

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amlodipină Terapie 5 mg comprimate
Amlodipină Terapie 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Amlodipină Terapie 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

Comprimat

Amlodipină Terapie 5 mg comprimate
Comprimate alungite sub formă de capsule, de culoare albă până la aproape albă, prevăzute cu o linie mediană pe ambele fețe și având imprimate "A" și "13" de o parte și de alta a liniei mediane pe una din fețe.

Amlodipină Terapie 10 mg comprimate
Comprimate alungite sub formă de capsule, de culoare albă până la aproape albă, prevăzute cu o linie mediană pe ambele fețe și având imprimate "A" și "14" de o parte și de alta a liniei mediane pe una din fețe.

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.
Angină pectorală cronică stabilă.
Angină pectorală vasospastică (angină pectorală Prinzmetal).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Atât pentru hipertensiunea arterială, cât și pentru angina pectorală, doza uzuală inițială este de 5 mg amlodipină o dată pe zi, doză care poate fi crescută la maxim 10 mg, în funcție de răspunsul terapeutic individual.

La pacienții hipertensivi, Amlodipină Terapia a fost utilizată în asociere cu un diuretic tiazidic, un alfa-blocant, un beta-blocant sau un inhibitor al ECA. În angina pectorală, Amlodipină Terapia poate fi utilizată în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antianginoase la pacienții cu angină pectorală refractară la tratamentul cu nitrați și/sau doze adecvate de beta-blocante.

În cazul în care se administrează concomitent cu diuretice tiazidice, beta-blocante și inhibitori ai ECA, nu este necesară ajustarea dozei de amlodipină.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Administrarea de doze similare de Amlodipină Terapia la pacienții vârstnici sau tineri este la fel de bine tolerată. La vârstnici se recomandă schema de administrare uzuală, dar creșterea dozei trebuie realizată cu precauție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, ca urmare stabilirea dozelor trebuie realizată cu prudență și inițierea tratamentului necesită doze mici (vezi pct. 4.4 și 5.2). Farmacocinetica amlodipinei nu a fost studiată în insuficiență hepatică severă. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu cea mai mică doză, care ulterior poate fi crescută lent.

Insuficiență renală

Modificările concentrației plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale, ca urmare, se recomandă dozele uzuale. Amlodipina nu este dializabilă.

Copii și adolescenți

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

La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, se recomandă administrarea orală o dată pe zi a unei doze inițiale de 2,5 mg, doză care poate fi crescută până la 5 mg o dată pe zi, dacă efectul antihipertensiv țintă nu este obținut după 4 săptămâni. Doze mai mari de 5 mg pe zi nu au fost studiate la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Pentru acest medicament, nu este posibilă obținerea dozelor de 2,5 mg amlodipină.

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, la amlodipină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

- hipotensiune arterială severă
- șoc (incluzând șoc cardiogen)
- obstrucție a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică severă)
- insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic, după un infarct miocardic acut

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării amlodipinei în criza hipertensivă.

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu pe termen lung, placebo controlat, efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasele NYHA III-IV), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai mare în grupul tratat cu amlodipină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (vezi pct. 5.1). Blocantele canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă severă, deoarece acestea pot crește riscul apariției altor evenimente cardiovasculare și mortalitatea.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze. Ca urmare, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat utilizând doze mici și se recomandă prudență, atât la inițierea tratamentului, cât și la creșterea dozelor. La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară creșterea lentă a dozelor și monitorizarea atentă.

Vârstnici

La vârstnici se recomandă creșterea dozelor cu prudență (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, amlodipina poate fi administrată în dozele uzuale. Modificările concentrației plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu este dializabilă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Inhibitori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori CYP3A4 puternici sau moderați (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

Inductori ai CYP3A4

Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în eventualitatea administrării concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Drept urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, hypericum perforatum).

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

Dantrolen (perfuzie)

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, se observă cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienți cu predispoziție pentru hipertermia malignă și tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Efectul amlodipinei asupra altor medicamente

Efectele de scădere a tensiunii arteriale ale amlodipinei se cumulează cu efectele de scădere a tensiunii arteriale ale altor medicamente cu proprietăți antihipertensive.

