

1.3.1	Amlodipine maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I MEDIKAMENTIT

Tenox® 5 mg tableta
Tenox® 10 mg tableta

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

Tenox 5 mg tableta

1 tabletë përmban 5 mg amlodipin në formë të 6,42 mg amlodipin maleat.

Tenox 10 mg tableta

1 tabletë përmban 10 mg amlodipin në formën të 12,84 mg amlodipin maleat.

Për listen e plotë të substancave ndihmëse shih seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Tableta

Tabletat janë të bardha, të rrumbullakëta, pak bikonvekse dhe linjë ndarëse në njërën anë. Tableta mund të ndahet në dy doza të barabarta.

4. TË DHËNAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Hipertensioni
Angina pectoris, kronike, stabile
Angina vazospastike (Prinzmetale)

4.2 Dozimi dhe mënyra e aplikimit

Dozimi

Të rriturit

Edhe për terapinë e hipertensionit edhe për terapinë e angina pectoris doza e zakonshme fillestare është 5 mg njëherë në ditë, e cila mund të rritet deri në dozën maksimale prej 10 mg në ditë varësisht nga përgjigja individuale e pacientit.

Tek pacientët hipertenziv Tenox përdoret në kombinim me diuretikët tiaqid, alfa bllokues, beta bllokues, ose frenuesit e enzimës konvertues të angiotensinës. Për anginën, Tenox mund të përdoret si monoterapi ose në kombinim me produktet tjera medicinale tek pacientët me anginë i cili është rezistentë në nitrate dhe/ose dozën adekuate të beta bllokuesve.

Nuk nevojitet përshtatja e dozës Tenox te aplikimi shoqërues me diuretik tiaqid, beta bllokues dhe ACE frenues.

1.3.1	Amlodipine maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Popullatat e veçanta

Personat e moshuar

Aplikimi i medikamentit Tenox në doza të ngjajshme te personat e moshuar dhe tek pacientët e ri njësoj tolerohet mirë.

Preferohet regjimi i zakonshëm i dozimit te pacientët e moshuar, por rritja e dozës duhet zbatuar me kujdes (shih seksionin 4.4 dhe 5.2).

Dëmtimi i mëlçisë

Dozat e preferuara nuk janë përcaktuar te pacientët me dëmtim të butë dhe të mesëm të funksionit të mëlçisë; prandaj me kujdes duhet ndryshuar dozen dhe duhet filluar me dozen më të vogël (shih seksionet 4.4 dhe 5.2).

Farmakokinetika e amlodipinës nuk është hulumtuar te pacientët me dëmtim të rëndë të funksionit të mëlçisë. Terapinë duhet filluar me dozën më të vogël duke e titruar hap pas hapi te pacientët me dëmtim të rëndë të mëlçisë.

Dëmtimi i veshkës

Ndryshimet në përqëndrimin e amlodipinës në plazmë nuk varen nga shkalla e dëmtimit të funksionit të veshkës, prandaj preferohet doza e zakonshme. Amlodipini nuk mund të largohet me dializë.

Popullata pediatrike

Fëmijët dhe adoleshentët me hipertension të moshës prej 6 vjet deri 17 vjet

Doza orale e preferuar e amlodipinës në terapinë e hipertensionit tek fëmijët e moshës 6 – 17 vjet është 2,5 mg njëherë në ditë si dozë fillestare, me rritjen deri 5 mg në ditë, nëse vlerat e synuara të presionit të gjakut nuk janë arritur pas terapisë 4 javore. Dozat më të mëdhas se 5 mg në ditë nuk janë hulumtuar tek pacientët pediatrik (shih seksionet 5.1 dhe 5.2).

Fëmijët më të vegjël se 6 vjet

Nuk janë në dispozicion të dhënat adekuate.

Mënyra e aplikimit

Tabletat janë dedikuar për përdorim oral

4.3 Kundërindikacionet

Amlodipini është i kundërindikuar tek pacientët me:

- Ndjeshmëri të njohur në dihidropiridin, amlodipin ose cilën do substancë ndihmëse të specifikuar në seksionin 6.1
- Hipotension i rëndë
- Shokun (përfshirë edhe shokun kardiogjen)
- Opstrukcionin e traktit dales të ventrikulit të majtë (p.sh. stenoza e aortës të shkallës së lartë)
- Insuficiencën hemodinamike jostabile të zemrës pas infarktit akut të miokardit

4.4 Vërejtjet e posaçme dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të medikamentit

Siguria dhe efikasiteti i aplikimit të amlodipinës në krizën e hipertensionit nuk është vërtetuar.

