

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amlodipină Helcor 5 mg comprimate
Amlodipină Helcor 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Amlodipină Helcor 5 mg comprimate
Fiecare comprimat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Amlodipină Helcor 10 mg comprimate
Fiecare comprimat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Amlodipină Helcor 5 mg comprimate
Comprimate lenticulare, de culoare albă sau aproape albă, marcate pe una din fețe "Am 5", iar pe cealaltă față o linie mediană.
Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Amlodipină Helcor 10 mg comprimate
Comprimate lenticulare, de culoare albă sau aproape albă, marcate pe una din fețe "Am 10", iar pe cealaltă față o linie mediană.
Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială esențială.
Angină pectorală cronică stabilă și angină pectorală vasospastică.

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru administrare orală.
Comprimatele trebuie administrate cu o cantitate de lichid (de exemplu, un pahar cu apă) cu sau fără alimente.

Adulți

Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și al anginei pectorale, doza inițială este de 5 mg amlodipină, o dată pe zi. Dacă efectul terapeutic dorit nu poate fi obținut în 2-4 săptămâni, doza poate fi crescută la un maximum de 10 mg pe zi (administrat în doză unică), în funcție de răspunsul terapeutic al pacientului. Amlodipina poate fi utilizată atât în monoterapie, cât și în asociere cu alte medicamente antianginoase la pacienții care suferă de angină pectorală.

Copii și adolescenți cu hipertensiune arterială cu vârsta între 6 și 17 ani

Doza orală inițială recomandată în tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani este de 2,5 mg o dată pe zi, crescută la 5 mg o dată pe zi dacă valoarea țintă a tensiunii arteriale nu este atinsă după 4 săptămâni. Dozele mai mari de 5 mg pe zi nu au fost studiate la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1 și 5.2). Efectul amlodipinei asupra tensiunii arteriale la copiii cu vârsta sub 6 ani nu este cunoscut. Doza de 2,5 mg nu poate fi obținută cu Amlodipină Helcor 5 mg deoarece aceste comprimate nu sunt fabricate pentru a putea fi divizate în două părți egale.

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici se recomandă doza uzuală, dar se recomandă prudență în cazul creșterii dozei (vezi punctul 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Se recomandă doza uzuală (vezi punctul 5.2). Amlodipina nu se poate elimina prin dializă. La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă amlodipina trebuie administrată cu deosebită prudență.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu a fost stabilită schema de dozaj la pacienții cu insuficiență hepatică. De aceea, amlodipina trebuie administrată cu prudență (vezi punctul 4.4).

4.3 Contraindicații

Amlodipina este contraindicată la pacienții cu:

- hipersensibilitate la derivați dihidropiridinici, la amlodipină sau la oricare dintre excipienți
- hipotensiune arterială severă
- șoc (inclusiv șoc cardiogen)
- obstrucție la nivelul căii de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu stenoză aortică cu grad mare)
- insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic post infarct miocardic acut
- angină pectorală instabilă

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Siguranța și eficacitatea amlodipinei în criza hipertensivă nu au fost stabilite.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu prudență. Un studiu de lungă durată placebo controlat care a inclus pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa NYHA III și IV) a arătat o incidență crescută a cazurilor de edem pulmonar în grupul pacienților tratați cu amlodipină comparativ cu grupul placebo, dar aceasta nu a fost asociată cu o agravare a insuficienței cardiace (vezi punctul 5.1).

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică

Timpu de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări de dozaj. De aceea, amlodipina trebuie administrată cu prudență la acești pacienți.

Utilizarea la pacienții vârstnici

La pacienții vârstnici, se recomandă prudență în cazul creșterii dozelor (vezi punctul 5.2).

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală

La acești pacienți amlodipina poate fi utilizată în doze normale. Modificările concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul de insuficiență renală. Amlodipina nu este dializabilă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Inhibitorii izoenzimei 3A4 a citocromului P 450: administrarea concomitentă a eritromicinei (inhibitor CYP 3A4) la pacienți tineri și a diltiazemului la vârstnici a determinat creșterea concentrației plasmatică de amlodipină cu 22% și, respectiv 50%. Totuși, relevanța clinică a acestor observații este incertă. Nu se poate exclude posibilitatea ca inhibitorii puternici ai CYP 3A4 (de exemplu: ketoconazol, itraconazol, ritonavir) să crească concentrația plasmatică a amlodipinei mai mult decât diltiazemul. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în caz de asociere cu inhibitori CYP 3A4. Totuși, nu au fost raportate reacții adverse ca urmare a unor astfel de interacțiuni.

Inductorii izoenzimei 3A4 a citocromului P 450: nu sunt disponibile date cu privire la efectul inductorilor 3A4 asupra amlodipinei. Administrarea concomitentă de inductori CYP 3A4 (de exemplu rifampicină, preparate pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*)) poate determina scăderea concentrației plasmatică de amlodipină. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în cazul asocierii cu inductori CYP 3A4.