Tacrolimus

Există un risc de creștere a concentrațiilor serice de tacrolimus la administrarea concomitentă cu amlodipina, însă mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin înțeles. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor serice de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este cazul.

Ciclosporină

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea medicamentoasă dintre ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau la alte populații, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate creșteri variabile (medie 0% - 40%) ale concentrațiilor minime de ciclosporină. Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrației ciclosporinei la pacienții cu transplant renal, în tratament cu amlodipină iar doza de ciclosporină trebuie redusă după necesități.

Simvastatină

Administrarea concomitentă de doze multiple de 10 mg de amlodipină cu 80 mg simvastatină a dus la o creștere de 77% a expunerii la simvastatină, comparativ cu simvastatina în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg pe zi la pacienții tratați cu amlodipină.

În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau a warfarinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

La om, siguranța utilizării amlodipinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3).

Utilizarea în sarcină este recomandată doar când nu există altă alternativă terapeutică mai sigură și când boala în sine reprezintă un risc major pentru mamă și făt.

Alăptarea

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugar a fost estimată într-un interval intercuartilic de 3 – 7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului. Decizia privind continuarea/întreruperea alăptării sau a tratamentului cu amlodipină trebuie luată ținând cont de beneficiile alăptării sugarului și de beneficiile tratamentului cu amlodipină pentru mamă.

Fertilitatea

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozozilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la mascul (vezi pct. 5.3).

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

Amlodipina poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții tratați cu amlodipină prezintă amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea de reacție poate fi afectată. Se recomandă precauție, în special la începutul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

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

Listă tabelară a reacțiilor 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 ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Leucopenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacții alergice
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Depresie, tulburări ale dispoziției (inclusiv anxietate), insomnie
	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	Frecvente	Tulburări de vedere (incluzând diplopie)
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații
	Mai puțin frecvente	Tulburări de ritm (inclusive bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)
	Foarte rare	Infarct miocardic
Tulburări vasculare	Frecvente	Eritem facial tranzitoriu
	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
	Foarte rare	Vasculită
Tulburări respiratorii,	Frecvente	Dispnee

toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Tuse, rinită
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Dureri abdominale, greață, dispepsie, tulburări de tranzit intestinal (incluzând diaree și constipație)
	Mai puțin frecvente	Vărsături, xerostomie
	Foarte rare	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Hepatită, icter, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Alopecie, purpură, modificări de culoare a tegumentului, hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem, urticarie
	Foarte rare	Angioedem, eritem polimorf, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate
	Cu frecvență necunoscută	Necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Edem maleolar, crampe musculare
	Mai puțin frecvente	Artralgie, mialgie, dorsalgii
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Tulburări ale micțiunii, nicturie, creștere a frecvenței micțiunilor
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	Mai puțin frecvente	Impotență, ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edeme
	Frecvente	Fatigabilitate, astenie
	Mai puțin frecvente	Dureri toracice, dureri, stare generală de rău
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Creștere în greutate, scădere în greutate

* în principal corelate cu colestază

Au fost raportate cazuri excepționale de sindrom extrapiramidal.

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
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Datele privind supradozajul intenționat la om sunt limitate.

Simptome

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

Tratament

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic determinată de supradozajul cu amlodipină necesită măsuri de susținere activă cardiovasculară, incluzând monitorizarea frecvență a funcțiilor cardiace și respiratorii, poziționarea pacientului în decubit dorsal cu membrele inferioare ridicate și monitorizarea volumului circulator și a diurezei.

Poate fi utilă administrarea unui vasoconstrictor pentru refacerea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, dacă nu există nici o contraindicație pentru utilizarea acestuia. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică pentru antagonizarea efectelor determinate de blocarea canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat la voluntarii sănătoși în primele 2 ore de la ingestia unei doze de 10 mg amlodipină, determină scăderea vitezei de absorbție a amlodipinei.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Amlodipina este un inhibitor al influxului de ioni de calciu, din grupa dihidropiridinelor (blocant al canalelor lente de calciu sau antagonist al ionilor de calciu) care inhibă influxul transmembranar de ioni de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace și vasculare.