Pacientët me insuficiencë të zemrës

Pacientët me insuficiencë të zemrës duhet trajtuar me kujdes. Në studimin afatgjatë, të kontrolluar-placebo tek pacientët me insuficiencë të rëndë të zemrës (NYHA klasa III dhe IV) është regjistruar incidence më e madhe e paraqitjes së edemit të mushkërive në grupin i cili ka marrë amlodipin në krahasim me placebon (shih seksionin 5.1). Bllokues të kanaleve të kalciumit, përfshirë amlodipin, duhet aplikuar me kujdes tek pacientët me insuficiencën kongjестive të zemrës për shkak të rrezikut të

1.3.1	Amlodipine maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

mundshëm nga ngjarjet e ardhshme kardiovaskulare dhe mortalitetit.

Aplikimi tek pacientët me çrregullim të funksionit të mëlçisë

Gjysmëjeta e eliminimit të amlodipinës është vazhduar dhe vlerat PIK janë rritur tek pacientët me dëmtim të funksionit të mëlçisë, dhe për këta pacientë nuk janë vendosur rekomandimet për dozim. Sipas kësaj, tek këta pacientë medikamentin duhet futet në terapi në dozën e cila i përgjigjet kufirit të ulët të shtrirjes së dozës dhe me kujdes ta aplikojmë si në fillim të terapisë ashtu edhe gjatë rritjes së dozës. Tek pacientët me insuficiencë të rëndë të mëlçisë nevojitet titrimi gradual i dozës.

Aplikimi tek pacientët e moshuar

Tek pacientët e moshuar rritjen e dozës duhet zbatuar me kujdes (shih seksionet 4.2 dhe 5.2).

Aplikimi tek çrregullimi i funksionit të veshkës

Amlodipin tek këta pacientë duhet zbatuar në doza të zakonshme. Ndryshimet në përqëndrimin e amlodipinës në plazmë nuk janë në korelacion me shkallën e dëmtimit të veshkës. Amlodipin nuk iu nënshtrohet dializës.

Natrium

Ky medikament përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për dozë që mund të thuhet se në esencë është "pa natrium".

4.5 Interakcionet me medikamentët tjerë dhe llojet tjera të interakcionit

Ndikimi i medikamenteve tjera në amlodipin

Aplikimi shoqërues i amlodipinës me frenuesit e fuqishëm ose mesatar CYP3A4 (frenuesit proteaze, medikamentët azol antifungal, antibiotikët makrolid siç janë eritromicin ose klaritromicin, verapamil ose diltiazem) mund të sjellin deri te rritja e konsiderueshme e ekspozimit të amlodipinës, që rezulton me rritjen e rrezikut nga hipotensioni. Pasdojat klinike të këtyre variacioneve farmakokinetike janë më të shprehura tek pacientët e moshuar. Në lidhje me këtë, nevojitet monitorimi klinik dhe përshtatja e dozës së medikamentit.

Induktorët CYP3A4: Pas aplikimit të njëkohshëm të induktorëve CYP3A4, koncentrimi i amlodipinës në plazmë mund të dallojë. Për këtë arsye duhet të kontrollohet tensioni i gjakut dhe të shqyrtohet nevoja për rregullimin e dozimit si gjatë kohës së trajtimit, ashtu edhe pas trajtimit të njëkohshëm, posaçërisht me induktorë të fortë CYP3A4 (p.sh. rifampicinë, hiperikum perforatum).

Nuk preferohet aplikimi i amlodipinës me grejpfrut ose lëngë grejpfruti sepse mund të sjell deri te rritja e biodisponueshmërisë së amlodipinës tek disa pacientë dhe pasoja e ndikimit të përforcuar në uljen e presionit të gjakut.

