

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amlodipină Arena 5 mg comprimate

Amlodipină Arena 10 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Amlodipină Arena 5 mg, comprimate

Un comprimat conține amlodipină 5 mg sub formă de besilat de amlodipină 6,944 mg.

Amlodipină Arena 10 mg, comprimate

Un comprimat conține amlodipină 10 mg sub formă de besilat de amlodipină 13,888 mg.

Excipienți: fiecare comprimat de 5 mg conține lactoză monohidrat 187,056 mg

fiecare comprimat de 10 mg conține lactoză monohidrat 374,112 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate rotunde, plate, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe, de culoare albă. Linia mediană are rol de divizare în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială esențială.

Angină pectorală cronică stabilă și vasospastică.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Pentru uz oral.

*Adulți:*

Doza inițială pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și anginei pectorale este de 5 mg o dată pe zi. Dacă efectul terapeutic dorit nu poate fi obținut în decurs de 2-4 săptămâni, această doză poate fi crescută la o doză maximă de 10 mg zilnic (ca doză unică), în funcție de răspunsul individual al pacientului. Amlodipina poate fi utilizată ca monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antianginoase la pacienții cu angină pectorală.

*Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani):*

Amlodipina nu este recomandată copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani datorită datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea.

*Vârstnici:*

La vârstnici sunt recomandate scheme de administrare uzuale, totuși, creșterea dozei trebuie să se facă cu precauție (vezi pct. 5.2).

*Pacienți cu insuficiență renală:*

Sunt recomandate scheme de administrare uzuale (vezi pct. 5.2). Amlodipina nu este dializabilă. Amlodipina trebuie administrată cu precauție pacienților tratați prin dializă.

*Pacienți cu insuficiență hepatică:*

Nu a fost stabilită o schemă de administrare la pacienții cu insuficiență hepatică, prin urmare amlodipina trebuie administrată cu precauție (vezi pct. 4.4).

### **4.3 Contraindicații**

Amlodipina este contraindicată la pacienții cu:

- hipersensibilitate la amlodipină, derivați de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienți;
- hipotensiune arterială severă;
- șoc, inclusiv șoc cardiogen;
- insuficiență cardiacă după infarct miocardic acut (în timpul primelor 28 zile);
- obstrucție la nivelul căii de ejeție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică cu grad mare);
- angină pectorală instabilă.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Amlodipina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu rezervă cardiacă scăzută.

Nu există date care să sprijine administrarea amlodipinei în monoterapie pe perioada sau în timpul primei luni a unui infarct miocardic. Siguranța și eficacitatea amlodipinei în crizele hipertensive nu a fost stabilită.

*Pacienți cu insuficiență cardiacă*

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu pe termen lung care a inclus pacienți suferind de insuficiență cardiacă severă (grad NYHA III-IV), incidența cazurilor de edem pulmonar raportată a fost mai mare la grupul de pacienți tratați cu amlodipină decât la grupul tratat cu placebo, dar aceasta nu a fost asociată cu agravarea insuficienței cardiace (vezi pct. 5.1).

*Pacienți cu insuficiență hepatică*

Timpul de înjumătățire prin eliminare al amlodipinei la pacienții cu insuficiență hepatică este prelungit; nu au fost stabilite recomandări pentru dozaj. Prin urmare, amlodipina trebuie administrată cu precauție la acești pacienți.

*Pacienți cu insuficiență renală*

Amlodipina nu este dializabilă. Amlodipina trebuie administrată cu precauție la pacienții tratați prin dializă (vezi pct. 4.4).

*Vârstnici*

La vârstnici creșterea dozei trebuie să se facă cu precauție (vezi pct. 5.2).

*Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)*

Datorită experienței clinice insuficiente, amlodipina nu este recomandată la acești pacienți.

Excipienți:

Deoarece Amlodipină Arena 5 mg și Amlodipină Arena 10 mg conțin lactoză monohidrat, pacienții cu afecțiuni ereditare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze aceste medicamente.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### *Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei*

Inhibitori ai CYP3A4: un studiu la vârstnici a arătat că diltiazem inhibă metabolizarea amlodipinei, probabil pe calea CYP3A4, deoarece concentrațiile plasmatică cresc cu aproximativ 50% și efectul amlodipinei este crescut. Nu poate fi exclus, că cei mai puternici inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazolul, itraconazolul, ritonavirul) cresc concentrația plasmatică a amlodipinei mai mult decât diltiazemul. Trebuie luate precauții la asocierea amlodipinei cu inhibitorii CYP3A4.

Inductori ai CYP3A4: nu există informații disponibile referitoare la efectul inductorilor CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, sunătoare) asupra amlodipinei. Administrarea concomitentă poate duce la concentrații plasmatică reduse ale amlodipinei. Trebuie luate precauții la asocierea amlodipinei cu inductorii CYP3A4.