Mecanismul de acțiune de reducere a tensiunii arteriale al amlodipinei este determinat de efectul relaxant direct asupra musculaturii netede vasculare. Mecanismul exact prin care amlodipina își exercită efectul antianginos nu este în întregime elucidat, dar amlodipina reduce durerea de etiologie ischemică prin următoarele două acțiuni:

- 1) Amlodipina dilată arteriolele periferice, scăzând astfel rezistența periferică sistemică (post-sarcina). Deoarece alura ventriculară rămâne constantă, scăderea post-sarcinii determină scăderea consumului de energie și necesarului de oxigen la nivelul miocardului.
- 2) De asemenea, mecanismul de acțiune al amlodipinei implică probabil și dilatarea arterelor coronariene principale și a arteriolelor coronariene, atât în zonele miocardice indemne, cât și în zonele cu ischemie. Această vasodilatație crește aportul de oxigen la nivel miocardic la pacienții cu spasm coronarian (angina pectorală Prinzmetal sau angina pectorală vasospastică).

La pacienții cu hipertensiune arterială, administrarea amlodipinei în doză unică zilnică determină scăderea semnificativă clinic a tensiunii arteriale în clino- și ortostatism, pe parcursul a 24 de ore. Datorită instalării lente a acțiunii, administrarea amlodipinei nu determină hipotensiune arterială acută.

La pacienții cu angină pectorală, administrarea amlodipinei în doză unică zilnică crește durata totală a efortului fizic, durata de timp până la apariția episodului de durere anginoasă, timpul până la apariția unei subdenivelări de 1 mm a segmentului ST și scade atât frecvența episoadelor de durere anginoasă, cât și necesarul de nitroglicerină.

Administrarea amlodipinei nu a fost asociată cu reacții adverse metabolice sau modificări ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale lipidelor; ca urmare, poate fi utilizată la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Utilizare la pacienții cu boală coronariană

Eficacitatea amlodipinei în prevenirea evenimentelor clinice la pacienții cu boală coronariană a fost evaluată într-un studiu independent, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, care a inclus 1997 de pacienți numit "Compararea amlodipinei cu enalaprilul în limitarea apariției trombozelor" (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – CAMELOT). 663 dintre acești pacienți au fost tratați cu amlodipină 5-10 mg, 673 au fost tratați cu enalapril 10-20 mg, iar 655 de pacienți au fost incluși în grupul la care s-a administrat placebo, toate acestea adăugate la tratamentul standard cu statine, beta-blocante, diuretice și acid acetilsalicilic, timp de 2 ani. Principalele rezultate privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 1. Rezultatele indică faptul că tratamentul cu amlodipină a fost asociat cu un număr mai mic de spitalizări pentru angină pectorală și de intervenții pentru revascularizare la pacienții cu boală coronariană.

Tabel 1. Incidența rezultatelor clinic semnificative în studiul CAMELOT					
Rezultate	<u>Incidența evenimentelor cardiovasculare,</u> <u>număr (%)</u>			<u>Amlodipină comparativ cu</u> <u>placebo</u>	
	Amlodipină	Placebo	Enalapril	Risc relativ (Î 95%)	Valoarea p
<u>Criteriul final principal de evaluare</u>					
Evenimente adverse cardiovasculare	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Componente individualizate</u>					
Revascularizare coronariană	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Spitalizare pentru angina 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; Î - interval de încredere; IM - infarct miocardic; AIT - atac ischemic tranzitoriu.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă

Studiile de hemodinamică și studiile clinice controlate, care au inclus probă de efort, efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă clasele NYHA II-IV, au arătat că amlodipina nu a determinat deteriorarea stării clinice evaluate prin toleranța la proba de efort, fracția de ejeție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică.

Un studiu clinic, controlat placebo (PRAISE), pentru evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă clasele NYHA III-IV și care urmau tratament cu digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a arătat faptul că amlodipina nu crește riscul de mortalitate sau riscul combinat, mortalitate și morbiditate la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Într-un studiu de urmărire a rezultatelor pe termen lung, placebo controlat (PRAISE-2), efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă clasele NYHA III-IV, fără simptome sau semne obiective sugestive pentru boală ischemică preexistentă, tratați cu doze constante de inhibitori ai ECA, medicamente digitale și diuretice, s-a demonstrat că administrarea amlodipinei nu influențează mortalitatea totală de cauză cardiovasculară. La acești pacienți, administrarea amlodipinei a fost asociată cu creșterea raportărilor de edem pulmonar.