Dantrolen (infuzioni): Pas aplikimit të verapamilit dhe dantrolenit në mënyrë intravenoze tek kafshët, janë vërejtur fibrilime letale ventrikulare dhe kolaps kardiovaskular të lidhur me hiperkaleminë. Për shkak të rrezikut nga hiperkalemia, preferohet që aplikimi i bllokuesve të kanaleve të kalciumit siç është amlodipini të shmanget tek pacientët të cilët e kanë të parë zhvillimin e hipertermisë malinje, si dhe në terapinë e përkujdesit të hipertermisë malinje.

Ndikimi i amlodipinës në medikamentët tjerë

Amlodipin ka efekt aditiv në uljen e presionit të gjakut kur të aplikohet me medikamentët tjerë antihipertenziv.

Takrolimus: Ekziston rreziku nga rritja e përqëndrimit të takrolimusit tek aplikimi shoqërues me amlodipinin. Për ta penguar toksicitetin e takrolimusit, gjatë aplikimit të amlodipinës tek pacientët të

1.3.1	Amlodipine maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

cilët janë në terapi me takrolimus duhet përcjellë përqëndrimin e takrolimusit në gjak dhe të përshtatet doza e takrolimusit kur kjo është e nevojshme.

Klaritromicin: Klaritromicini është frenues CYP3A4. Ekziston rrezik i shtuar nga hipertensioni tek pacientët të cilët marrin klaritromicin njëkohësisht me amlodipin, prandaj nevojitet monitorimi i pacientit kur aplikon njëkohësisht amlodipin me klaritromicin.

Qëllimi mekanik i inhibitorëve të Rapamicinës (mTOR): mTOR inhibitorët siç është sirolimus, temsirolimus dhe everolimus janë supstrate të CYP3A. Amlodipina është inhibitor i dobët CYP3A. Me aplikimin e njëkohshëm të inhibitorëve mTOR, amlodipina mund të rritë disponueshmërinë e inhibitorëve mTOR.

Ciclosporin: Studimet e interakcionit ndërmjet ciklosporin dhe amlodipinës nuk janë zbatuar tek vullnetarët e shëndoshë, dhe as tek popullatat tjera përveç te pacientët tek të cilët është bërë transplantacioni i veshkës, ku është vërejtur rritja variable e përqëndrimit të ciklosporinës para dozës së radhës (mestarisht 0% - 40%). Te pacientët me amlodipin tek të cilët është bërë transplantacioni i veshkës duhet shqyrtuar përqëndrimin e ciklosporinës, ndërsa dozën e ciklosporinës duhet zvogëluar sipas nevojës.

Simvastatin: Aplikimi shoqëruar i dozave të shumëfishta të amlodipinës prej 10 mg dhe simvastatinës në dozën prej 80 mg sjell deri te rritja ekspozimit të simvastatinës prej 77% në krahasim me aplikimin e vetëm të simvastatinës. Te pacientët të cilët marrin amlodipin, dozën e simvastatinës duhet kufizuar në 20 mg në ditë.

Në studimet klinike të cilët kanë hulumtuar interakcionin e medikamentëve, amlodipin nuk ka pasur ndikim në farmakokinetikën e atorvastatinës, digoksinës apo varfarinës.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe laktacioni

Shtatzënia

Siguria e aplikimit të amlodipinës tek femrat në periudhën e shtatzënisë nuk është vërtetuar.

Në studimet në kafshët është vërejtur toksicitet reproduktiv gjatë dozave të larta (shih seksionin 5.3).

Amlodipin në shtatzëni mund të aplikohet vetëm në rastet kur nuk ekziston terapi alternative më e sigurtë dhe kur rreziku për nënën dhe fëmijën i cili ka të bëjë me sëmundjen është më i madh se sa rreziku nga terapia.

Të ushqyerit me gjë

Amlodipina sekretohet në qumështin e nënës. Pjesëmarrja e dozës së nënës të cilën e ka marrë foshnja është vlerësuar me një vëllim interkuartil prej 3 deri në 7%, me maksimum 15%. Efekti i amlodipinës te të porsalindurit nuk është i njohur. Vendimin për vazhdimin/ndërprerjen e të ushqyerit me gjë ose vazhdimin/ndërprerjen e terapisë me amlodipin duhet marrë duke pasur parasysh dobinë e të ushqyerit me gjë për fëmijën ose në dobi të terapisë me amlodipin të nënës.

Fertiliteti

Ndryshime reverzibile biokimike të kokës së spermatozoidit janë regjistruar te disa pacientë të trajtuar me bllokues të kanaleve të kalciumit. Të dhënat klinike nuk mjaftojnë për ta vlerësuar ndikimin e mundshëm të amlodipinës në pjellshmëri. Në një studim të minjtë janë vërejtur efektet në pjellshmërinë e mashkullit (shih seksionin 5.3).

4.7 Ndikimi në aftësitë gjatë drejtimit të automjetit motorik dhe përdorimi i makinave

1.3.1	Amlodipine maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Amlodipin ka ndikim të ulët deri në të mesëm në aftësitë e drejtimit të automjetit ose të përdorimit të makinave.

Nëse tek pacienti i cili është në terapi me amlodipin lajmërohen marramendja, kokëdhimbja, lodhja ose të përziera, aftësia e ushtrimit të këtyre aktiviteteve mund të zvogëlohet. Nevojitet kujdes, posaçërisht në fillim të terapisë.

4.8 Efektet e padëshiruara

Përmbledhje e profilit të sigurisë

Reakcionet e padëshiruara më shpesh të lajmëruara gjatë terapisë me amlodipin janë somnolenca, marramendja, kokëdhimbja, palpitacionet, sulmet e të skuqurit, dhimbje në gjoks, të përziera, ënjte të gjunjëve, ënjte dhe lodhje.

Lista tabelare e efekteve të padëshiruara

Këto reaksionet të padëshiruara janë vërejtur dhe regjistruar gjatë terapisë me amlodipin me këtë frekuencë: shumë shpesh ($\geq 1/10$); shpesh ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$); periodikisht ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$); rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$); shumë rrallë ($< 1/10,000$)

Në kuadër të secilit grup të frekuencës, reaksionet e padëshiruara janë numëruar sipas rënies së ashpërsisë.

Klasa e sistemit organik	Frekuenca	Reakcionet e padëshiruara
Çrregullimet në nivelin e gjakut dhe sistemit limfatik	shumë të rralla	Leukocitopenia, trombocitopenia
Çrregullimet imunologjike	shumë të rralla	Reakcionet alergjike
Çrregullimet e metabolizmit dhe të ushqyerit	shumë të rralla	Hiperglikemia
Çrregullimet psikiatrike	periodikisht	Depresioni, ndryshimi i disponimit (përfshirë anksozitetin), pagjumësia
	rrallë	Ngatërrimi
Çrregullimet e sistemit nervor	shpesh	Somnolenca, marramendja, kokëdhimbja (posaçërisht në fillim të terapisë)
	periodikisht	Tremori, ndryshimi i shijes, sinkopa, hipoestezi, parastezi
	shumë të rralla	Hipertonia, neuropatia periferike
	nuk dihet	Çrregullimi ekstrapiramidal
Çrregullimet në nivelin e syrit	shpesh	Çrregullimi vizuel (përfshirë diplopinë)
Çrregullimet në nivelin e veshit dhe qendrës për barazpeshë	periodikisht	Tinitusi
Çrregullimet kardiologjike	shpesh	Palpitacionet
	periodikisht	Aritmia (përfshirë bradikardinë, takikardinë ventrikulare dhe fibrilacionin atrial)
	shumë të rralla	Infarkti i miokardit
Çrregullimet vaskulare	shpesh	Të skuqurit
	periodikisht	Hypotension
	shumë të rralla	Vasculitis
Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale	shpesh	Dispnea
	periodikisht	Kollitja, rinitis