Nu se recomandă administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit deoarece la unii pacienți poate fi crescută biodisponibilitatea, rezultând creșterea efectelor de scădere a presiunii sanguine.

În studiile de interacțiune cimetidina, aluminiul/magneziul (antiacide) și sildenafilul nu au afectat farmacocinetica amlodipinei.

Efectul amlodipinei asupra altor medicamente

Prin administrarea concomitentă a amlodipinei cu alte medicamente antihipertensive, efectul antihipertensiv se cumulează.

În studiile de interacțiune amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, alcoolului etilic, warfarinei sau ciclosporinei.

Amlodipina nu determină modificări ale parametrilor de laborator.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Studiile privind efectele asupra funcției de reproducere la șobolan nu au demonstrat efecte toxice cu excepția întârzierii datei nașterii și a prelungirii travaliului la doze de 50 de ori mai mari decât dozele maxime recomandate la om.

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

Alăptarea

Nu se știe dacă amlodipina se excretă în laptele matern. O decizie privind continuarea/întreruperea alăptării sau continuarea/întreruperea tratamentului cu amlodipină trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu amlodipină pentru mamă.

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

Amlodipina poate avea o influență ușoară sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții sub tratament cu amlodipină prezintă amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea de a reacționa poate fi afectată.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu amlodipină cu următoarele frecvențe:

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 ($< 1/10000$)

Clasificarea pe 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 începutul tratamentului)
	Mai puțin frecvente	Tremor, disgeuzie, sincopă, hipoestezie, parestezie
	Foarte rare	Hipertonie, neuropatie periferică
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere (inclusiv diplopie)
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Palpitații
	Foarte rare	Infarct miocardic, aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)
Tulburări vasculare	Frecvente	Hiperemie facială
	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
	Foarte rare	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Dispnee, rinită
	Foarte rare	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Durere abdominală, greață
	Mai puțin frecvente	Vărsături, dispepsie, tulburări de tranzit intestinal (inclusiv diaree și constipație), xerostomie
	Foarte rare	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Hepatită, icter, creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Alopecie, purpura, modificarea culorii tegumentului, hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem
	Foarte rare	Angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Tumefierea gleznei
	Mai puțin frecvente	Artralgie, mialgie, crampe musculare, dorsalgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Tulburări de micțiune, nicturie, creșterea frecvenței micțiunilor
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mai puțin frecvente	Impotență, ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Edem, fatigabilitate
	Mai puțin frecvente	Durere toracică, astenie, durere, stare generală de rău
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Creștere sau scădere în greutate

* cea mai mare parte cu colestază

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

4.9 Supradozaj

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

Simptome:

Datele disponibile sugerează că supradozajul masiv poate determina vasodilatație periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială sistemică marcată și probabil prelungită mergând până la șoc cu rezultat letal.

Tratament:

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic datorată unui supradozaj cu amlodipină necesită măsuri active de susținere cardiovasculară, inclusiv monitorizarea frecvență a funcției cardiace și respiratorii, ridicarea extremităților, 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 nicio contraindicație pentru utilizarea lui. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică pentru a antagoniza efectele blocării canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntarii sănătoși administrarea de cărbune activat în intervalul de până la 2 ore după administrarea a 10 mg amlodipină a arătat că reduce viteza de absorbție a amlodipinei.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Amlodipina este un blocant al canalelor de calciu care inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul miocardului și al musculaturii vasculare netede. Mecanismul acțiunii antihipertensive a amlodipinei este datorat efectului direct de relaxare asupra musculaturii arteriale netede.

Mecanismul exact prin care amlodipina ameliorează angina pectorală nu este pe deplin cunoscut dar două mecanisme sunt importante:

1. Amlodipina dilată arteriolele periferice și, astfel, scade rezistența periferică totală (postsarcina) împotriva căreia inima pompează. Această ameliorare a sarcinii inimii reduce consumul de energie cât și necesarul de oxigen al miocardului.
2. Mecanismul de acțiune al amlodipinei implică, probabil, și dilatarea principalelor artere și a arteriolelor coronare. La pacienții cu angină Prinzmetal, această dilatare crește aportul de oxigen la nivelul miocardului.

La pacienții cu hipertensiune arterială, administrarea în doză zilnică unică determină scăderea semnificativă clinic a tensiunii arteriale (atât în clinostatism cât și în ortostatism), timp de 24 de ore.