##### *Efecte ale amlodipinei asupra altor medicamente*

Amlodipina poate crește efectul altor medicamente antihipertensive, cum sunt medicamentele blocante ale receptorilor beta-adrenergici, inhibitorii ECA, alfa-1 blocantele și diureticele. La pacienții cu risc crescut (de exemplu, după infarctul miocardic) asocierea unui blocant al canalelor de calciu cu un medicament blocant al receptorilor beta-adrenergici conduce la insuficiență cardiacă, hipotensiune arterială și (un nou) infarct miocardic.

În studiile clinice referitoare la interacțiuni, amlodipina nu a afectat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

În studiile de interacțiune clinică, suc de grapefruit, cimetidina, medicamentele care conțin aluminiu sau magneziu (antiacide) și sildenafilul nu au afectat farmacocinetica amlodipinei.

Nu există niciun efect al amlodipinei asupra testelor de laborator.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date adecvate legate de utilizarea amlodipinei la femeile gravide.

Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Nu este cunoscut riscul potențial pentru om. În consecință, amlodipina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă beneficiul terapeutic este superior riscului potențial al tratamentului.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă amlodipina este excretată în laptele matern. Blocante ale canalelor de calciu similare, de tipul dihidropiridinei, sunt excretate în laptele matern. Se recomandă întreruperea alăptării în timpul tratamentului cu amlodipină.

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

Amlodipina are o influență ușoară sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La pacienții care suferă de amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea de a reacționa poate fi afectată.

#### **4.8 Reacții adverse**

Aparate, sisteme, și organe	Foarte frecvente (>1/10)	Frecvente (>1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100)	Rare (>1/10000 și < 1/1000)	Foarte rare
		toracică, la începutul tratamentului poate apărea agravarea anginei pectorale, cazuri izolate de infarct miocardic și aritmie (inclusiv extrasistole, tahicardie ventriculară, bradicardie și aritmie atrială) angina pectorală a fost raportată și la pacienții cu boli ale arterelor coronariene, dar nu a fost stabilită o asocieră clară cu amlodipina.			
Tulburări hematologice și limfatice					Leucocitopenie, trombocitopenie.
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee (în special la începutul tratamentului) , somnolență amețeli, astenie.	Stare generală de rău, uscăciunea gurii, tremor, parestezie, hipersudorație.	Modificarea gustului	Neuropatie periferică
Tulburări oculare			Tulburări de vedere		
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus.		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee, rinită		Tuse
Tulburări gastro-intestinale		Greață, dispepsie, durere abdominală.	Vărsături, diaree, constipație, hiperplazie gingivală		Gastrită, pancreatită
Tulburări renale și ale căilor urinare			Micțiuni frecvente		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului	Edem al gleznelor	Înroșire facială bruscă cu senzație de	Exantem, prurit, urticarie, alopecie, decolorarea pielii,		Edem angioneurotic. Au fost raportate

subcutanat		căldură (în special la începutul tratamentului)	purpură.		cazuri izolate de reacții alergice, inclusiv prurit, eritem cutanat tranzitoriu, edem angioneurotic și eritem exsudativ
					polimorf, dermatită exfoliativă și sindrom Stevens Johnson și edem Quincke.
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Crampe musculare, dorsialgii, mialgie și artralgie.		
Tulburări endocrine			Ginecomastie.		
Tulburări metabolice și de nutriție					Hiperglicemie.
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială, vasculită.		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Creștere sau scădere în greutate.		
Tulburări hepatobiliare				Creșterea valorilor enzimelor hepatice, icter, hepatită.	
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Impotență.		
Tulburări psihice			Tulburări ale somnului, iritabilitate, depresie.	Confuzie, modificări ale dispoziției inclusiv anxietate.	

### **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 din România.

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

La om, experiența supradozajului intenționat este limitată. Datele disponibile sugerează că supradozajul masiv (>100 mg) poate duce la vasodilatație periferică excesivă, cu hipotensiune arterială sistemică ulterioară marcată și probabil prelungită.

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic datorată supradozajului cu amlodipină necesită măsuri de susținere cardiovasculară, inclusiv monitorizarea frecventă a funcției cardiace și respiratorii, menținerea membrelor inferioare în poziție ridicată, monitorizarea volumului circulator și a debitului urinar.

Un vasoconstrictor poate fi util în restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, cu condiția să nu existe nici o contraindicație pentru utilizarea acestuia. Gluconatul de calciu intravenos poate fi benefic în reversibilitatea efectelor blocării canalelor de calciu. Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntarii sănătoși utilizarea cărbunelui activat până la 2 ore după administrarea amlodipinei 10 mg a arătat că reduce viteza de absorbție a amlodipinei. Deoarece amlodipina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să fie eficientă

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: derivați de dihidropiridină, codul ATC : C08CA01.