Tratamentul profilactic al ischemiei miocardice acute (ALLHAT)

Un studiu dublu-orb, randomizat, pentru investigarea morbidității-mortalității, denumit Studiul privind Prevenirea Ischemiei Miocardice Acute prin Tratament Antihipertensiv și Hipolipemiant (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) a fost efectuat pentru a compara tratamentul cu medicamente noi, și anume amlodipina 2,5-10 mg pe zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinoprilul 10-40 mg pe zi (inhibitor al ECA) ca tratamente de primă intenție, cu administrarea unui diuretic tiazidic, clortalidona 12,5-25 mg pe zi, în hipertensiunea arterială ușoară și moderată.

A fost randomizat un număr total de 33357 de pacienți cu hipertensiune arterială, cu vârsta peste 55 de ani, urmăriți pe o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienții au prezentat cel puțin un factor de risc adițional pentru boala coronariană: infarct miocardic sau accident vascular cerebral în antecedente (> 6 luni înaintea înrolării în studiu) sau altă boală cardiovasculară aterosclerotică confirmată (un total de 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), valoarea HDL colesterol < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată electrocardiografic sau ecocardiografic (20,9%), statut de fumător în momentul includerii în studiu (21,9%).

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost unul combinat, incluzând boală coronariană cu evoluție letală sau infarct miocardic non-letal. Între grupul tratat cu amlodipină și cel la care s-a administrat clortalidonă nu au fost diferențe semnificative privind criteriul final principal de evaluare: RR (risc relativ) 0,98 cu Î (interval de încredere) 95% [0,90-1,07], p=0,65. Dintre criteriile finale secundare de evaluare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu final de evaluare, 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 cu Î 95% [1,25-1,52], p<0,001). Totuși, nu au fost înregistrate diferențe privind mortalitatea de orice cauză între grupul tratat cu amlodipină și cel la care s-a administrat clortalidonă: RR 0,96 cu Î 95% [0,89-1,02], p=0,20.

Utilizarea la copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani sau mai mare)

În cadrul unui studiu în care au fost incluși 268 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu hipertensiune arterială predominant secundară, compararea administrării unor doze de amlodipină de 2,5 mg și 5,0 mg cu placebo, a arătat că ambele doze de amlodipină scad tensiunea arterială sistolică semnificativ mai mult față de placebo. Diferența între cele două doze nu a fost semnificativă statistic.

Nu au fost studiate efectele pe termen lung ale administrării amlodipinei asupra creșterii, pubertății și dezvoltării generale. De asemenea, nu a fost stabilită eficacitatea amlodipinei, utilizată ca terapie în

perioada copilăriei, asupra scăderii morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară la vârsta adultă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de aportul de alimente.

Metabolizare/Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore și este în concordanță cu administrarea unei doze unice zilnice. Amlodipina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic, rezultând metaboliți inactivi și se excretă în urină 10% sub formă de substanță nemetabolizată și 60% sub formă de metaboliți.

Insuficiență hepatică

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică au un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung și o creștere a ASC de aproximativ 40-60%.

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.

Copii și adolescenți

A fost efectuat un studiu populațional de farmacocinetică la 74 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 17 ani (din 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 copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, clearance-ul caracteristic după administrarea orală (Cl/F) a fost de 22,5 l/oră, respectiv 27,4 l/oră la pacienții de sex masculin și de 16,4 l/oră, respectiv 21,3 l/oră la pacienții de sex feminin. A fost observată o mare variabilitate interindividuală în ceea ce privește expunerea. La copiii cu vârsta sub 6 ani datele raportate sunt limitate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolani 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/ zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatiche scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoide mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

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. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m^2) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani. Studiile de mutagenitate nu au pus în evidență efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Manitol
Amidonglicolat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 3 blistere din Aclar-PVC/Al a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj-Napoca, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12168/2019/01-02
12169/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .