alimente.

Metabolizare/eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore și este în concordanță cu administrarea unică zilnică. Amlodipina este în mare parte metabolizată hepatic, rezultând metaboliți inactivi, care sunt excretați în urină : 10% sub formă de substanță nemodificată și 60% sub formă de metaboliți.

Utilizare în insuficiență hepatică

Datele clinice privind administrarea amlodipinei la pacienții cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un clearance scăzut al amlodipinei, care determină un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit și o creștere a ASC de aproximativ 40–60%.

Utilizare la vârstnici

Timpul necesar pentru a atinge valorile concentrațiilor plasmatice maxime ale amlodipină este similar cu cel observat la pacienții mai tineri. Clearance-ul amlodipinei are tendința de scădere, ceea ce determină creșterea ASC și a timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. Creșterea ASC și a timpului de înjumătățire prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă au fost conform așteptărilor, pentru grupa de vârstă

studiată.

Utilizare la copii și adolescenți

Un studiu de farmacocinetică, efectuat pe grupe de vârstă, a inclus 74 de copii și adolescenți hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 1 an și 17 ani (cu 34 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și 28 pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani), tratați cu amlodipină în doze cuprinse între 1,25 mg și 20 mg, administrate o dată sau de două ori pe zi. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 ani și 17 ani, clearance-ul oral standard (CL/F) a fost de 22,5 și, respectiv, 27,4 l/oră la copiii și adolescenții de sex masculin și de 16,4 și, respectiv, 21,3 l/oră copiii și adolescenții de sex feminin. A fost observată o variabilitate mare individuală a concentrațiilor plasmatice. Datele raportate pentru copiii cu vârsta sub 6 ani sunt limitate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea momentului nașterii, prelungirea duratei travaliului și reducerea supraviețuirii puilor, în cazul administrării de doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât dozele recomandate la om, exprimate în mg/kg.

Influență asupra fertilității

La șobolanii tratați cu amlodipină (masculi tratați timp de 64 zile și administrare la femele timp de 14 zile înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată influențarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani în care șobolanii masculi au fost tratați cu amlodipină besilat timp de 30 de zile, în doze comparabile cu dozele recomandate la om exprimate în mg/kg, au fost observate scăderi ale concentrațiilor plasmatice de hormon de stimulare foliculară și testosteron, scăderea densității spermei și scăderea numărului de spermatozoizi maturi și celule Sertoli.

Carcinogeneză, mutagenză

La șobolanii și șoarecii cărora li s-a administrat oral amlodipină timp de doi ani, la concentrații echivalente cu doze zilnice de 0,5 mg/kg și zi, 1,25 mg/kg și zi și 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoareci, similară cu, iar la șobolani de două ori mai mare* decât doza zilnică maximă recomandată la om – de 10 mg, exprimată în mg/m²) a fost aproximativ egală cu doza maximă tolerată la șoareci, dar nu și cu doza maximă tolerată la șobolani.

Studiile de mutagenitate nu evidențiat efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau cromozomilor.

* Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină (E 460)

Amidon de porumb pregelatinizat

Amidon glicolat de sodiu

Siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu (E 470b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

48 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (folie Al, folie OPA/Al/PVC): 30 comprimate 5 mg (3 blistere a câte 10 comprimate), în cutie.

Blister (folie Al, folie OPA/Al/PVC): 30 comprimate 10 mg (3 blistere a câte 10 comprimate), în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

5 mg – 26438

10 mg - 26439

9. DATA AUTORIZĂRII

11.08.2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>