La pacienții cu angină pectorală, administrarea în doză zilnică unică prelungeste timpul total de efort, întârzie apariția crizei anginoase și a subdenivelării segmentului ST cu 1 mm. Amlodipina scade atât frecvența crizelor anginoase, cât și necesitatea administrării comprimatelor de nitroglicerină.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă

Studiile hemodinamice și studii clinice controlate bazate pe proba de efort efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa NYHA II-IV au demonstrat că amlodipina nu a determinat deteriorare clinică, evaluată prin toleranța la efort, fracția de ejeție a ventriculului stâng și pe baza simptomatologiei clinice.

Un studiu placebo-controlat (PRAISE) conceput pentru a evalua pacienții cu insuficiență cardiacă clasa NYHA III-IV tratați cu digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA a arătat că amlodipina nu a determinat creșterea riscului de mortalitate sau al riscului asociat de mortalitate și morbiditate la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Un studiu de urmărire pe termen lung placebo controlat (PRAISE 2) conceput pentru a evalua efectul amlodipinei asupra pacienților cu insuficiență cardiacă clasa NYHA III-IV fără simptome clinice sau constatări obiective care să indice o afecțiune ischemică pre-existentă, tratați cu doze stabile de inhibitori ai ECA, digitalice și diuretice a evidențiat că amlodipina nu a influențat mortalitatea totală sau cardiovasculară. În acest studiu, tratamentul cu amlodipină a fost asociat cu o creștere a incidenței edemului pulmonar, deși nu s-a observat o diferență semnificativă în ce privește agravarea insuficienței cardiace comparativ cu grupul placebo.

Utilizarea la copiii și adolescenții cu hipertensiune arterială cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Într-un studiu la care au participat 268 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani având predominant hipertensiune arterială secundară, comparația dintre dozele de amlodipină 2,5 mg, 5 mg și placebo a demonstrat că ambele doze au redus tensiunea arterială sistolică semnificativ mai mult decât placebo.

Efectele pe termen lung ale amlodipinei asupra creșterii, pubertății și dezvoltării generale nu au fost studiate. Eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu amlodipină în copilărie cu scopul reducerii morbidității și mortalității din cauze cardiovasculare la maturitate nu a fost stabilită.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală de doze terapeutice, amlodipina este bine absorbită și atinge concentrația plasmatică maximă după 6-12 ore. Biodisponibilitatea a fost estimată ca fiind între 64 și 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Absorbția amlodipinei nu este influențată de consumul de alimente. Studiile *in vitro* au demonstrat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatiche.

Metabolizare/Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este aproximativ 35-50 ore și este în concordanță cu administrarea unei doze unice zilnice. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse după 7-8 zile de administrare consecutivă.

Amlodipina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic, rezultând metaboliți inactivi. În urină se excretă 10% sub formă de substanță nemetabolizată și 60% sub formă de metaboliți.

Utilizarea la vârstnici

Timpul în care este atinsă concentrația plasmatică maximă de amlodipină este similar la vârstnici și tineri. La vârstnici, clearance-ul amlodipinei are tendința de a fi scăzut, rezultând creșteri ale ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică au fost cele așteptate pentru grupa de vârstă studiată.

Utilizarea la copii și adolescenți

A fost efectuat un studiu populațional de farmacocinetică la 74 de copii cu hipertensiune arterială cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 17 ani (dintre care 34 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și 28 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani), cărora li s-a administrat amlodipină în doze de 1,25 mg până la 20 mg, în una sau două prize. La copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, clearance-ul după administrarea orală (CL/F) a fost 22,5 și, respectiv, 27,4 l/oră la copii și adolescenții de sex masculin, iar la copii și adolescenții de sex feminin 16,4 și, respectiv, 21,3 l/oră. A fost observată o mare variabilitate interindividuală în ceea ce privește expunerea. La copii cu vârsta sub 6 ani datele raportate sunt limitate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate

La șobolanii și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină pe cale orală timp de doi ani, în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. La șoarece, cea mai mare doză administrată, exprimată în mg/m² (doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg,) a fost apropiată de doza maximă tolerată.

La șobolan, cea mai mare doză administrată, exprimată în mg/m² (doză de două ori mai mare* decât doza maximă zilnică recomandată la om de 10 mg) nu a fost apropiată de doza maximă tolerată.

Mutagenitate

Studiile de mutagenitate nu au pus în evidență efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

Afectarea fertilității

La șobolanii cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² suprafață corp) nu a fost observată afectarea fertilității.

*Raportat la pacienți cu greutate de 50 kg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză microcristalină

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC a câte 10 comprimate.

Cutie cu 100 blistere din Al/PVC a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. AC HELCOR PHARMA S.R.L.,

Str. Dr. Victor Babeș nr. 50, Baia Mare, jud. Maramureș, România

Tel.: +40 362 401 206

Fax.: +40 362 401 207

e-mail: office@achelcor.ro

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11990/2019/01-02

11991/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri- Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019