

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tenox 5 mg comprimate
Tenox 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate
Comprimate albe, rotunde, biconvexe, cu o linie mediană pe una din fețe.
Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială esențială.
Angină pectorală cronică stabilă.
Angina vasospastică Prinzmetal.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza zilnică inițială recomandată atât în hipertensiunea arterială, cât și în angina pectorală este de 5 mg amlodipină, o dată pe zi, care poate fi crescută la maximum 10 mg, o dată pe zi, în funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient.

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

În angina pectorală, amlodipina se poate administra ca monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antianginoase, mai ales la pacienții cu angină pectorală care nu răspunde la administrarea nitraților și/sau la doze adecvate de beta-blocante.

În cazul administrării concomitente de diuretice tiazidice, beta-blocante și inhibitori al enzimei de conversie a angiotensinei, nu este necesară ajustarea dozei de amlodipină.

Grupe speciale de populație

Vârstnici

Administrarea de doze similare de amlodipină la pacienții vârstnici sau la pacienții 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

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu au fost încă stabilite recomandări de dozaj, de aceea, amlodipina trebuie administrată cu precauție la acești pacienți, în doze inițiale scăzute (vezi pct. 4.4. și 5.2). Farmacocinetica amlodipinei nu a fost studiată în cazul insuficienței hepatice severe.

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu cea mai scăzută doză posibilă, iar creșterea dozei trebuie efectuată încet, în doze mici.

Insuficiență renală

Modificările concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale, de aceea se recomandă dozaj normal. Amlodipina nu este dializabilă.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani până la 17 ani, cu hipertensiune arterială

Doza inițială recomandată de antihipertensiv oral la copiii și adolescenții cu vârsta de 6 ani până la 17 ani este de 2,5 mg o dată pe zi, urmată de creșterea dozei la 5 mg o dată pe zi, dacă valorile țintă ale tensiunii arteriale nu sunt atinse după 4 săptămâni de tratament. La copii nu au fost studiate doze zilnice de peste 5 mg (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Doza de 2,5 mg poate fi obținută prin divizarea comprimatului de Tenox 5 mg în doze egale.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la derivatele de dihidropiridină,
- Hipotensiune arterială severă,
- Șoc (inclusiv șoc cardiogen),
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarctul acut de miocard,
- Obstrucție a tractului emergent al ventriculului stâng (stenoză aortică severă cu semnificație clinică),

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Siguranța și eficacitatea administrării amlodipinei în timpul unei crize hipertensive nu au fost confirmate.

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu pe o perioadă îndelungată, placebo controlat, la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasă NYHA III și IV), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai mare la grupul tratat cu amlodipină decât la cel tratat cu placebo, fără a fi asociată cu agravarea insuficienței cardiace (vezi pct. 5.1).

Blocantele canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie administrate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece pot crește riscul unor evenimente ulterioare cardiovasculare și mortalitatea cardiovasculară.

Disfuncție

Timpul de înjumătățire prin eliminare al amlodipinei este prelungit, iar valorile ASC sunt crescute la

hepatică

pacienții cu disfuncție hepatică; nu au fost încă stabilite recomandări de dozaj, de aceea, amlodipina trebuie administrată în doze inițiale scăzute și este necesară precauție atât în timpul tratamentului inițial, cât și la creșterea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară creșterea încetată a dozelor și monitorizare atentă.

Vârstnici

La vârstnici, creșterea dozelor trebuie făcută cu precauție (vezi pct. 4.2. și 5.2).

Insuficiență renală

La acești pacienți, amlodipina poate fi administrată în doze normale. Modificările concentrațiilor plasmaticice de amlodipină nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu este dializabilă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra amlodipinei

Inhibitorii CYP3A4: la utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai enzimei CYP3A4 (inhibitori ai proteazelor, antifungice de tip azolic, macrolide, cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem), pot determina creșterea concentrațiilor plasmaticice ale amlodipinei, ceea ce crește riscul de hipotensiune arterială. Aceste modificări farmacocinetice pot fi mai mari la vârstnici. De aceea, pot fi necesare monitorizare clinică și ajustarea dozelor.

