

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amlodipină Gemax Pharma 5 mg comprimate
Amlodipină Gemax Pharma 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Amlodipină Gemax Pharma 5 mg comprimate:

Fiecare comprimat conține besilat de amlodipină echivalent cu amlodipină 5 mg.

Amlodipină Gemax Pharma 10 mg comprimate:

Fiecare comprimat conține besilat de amlodipină echivalent cu amlodipină 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Amlodipină Gemax Pharma 5 mg comprimate:

Comprimate rotunde (cu dimensiuni de 8,73 mm până la 8,93 mm), biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, inscripționate cu „E 21” pe o față și cu o linie mediană pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Amlodipină Gemax Pharma 10 mg comprimate:

Comprimate rotunde (cu dimensiuni de 10,5 mm până la 10,7 mm), biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, inscripționate cu „10” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială

Angină pectorală cronică stabilă

Angină pectorală vasospastică (angină pectorală Prinzmetal)

Amlodipină Gemax Pharma este indicată la adulți, adolescenți și copii cu vârsta începând de la 6 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Atât pentru hipertensiune arterială, cât și pentru angină pectorală, doza inițială uzuală este de 5 mg amlodipină o dată pe zi, care poate fi crescută până la doza maximă de 10 mg, în funcție de răspunsul terapeutic al pacientului.

La pacienții cu hipertensiune arterială, Amlodipină Gemax Pharma a fost administrată în asociere cu un diuretic de tip tiazidic, un alfa-blocant, un beta-blocant sau un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA). În angina pectorală, Amlodipină Gemax Pharma poate fi administrată în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antianginoase, la pacienții cu angină pectorală refractară la tratamentul cu nitrați și/sau la doze adecvate de beta-blocante.

În cazul în care se administrează concomitent cu diuretice tiazidice, beta-blocante și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, nu este necesară ajustarea dozei de Amlodipină Gemax Pharma.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu au fost stabilite recomandări privitoare la doze pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată; prin 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 insuficiența hepatică severă. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu cea mai mică doză și crescut treptat.

Pacienți cu insuficiență renală

Modificările concentrațiilor plasmaticice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale, prin urmare, sunt recomandate dozele uzuale. Amlodipina nu se poate elimina prin dializă.

Vârstnici

Administrarea de doze similare de Amlodipină Gemax Pharma la pacienții vârstnici sau tineri este la fel de bine tolerată. La vârstnici sunt recomandate schemele terapeutice uzuale, iar creșterea dozei trebuie realizată cu prudență (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

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

La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, doza orală inițială recomandată pentru hipertensiune arterială este de 2,5 mg o dată pe zi, doză care poate fi crescută treptat până la 5 mg o dată pe zi, dacă efectul antihipertensiv țintă nu este obținut 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).

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 substanța activă, derivați de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- hipotensiune arterială severă
- șoc (inclusiv șoc cardiogen)
- obstrucție la nivelul căii de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică severă)
- insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic, după un infarct miocardic acut.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu prudență. Într-un studiu de lungă durată, controlat cu placebo, la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa NYHA III și IV), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai mare la 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 prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă deoarece pot crește riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare și mortalitatea.

Pacienții cu insuficiență hepatică

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

Pacienții cu insuficiență renală

Amlodipina poate fi utilizată la acest grup de pacienți în doze uzuale. Modificările concentrațiilor plasmatică ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu se poate elimina prin dializă.

Pacienți vârstnici

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

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

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 de tip azolic, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea semnificativă a expunerii la amlodipină, rezultând un risc crescut de hipotensiune arterială. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

Nu se recomandă administrarea amlodipinei cu grepfruit sau suc de grepfruit deoarece la unii pacienți biodisponibilitatea poate crește, determinând creșterea efectelor antihipertensive.

Inductori ai CYP3A4

În timpul administrării concomitente de inductori cunoscuți ai CYP3A4, concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și trebuie luată în considerare ajustarea dozelor atât în timpul, cât și după tratamentul concomitent, în special cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, sunătoare).

Dantrolen (perfuzie)

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

Efecte ale amlodipinei asupra altor medicamente:

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

Tacrolimus

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

Inhibitori ai țintei rapamicinei la mamifere (mTOR)

Inhibitorii mTOR, cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. La administrarea concomitentă cu inhibitorii mTOR, amlodipina poate crește expunerea la inhibitorii mTOR.

Ciclosporină

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

Simvastatină

Administrarea concomitentă de doze multiple de 10 mg amlodipină cu 80 mg simvastatină a determinat o creștere de 77% a expunerii la simvastatină, comparativ cu simvastatina în monoterapie. La pacienții în tratament cu amlodipină trebuie limitată doza de simvastatină la 20 mg pe zi.

În studiile clinice cu privire la interacțiune, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța utilizării amlodipinei în timpul sarcinii la om 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 dacă nu există o alternativă terapeutică mai sigură și când boala însăși reprezintă un risc mai mare pentru mamă și făt.

Alăptarea

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugar a fost estimată la 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 continuarea/întreruperea tratamentului cu amlodipină trebuie luată ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil 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 spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolan, s-au observat 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 minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții tratați cu amlodipină prezintă amețeală, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea de a reacționa poate fi afectată. Se recomandă precauție, în special la începutul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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 ($< 1/10000$) și 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.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatic	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	Depresie, schimbări de dispoziție (inclusiv anxietate), insomnie
	Rare	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Somnolență, amețală, cefalee (în special la începutul tratamentului)
	Mai puțin frecvente	Tremor, disgeuzie, sincopă, hipoestezie, parestezie
	Foarte rare	Hipertonie, neuropatie periferică
	Cu frecvență necunoscută	Tulburări extrapiramidale
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere (inclusiv diplopie)
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații
	Mai puțin frecvente	Tulburări de ritm (incluzând 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 gastro-intestinale	Frecvente	Dureri abdominale, greață, dispepsie, tulburări ale tranzitului intestinal (inclusiv diaree și constipație)
	Mai puțin frecvente	Vărsături, xerostomie
	Foarte rare	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Hepatită, icter, valori crescute ale enzimelor hepatice*

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Alopecie, purpură, modificarea pigmentării pielii, 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 de micțiune, nicturie, poliurie
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 generală de rău
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Creștere ponderală, scădere ponderală

*în principal corelate 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 din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.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, tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială sistemică marcată și posibil 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 semnificativă clinic determinată de supradozajul cu amlodipină necesită tratament activ de susținere cardiovasculară, incluzând monitorizarea frecventă a funcțiilor cardiace și respiratorii, ridicarea extremităților și monitorizarea volumului circulator și a diurezei. Poate fi utilă administrarea unui vasoconstrictor pentru restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, cu condiția să nu existe nicio 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 după administrarea unei doze de 10 mg amlodipină a determinat scăderea vitezei de absorbție a amlodipinei.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

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

1) Amlodipina dilată arteriolele periferice, scăzând astfel rezistența periferică totală (postsarcină) împotriva căreia inima pompează. Deoarece alura ventriculară rămâne constantă, scăderea postsarcinii determină scăderea consumului de energie și a necesarului de oxigen de 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 atât în clino-, cât și în 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 timpului de efort fizic, durata de timp până la debutul 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 cu modificări ale valorilor concentrațiilor plasmatică ale lipidelor și poate fi utilizată la pacienții cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Utilizarea 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 cu placebo, care a inclus 1997 de pacienți numit "Compararea amlodipinei cu enalapril în limitarea apariției trombozelor" (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – CAMELOT). Din acești pacienți, 663 au fost tratați cu amlodipină 5-10 mg, 673 au fost tratați cu enalapril 10-20 mg, iar 655 pacienți au fost incluși în grupul la care s-a administrat placebo, în plus față de 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 pentru intervenții de revascularizare la pacienții cu boală coronariană.

Tablelul 1. Incidența rezultatelor clinic semnificative în studiul CAMELOT

Rezultate	Incidența evenimentelor cardiovasculare, număr (%)			Amlodipină comparativ cu placebo	
	Amlodipină	Placebo	Enalapril	Risc relativ (Î 95%)	Valoare P
<u>Criteriu final principal de evaluare:</u>					
Evenimente adverse cardiovasculare	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	.003
<u>Componente individuale</u>					
Revascularizare coronariană	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	.03
Spitalizare pentru angină pectorală	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	.002
IM non-letal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	.37
Accident vascular cerebral sau AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	.15
Deces de cauză cardiovasculară	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	.27
Spitalizare pentru ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	.46
Stop cardiac resuscitat	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Nu este cazul	.04
Boală vasculară periferică nou diagnosticată	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	.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 proba de efort, efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă clasele NYHA II-IV au arătat că amlodipina nu a determinat deteriorarea stării clinice evaluată prin toleranța la efort, fracția de ejeție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică.

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

Într-un studiu de urmărire a rezultatelor pe termen lung, controlat cu placebo (PRAISE-2), efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă clasele NYHA III-IV, fără simptome clinice 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 evaluarea 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, amlodipină 2,5-10 mg pe zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 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.

Au fost randomizați în total 33.357 de pacienți cu hipertensiune arterială, cu vârsta de 55 de ani și peste, monitorizați 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 înainte de înrolarea în studiu) sau altă boală cardiovasculară aterosclerotică confirmată (per total 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 neletal. 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 (risca relativă) 0,98 cu ÎI (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 ÎI 95% [1,25-1,52], p<0,001). Cu toate acestea, 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 ÎI 95% [0,89-1,02], p=0,20.

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

În cadrul unui studiu în care au fost incluși 268 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu hipertensiune arterială predominant secundară, compararea administrării unor doze de 2,5 mg și 5,0 mg de amlodipină cu placebo a demonstrat că ambele doze de amlodipină scad tensiunea arterială sistolică semnificativ mai mult comparativ cu placebo. Diferența dintre 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 tratamentului pe termen lung cu amlodipină, utilizată ca terapie în perioada copilăriei, asupra scăderii morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară la vârsta adultă.

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 absolută a fost estimată ca fiind cuprinsă între 64% și 80%.

Biodisponibilitate amlodipinei nu este influențată de aportul alimentar.

Distribuție

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.

Metabolizare

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

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore și corespunde unei administrări în doză unică zilnică.

Categorii speciale de pacienți:

Insuficiență hepatică

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

Vârstnici

Timpul pentru a atinge concentrația plasmatică maximă de amlodipină este similar la pacienții vârstnici și la cei tineri. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei are tendința să scadă, determinând creșteri ale ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare au fost conform așteptărilor pentru grupa de vârstă studiată.

Copii și adolescenți

Un studiu de farmacocinetică populațională a fost efectuat la 74 copii cu hipertensiune arterială cu vârsta cuprinsă între 1 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 cuprinse între 1,25 mg și 20 mg, administrate fie o dată pe zi, fie de 2 ori pe zi. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, clearance-ul caracteristic după administrarea orală (CL/F) a fost de 22,5 l/oră și respectiv de 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. Datele raportate privitoare la copiii cu vârsta sub 6 ani sunt limitate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan și șoarece au demonstrat întârzierea momentului 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 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 până la 10 mg/kg/zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om de 10 mg, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității.

Într-un alt studiu efectuat la șobolan, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, cu o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatică scăzute ale hormonului foliculostimulant și ale testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoizi maturi și ale celulelor Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolanii și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină în dietă timp de doi ani, în concentrații calculate pentru a furniza doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg pe zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece, o doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, exprimată în mg/m², iar la șobolani, o doză de două ori mai mare*) a fost adecvată de doza maximă tolerată pentru șoarece, dar nu și pentru șobolan.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat 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

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat
Celuloză microcristalină (tip Avicel PH102)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (Aerosil-200)
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister opac din PVC-PVDC/Al, cutie de carton.

Mărimi de ambalaj: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 și 100 comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amlodipină Gemax Pharma 5 mg comprimate: 14185/2021/01-09
Amlodipină Gemax Pharma 10 mg comprimate: 14186/2021/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024