Amlodipina este un antagonist al canalelor de calciu care inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu în musculatura netedă și miocard. Mecanismul acțiunii antihipertensive se datorează unui efect relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede. Mecanismul exact prin care amlodipina ameliorează angina nu a fost complet determinat, dar următoarele două acțiuni au un rol:

1. Amlodipina dilată arteriolele periferice și, de aceea, reduce rezistența periferică totală (post sarcină). Această ușurare a sarcinii inimii reduce consumul de energie al miocardului și necesarul de oxigen. Mecanismul de acțiune implică probabil și dilatarea arterelor și arteriolelor coronare. Această dilatare crește aportul de oxigen în mușchiul cardiac la pacienții cu spasm al arterelor coronare (angină Prinzmetal).

La pacienții cu hipertensiune arterială, o singură doză pe zi determină reduceri semnificative clinic ale tensiunii arteriale (atât în clinostatism, cât și în ortostatism) timp de 24 ore. Deoarece efectul farmacologic al amlodipinei este lent, nu determină hipotensiune arterială bruscă.

La pacienții cu angină, administrarea unei singure doze de amlodipină zilnic mărește timpul de efort total, întârzie apariția crizelor de angină și a subdenivelării segmentului ST cu 1 mm. Amlodipina scade, atât frecvența crizelor de angină, cât și numărul de comprimate de nitroglicerină.

În timpul tratamentului cu amlodipină nu au fost observate efecte metabolice, de exemplu asupra metabolismului lipidelor plasmatică sau metabolismului glucidic.

#### *Pacienții cu insuficiență cardiacă*

Studiile hemodinamice și testele clinice bazate pe proba de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA au arătat că amlodipina nu determină modificări ale stării clinice, așa cum a fost măsurat prin toleranța la efort, fracția de ejeție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică.

Un studiu controlat cu placebo (PRAISE) realizat să evalueze pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III-IV NYHA care primesc digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA a arătat că amlodipina nu a condus la o creștere a riscului mortalității sau a mortalității și morbidității în asociere cu insuficiența cardiacă.

Un studiu de urmărire (PRAISE-2) a arătat că amlodipina nu a avut nici un efect asupra mortalității

cardiovasculare totale a pacienților de clasă III-IV fără ischemie. În acest studiu tratamentul cu amlodipina a fost asociat cu creșterea numărului de cazuri de edem pulmonar, deși nu a putut fi corelat cu o amplificare a simptomatologiei.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### *Absorbție/Distribuție*

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina se absoarbe lent. Absorbția amlodipinei nu este influențată de aportul alimentar concomitent. Biodisponibilitatea absolută a substanței active netransformate este estimată la 64-80%. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în 6-12 ore după administrare. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg.  $pK_a$  al amlodipinei este 8,6. Studiile *in vitro* au arătat că aproximativ 97,5% din amlodipină se leagă de proteinele plasmatică.

### *Metabolizare/Eliminare*

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru sunt atinse după 7-8 zile de administrare consecutivă. Amlodipina este metabolizată intens în metaboliți inactivi. Aproximativ 60% din doza administrată se excretă în urină, 10% sub formă de amlodipină nemodificată.

### *Vârstnici*

Timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatică maxime este similar la vârstnici și la pacienții mai tineri. Clearance-ul tinde să scadă determinând creșteri ale „ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp” (ASC) și a timpului de înjumătățire prin eliminare. Dozele recomandate pentru vârstnici sunt aceleași, dar mărirea dozelor se va face cu precauție.

### *Pacienți cu insuficiență renală*

Amlodipina este intens metabolizată în metaboliți inactivi. 10% este excretată nemodificată în urină. Modificările concentrației de amlodipină nu sunt corelate cu gradul de insuficiență renală. Prin urmare, se recomandă doza uzuală. Amlodipina nu este dializabilă.

### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Timpul de înjumătățire prin eliminare al amlodipinei este prelungit la pacienții cu insuficiență hepatică.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitate, carcinogenitate. În studiile la animale referitoare la funcția de reproducere la șobolani, la care s-au administrat doze mari, au fost observate întârzierea nașterii, travaliu dificil, afectări fetale și ale viabilității puilor nou-născuți.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină  
Lactoză monohidrat  
Amidonglicolat de sodiu tip A  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister din PVC-PVDC/Al a 10 comprimate

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ARENA GROUP S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu, nr. 31, Etaj 1, Ap. 1, cod 024022, Sector 2, București

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12580/2019/01-02

12581/2019/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data reînnoiri autorizației: Octombrie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2019

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