Inductorii CYP3A4: nu există date despre efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei. Utilizarea concomitentă de inductorii CYP3A4 (cum sunt rifampicina, sunătoarea) pot determina scăderea concentrației plasmaticice a amlodipinei. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în administrare concomitentă cu inductorii CYP3A4.

Administrarea amlodipinei concomitent cu fructul sau sucul de grapefruit nu este recomandată, deoarece la unii pacienți poate crește biodisponibilitatea amlodipinei, ceea ce determină creșterea efectelor hipotensive.

Dantrolen (injectabil): după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos la animale, au fost observate fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular, în asociere cu hiperkaliemia. Datorită riscului de hiperkaliemie, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante de calciu, cum este amlodipina, la pacienții susceptibili pentru hipertermie malignă și în tratamentul hipertermiei maligne.

Efectele amlodipinei asupra altor medicamente

Efectele hipotensive ale amlodipinei se sunează efectelor de reducere ale tensiunii arteriale ale altor medicamente cu proprietăți antihipertensive.

Tacrolimus: există un risc de creștere a concentrațiile plasmaticice de tacrolimus în cazul administrării concomitente cu amlodipină, dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin cunoscut. Pentru a evita apariția toxicității la un pacient tratat cu tacrolimus, administrarea concomitentă de amlodipină necesită monitorizarea concentrațiilor plasmaticice de tacrolimus și ajustarea dozei acestuia atunci când este cazul.

Claritromicină

Claritromicina este un inhibitor al CYP3A4. La pacienții tratați cu claritromicină și amlodipină există un risc crescut de hipotensiune arterială. La administrarea concomitentă de amlodipină și claritromicină se recomandă monitorizarea atentă a pacienților.

Ciclosporină: nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase la administrarea de ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau la alte grupe de populație, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate variații ale concentrației plasmaticice a ciclosporinei (în medie cu 0% până la 40%). Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale ciclosporinei la pacienții cu transplant renal în tratament cu amlodipină, și reducerea dozei de ciclosporină, dacă este necesar.

Simvastatină: administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg în asociere cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere de 77% a concentrațiilor simvastatinei, comparativ cu monoterapia cu simvastatină. La pacienții în tratament cu amlodipină, doza de simvastatină trebuie limitată la 20 mg pe zi.

În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a avut efect asupra farmacocineticii atorvastatinului, digoxinei, sau warfarinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost stabilită siguranța utilizării amlodipinei în timpul sarcinii la om.

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

Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai dacă nu există alternative mai sigure și dacă boala prezintă un risc crescut pentru mamă și făt.

Alăptarea

Nu se știe dacă amlodipina este excretată în laptele matern. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu amlodipină trebuie luată luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu amlodipină pentru mamă.

Fertilitatea

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost observate modificări biochimice reversibile în capul spermatozoizilor. Datele clinice privind efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu la șobolan, au fost observate efecte adverse asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3).

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

Amlodipina poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Dacă la pacienții care iau amlodipină apar amețeli, cefalee, astenie sau greață, capacitatea de reacție poate fi afectată. Se recomandă precauție, mai ales la inițierea tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Sumar al profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente raportate în timpul tratamentului sunt somnolență, amețeli, cefalee, palpitații, bufeuri, durere abdominală, greață, tumefacție a gleznei, edeme și fatigabilitate.

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

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$)

- Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvențe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Sisteme de 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 (incluzând anxietate), depresie
	Rare	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Somnolență, amețeli, cefalee (în special la inițierea tratamentului)
	Mai puțin frecvente	Tremor, disgeuzie, sincopă, hipoestezie, parestezie
	Foarte rare	Hipertonie, neuropatie periferică
	Frecvență necunoscută	Tulburări extrapiramidale
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări vizuale (incluzând diplopie)
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații
	Mai puțin frecvente	Aritmie (incluzând bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)
	Foarte rare	Infarct de miocard,
Tulburări vasculare	Frecvente	Eritem
	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
	Foarte rare	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
	Mai puțin frecvente	Tuse, rinită
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Durere abdominală, greață, dispepsie, tulburări ale defecației (incluzând diaree și constipație),
	Mai puțin frecvente	Vărsături, xerostomie
	Foarte rare	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Hepatită, icter, creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Alopecie, purpură, decolorarea pielii, hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem, urticarie

	Foarte rare	Angioedem, eritem polimorf, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Tumefacție a gleznei, crampe musculare
	Mai puțin frecvente	Artralgie, mialgie, durere de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Tulburări ale micțiunii, nicturie, creșterea frecvenței urinare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Impotență, ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edeme,
	Frecvente	Fatigabilitate, astenie
	Mai puțin frecvente	Durere toracică, durere, indispoziție
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Creșterea greutateii corporale, scăderea greutateii corporale

*cel mai adesea în asociere cu colestaza.

Au fost raportate excepțional cazuri 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

La om, experiența privind supradozajul voluntar este limitată.

Simptome

Datele disponibile sugerează că supradozajul poate determina o vasodilatație periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. A mai fost raportată o hipotensiune arterială sistemică marcată și, probabil, prelungită, care poate ajunge/determina șoc cu risc vital.

Tratament

Hipotensiunea arterială clinic semnificativă necesită suport cardiovascular activ, incluzând monitorizarea frecvență a funcției cardiace și respiratorii, ridicarea extremităților și echilibrarea volumului circulator și a volumului urinar.

Pentru restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, dacă nu există contraindicații, se poate utiliza un vasoconstrictor. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi utilă pentru contracararea efectelor blocării canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în anumite cazuri de supradozaj. La voluntarii sănătoși s-a observat că utilizarea cărbunelui activat într-o perioadă de până la 2 ore de la ingestia amlodipinei în doză de 10 mg, reduce viteza de absorbție a amlodipinei.

Amlodipina se leagă de proteinele plasmatică în proporție mare, de aceea nu poate fi eliminată prin dializă.

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.

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din grupa dihidropiridinei (blocant al canalelor lente sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu în fibrele musculare netede cardiace și vasculare.

Mecanismul principal de acțiune antihipertensivă se datorează unui efect direct relaxant asupra musculaturii netede vasculare. Mecanismul exact al acțiunii antianginoase a amlodipinei nu este cunoscut pe deplin, însă sunt recunoscute următoarele două efecte antiischemice:

1. Amlodipina dilată arteriolele periferice și, astfel, scade rezistența periferică totală (postsarcina), împotriva căreia acționează inima. Deoarece frecvența cardiacă nu se modifică, scăderea sarcinii cardiace reduce consumul miocardic de energie și necesarul de oxigen.
2. Mecanismul de acțiune implică probabil și dilatarea arterelor coronare principale și arteriolelor coronare atât în zonele normale, cât și în cele ischemice. Dilatarea determină și creșterea aportului de oxigen către miocard la pacienții cu spasm al arterelor coronare (angină Prinzmetal).

La pacienții cu hipertensiune arterială, administrarea o dată pe zi asigură reduceri semnificative clinic ale tensiunii arteriale (atât în poziție culcată, cât și în poziție șezând) pentru o perioadă de 24 ore. Datorită acțiunii lente, la administrarea amlodipinei nu apare hipotensiune arterială.

La pacienții cu angină pectorală, o administrare zilnică unică a amlodipinei prelungeste timpul total de efort și întârzie apariția crizei de angină pectorală și a subdenivelării segmentului ST cu 1mm și scade atât frecvența crizelor anginoase cât și consumul de comprimate de nitroglicerină.

Amlodipina nu a fost asociată cu niciun efect advers metabolic sau modificări ale lipidemiei și se poate utiliza la pacienții cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Utilizare la pacienții cu boală coronariană (BC)

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

Tabel 1. Incidența rezultatelor clinice semnificative din studiul CAMELOT

Rezultate	Proporția cardiovasculare, Nr. (%)	evenimentelor			Amlodipina vs. Placebo	
		Amlopidin ă	Placeb o	Enalapril	Hazard (95% ÎÎ)	Ratio P Valoare
Obiectiv primar						
Evenimente cardiovasculare	adverse	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003

Obiective individuale

Revascularizare coronariană	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Spitalizare pentru angină pectorală	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IM nonfatal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
AVC 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
Debut nou de boală vasculară periferică	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abrevieri: ICC=insuficiență cardiacă congestivă; ÎI= interval de încredere; IM= infarct de miocard; AIT= Atac ischemic tranzitoriu.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă

Studiile de hemodinamică și studiile clinice controlate privitoare la efortul fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă NYHA II-IV, au arătat că, având drept criterii toleranța la efort, fracția de ejeție ventriculară stângă și simpatomatologia clinică, amlodipina nu a condus la agravarea clinică a bolii de bază.

Un studiu clinic placebo controlat (PRAISE) de evaluare a pacienților cu insuficiență cardiacă de clasă NYHA III-IV care au făcut tratament cu digoxină, diuretice și inhibitori ECA, a arătat că amlodipina nu a dus la creșterea riscului de mortalitate sau riscului asociat de mortalitate și morbiditate la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Într-un studiu tip follow-up, pe o perioadă îndelungată, placebo controlat (PRAISE 2) de utilizare a amlodipinei la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă NYHA III și IV fără simptome clinice sau semne sugestive de boală ischemică concomitentă, în tratament de întreținere cu inhibitori ECA, digitală și diuretice, amlodipina nu a prezentat vreun efect asupra mortalității totale sau celei cardiovasculare. În cadrul aceluiași grup de populație, amlodipina a fost asociată cu creșterea numărului rapoartelor de edem pulmonar.

Studiul ALLHAT

Studiul ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), randomizat, dublu orb, a evaluat morbiditatea și mortalitatea, comparând tratamente medicamentoase mai noi: amlodipină 2,5-10 mg pe zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg pe zi (inhibitor ECA) ca medicamente de primă linie, în comparație cu diureticul tiazidic clortalidonă 12,5-25 mg pe zi în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.”

Un număr de 33.357 pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 ani sau mai mult au fost repartizați randomizat și urmăriți o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienți au prezentat cel puțin un factor de risc coronarian, incluzând: infarct miocardic anterior sau accident vascular cerebral (>6 luni înainte de participarea la studiu) sau diagnostic documentat al altor boli cardiovasculare aterosclerotice (total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), HDL colesterol <35 mg/dl (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiografic sau ecocardiografic (20,9%), fumător activ de țigări (21,9%).

Obiectivul primar compozit a cuprins boala coronariană fatală sau infarctul miocardic non-fatal. Nu a existat nicio diferență semnificativă între obiectivele primare ale tratamentului cu amlodipină și celui cu clortalidonă: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Dintre obiectivele secundare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui obiectiv compozit cardiovascular combinat) a fost semnificativ mai mare în grupul pacienților tratați cu amlodipină, comparativ cu grupul tratat cu clortalidonă (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% ÎI [1,25-1,52] p<0,001). Totuși, nu a existat o diferență semnificativă în mortalitatea generală între tratamentul cu amlodipină și cel cu clortalidonă (RR 0,96 95% ÎI [0,89-1,02] p=0,20.

Copii și adolescenți

Într-un studiu la 268 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cu hipertensiune arterială predominant secundară, a fost comparată utilizarea dozei de 2,5 mg amlodipină și 5,0 mg amlodipină, comparativ cu

placebo, care a arătat că ambele doze reduc semnificativ tensiunea arterială sistolică, comparativ cu placebo. Diferența dintre eficacitatea celor două doze nu a fost statistic semnificativă.

Efectele pe termen îndelungat ale amlodipinei asupra creșterii, pubertății și dezvoltării generale nu au fost studiate. De asemenea, nu a fost stabilită eficacitatea pe termen îndelungat a tratamentului cu amlodipină din perioada copilăriei și adolescenței asupra reducerii morbidității și mortalității din perioada adultă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție, distribuție, legare de proteinele plasmaticice

După administrarea orală a unor doze terapeutice, amlodipina este bine absorbită, cu valori maxime ale concentrației plasmaticice la 6-12 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată la 64 până la 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg greutate corporală. Studiile *in vitro* au arătat că amlodipina se leagă de proteinele plasmaticice în proporție de până la 97,5%.

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingestia de alimente.

Metabolizare/Eliminare Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore, corespunzător administrării zilnice unice. La nivel hepatic, amlodipina este metabolizată extensiv în metaboliți inactivi și este eliminată pe cale renală sub formă nemodificată (10%) și sub formă de metaboliți (60%).

Insuficiență hepatică

Datele clinice privind administrarea amlodipinei la pacienții cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă o scădere a clearance-ului amlodipinei, ceea ce determină prelungirea timpului de înjumătățire și creșterea ASC cu aproximativ 40-60%.

Vârstnici

Timpul de atingere a concentrațiilor plasmaticice maxime al amlodipinei este similar la pacienții vârstnici și pacienții mai tineri.

La pacienții vârstnici clearance-ul amlodipinei tinde să fie mai scăzut decât la pacienții mai tineri, ceea ce determină creșterea ariei de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) și a timpului de înjumătățire prin eliminare.

În studiul efectuat, creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă au fost cele așteptate pentru grupa de vârstă respectivă.

Copii și adolescenți

Un studiu populațional de tip PK a fost efectuat la 74 copii cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 12 luni până la 17 ani (34 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 până la 12 ani și 28 pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 până la 17 ani) care au făcut tratament cu amlodipină în doze de 1,25 și 20 mg administrate o dată sau de două ori pe zi. La copiii cu vârsta de 6 până la 12 ani și la adolescenți cu vârsta de 13-17 ani, clearance-ul oral tipic (CL/F) a fost de 22,5 și, respectiv, 27,4 l pe oră, la cei de sex masculin, și de 16,4 și, respectiv, 21,3 l pe oră la cei de sex feminin. A fost observată o variabilitate interindividuală crescută la expunere. Datele raportate pentru copiii sub vârsta de 6 ani sunt limitate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Studiile asupra funcției de reproducere la șobolani și șoareci au arătat întârzierea fătării, prelungirea travaliului și scăderea viabilității puilor la doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, calculată la mg pe kg greutate corporală.

Afectarea fertilității

Nu s-au observat efecte asupra fertilității la șobolani tratați cu amlodipină (masculii timp de 64 zile și femelele, timp de 14 zile înainte de coit) la doze de până la 10 mg/kg greutate corporală și zi (de 8 ori* mai

mult decât doza maximă recomandată la om de 10 mg, calculată la mg pe m² suprafață corporală). Într-un alt studiu la șobolani în care masculii au fost tratați cu amlodipină besilat timp de 30 zile, cu o doză comparabilă cu doza terapeutică la om, calculată la mg pe kg greutate corporală, a fost observată scăderea concentrațiilor hormonului foliculo-stimulant și a testosteronului, precum și scăderea densității spermei și a numărului de spermii adulte și a celulelor Sertoli.

Carcinogeneza, mutageneza

Șobolani și șoareci tratați cu amlodipină administrată în alimente pentru o perioadă de 2 ani, la concentrații calculate pentru valori zilnice ale dozelor de 0,5, 1,25 și 2,5 mg pe kg greutate corporală și zi, nu au evidențiat apariția vreunui efect carcinogen. Doza cea mai mare administrată (la șoareci similară, iar la șobolani de două ori mai mare * decât doza maximă recomandată la om de 10 mg, calculată la mg pe m² suprafață corporală) a fost apropiată de doza maximă tolerată de șoareci, dar nu și de șobolani.

Studiile de evaluare a mutagenității nu au evidențiat efecte care depind de medicament la nivel de gene sau cromozomi.

*în funcție de greutatea pacientului de 50 kg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Amidon de porumb pregelatinizat
Amidon glicolat de sodiu (tip A)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

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 30°C.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

Cutie cu 9 blistere OPA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9086/2016/01-02

9087/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2016