1.3.1	Amlodipine maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Çrregullimet gastrointestinale	shpesh	Dhimbje abdominale, të përziera, dispepsia, ndryshimet e frekuencës së jashtëqitjes (përfshirë diarenë dhe konstipacionin)
	periodikisht	Të vjella, goja e thatë
	shumë të rralla	Pankreatitisi, gastritisi, hiperplazia e gingivës
Ç rregullime hepatobiljare	shumë të rralla	Hepatitisi, verdhëza, rritja e vlerave të enzimeve të mëlçisë*
Çrregullimet në lëkurë dhe indin nën-lëkuror	periodikisht	Alopecia, purpura, ndryshimet në ngjyrën e lëkurës, djersitja e shtuar, kruarje, skuqje, egzantemi, urtikaria
	shumë të rralla	Angioedemi, eritermi multiform, dermatitisi eksfoliativ, sindromi Stevens-Johnson, edemi Quinck, fotosenzitiviteti
	nuk është e njohur	Nekroliza toksike epidermale
Çrregullimet e indit skeleto-muskular, lidhës dhe të kockave	shpesh	Enjte e nyjeve të gjunjëve, spazma e muskujve
	periodike	Artralgia, mialgia, dhimbje në pjesën e prapme
Çrregullimet në nivelin e veshkës dhe sistemit urinar	periodike	Çrregullimet e urinimit, urinimi natën, urinimi i shpeshtë
Çrregullimet e sistemit riprodiktiv dhe në nivel të gjinjëve	periodike	Impotencia, ginekomastia
Çrregullimet e përgjithshme në vendin e aplikimit	shumë shpesh	Edemi
	shpesh	Lodhja, astenia
	periodike	Dhimbje në gjoks, dhimbje, lodhje
Hulumtimet	periodike	Rritja e peshës trupore, zvogëlimi i peshës trupore

* kryesisht në përputhje me kolestazën.

Paraqitja e reaksioneve të padëshiruara

Lajmërimi i dyshimit në efektet e padëshiruara pas marrjes së lejës për medikamentin është e rëndësishme. Me këtë mundësohet monitorimi i vazhduar i raportit të dobisë dhe rrezikut të medikamentit. Punëtorët shëndetësor duhet tja lajmërojnë secilin dyshim në reaksionet e padëshiruara sistemit nacional për raportim.

4.9 Mbidozimi

Të dhënat për mbidozimin e qëllimshëm tek njerëzit janë të kufizuara.

Simptomët

Të dhënat në dispozicion tregojnë se tek mbidozimi masiv mund të paraqitet vazodilatacioni periferik i shprehur dhe se është e mundshme takikardia refleksuese. Ka pasur paraqitje të shprehur dhe sigurisht hipotension sistemike afatgjatë përfshirë gjendjen e shokut me rezultate fatale.

Terapia

1.3.1	Amlodipine maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Hipotension klinik i rëndësishëm si pasojë e mbidozimit me amlodipin kërkon mbështetje kardiovaskulare aktive, përfshirë kontrollet e shpeshta të funksionit të zemrës dhe frymëmarrjes, ngritja e ekstremiteteve dhe kontrolli i volumenit të lëngut qarkullues dhe sekrecionit të urinës.

Dhënia e vazokonstriktorëve mund të ndihmojë në vendosjen e tonusit vascular dhe presionit të gjakut, nëse nuk ka kontraindikacione për aplikimin e tij. Glukonat-kalciumi intravenoz mund të ndikojë favorshëm si antagonist bllokues i kanaleve të kalciumit.

Pastrimi i lukthit mund të jetë i dobishëm në disa raste. Është dëshmuar se aplikimi i qymyri medicinal aktiv te vullnetarët e shëndoshë në periudhën prej dy orëve pas futjes së dozës prej 10 mg të amlodipinës zvogëlon shkallën e resorpcionit të amlodipinës.

Duke pasur parasysh se amlodipin lidhet për proteinat e plazmës në përqindje të lartë, nuk mund të pritët dobi nga dializa.

5. TË DHËNAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Të dhënat farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: bllokues të kanaleve të kalciumit, bllokues selektiv të kanaleve të kalciumit me efekt kryesisht vaskular; ATC kod: C08CA01

Mekanizmi i veprimit

Amlodipini është frenues i joneve hyrëse të kalciumit (bllokues i kanaleve të ngadalshëm ose antagonistëve të kalciumit), të llojit të dihidropiridinës. Amlodipini frenon influksin transmembranor të joneve të kalciumit në muskujt e lëmuar vaskular dhe të zemrës.

Efektet farmakodinamike

Mekanizmi antihipertenziv i efekteve të amlodipinës rrjedh nga efekti direkt relaksues në muskulin e lëmuar vaskular. Mekanizmi précis përmes të cilit amlodipin zbutë anginën nuk është vërtetuar plotësisht, por amlodipin zvogëlon isheminë e përgjithshme të miokardit përmes këtyre dy efekteve:

1) Amlodipin hollon arteriolën periferike dhe kështu zvogëlon rezistencën e përgjithshme periferike (afterload) kundër të cilës punon zemra. Duke marrë parasysh se frekuenca e punës së zemrës mbetet stabile, ky lehtësim i zemrës zvogëlon shpenzimin e energjisë në miokard dhe nevojën për oksigjen.

2) Mekanizmi i veprimit të amlodipinës gjithashtu sigurisht përfshinë zgjerimin e arterieve koronare kryesore dhe arteriolën koronare, si në pjesët e shëndosha ashtu edhe në pjesët e prekura nga ishemia. Ky zgjerim rritë shpërndarjen e oksigjenit në miokard tek pacientët me spazmë të arteries koronare (angina Prinzmetale apo variante).

Tek pacientët me hipertension, dozimi me amlodipin një here në ditë siguron zvogëlim të rëndësishëm klinik të uljes së tensionit të gjakut edhe në pozitën e shtrirë dhe në pozicionin në këmbë gjatë intervalit prej 24 orë. Si pasojë e efektit të ngadalshëm fillestar, hipotensioni akut nuk paraqitet pas aplikimit të amlodipinës.

Tek pacientët me anginë, aplikimi i amlodipinës një here në ditë zgjatë kohën e përgjithshme në testin e ngarkesës, koha deri te fillimi i dhimbjes anginoze, dhe koha deri te depresioni i segmentit ST për 1 mm, dhe zvogëlon si frekuencën e sulmit të anginës ashtu edhe shpenzimin e tabletës së gliceriltrinitratit.

1.3.1	Amlodipine maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Amlodipini nuk shkakton efekte të padëshiruara metabolike dhe as ndryshimin e përqendrimit të lipideve në plazmë prandaj është i përshtatshëm për përdorim tek pacientët me astmë, diabet dhe giht.

Efikasiteti klinik dhe siguria e medikamentit

Përdorimi tek pacientët me sëmundje të arterieve koronare (CAD)

Efikasiteti i amlodipinës në parandalimin e ngjarjeve klinike tek pacientët me sëmundje të arterieve koronare ka qenë e vlerësuar në një studim të pavarur, multicentrik, të randomizuar, dyfish të verbër, të kontrolluar placebo në vitin 1997 tek pacientët e njohur nga akronimi CAMELOT (engl. Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis). Nga këta pacientë, 663 janë trajtuar me amlodipin 5-10 mg, 673 enalapril 10-20 mg, ndërsa 655 kanë aplikuar placebo, si shtesë e terapisë standarde: statinët, bllokues beta, diuretikët dhe acidi acetilsalicilin (aspirini) – gjatë 2 vite. Rezultatet kyçe të efikasitetit të paraqitur në tabelën 1. Rezultatet tregojnë se tek pacientët me sëmundje koronare trajtimi me amlodipin zvogëlon numrin e hospitalizimit për shkak të anginës dhe zvogëlon numrin e procedurave të revaskularizimit.

Tabela 1. Incidenca e rezultateve të rëndësishme klinike në studimin CAMELOT

<u>Shkalla e ngjarjeve kardiovaskulare,</u> <u>Nr. (%)</u>				<u>Amlodipin në</u> <u>krahasim me placebo</u>	
Rezultatet	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Hazard ratio (95% CI)	p vlera
<u>Qëllimi primar</u>					
Ngjarjet e padëshiruara kardiovaskulare	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
<u>Komponentat individuale</u>					
Koronare	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Revaskularizimi					
Hospitalizimi si pasojë e angina pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Jo fatal IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Sulmi në tru ose TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Vdekja kardiovaskulare	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Hospitalizimi si pasojë CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Ndërprerja e reanimuar e zembrës	0	4 (0,6)	1 (0,1)	/	0,04
Sëmundja vaskulare periferike e sapozbuluar	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

Shkurtesat: CHF, insuficienca kongjестive e zembrës; CI, intervali i besueshmërisë; IM, infarkti i miokardit; TIA, sulmi kalimtar ishemik.

Përdorimi tek pacientët me insuficiencë të zembrës

Studimet hemodinamike dhe studimet e kontrolluara klinike janë mbështetur në testin e ngarkesës tek pacientët me insuficiencë të zembrës NYHA klasa II-IV kanë treguar se amlodipin nuk shkakton

1.3.1	Amlodipine maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

përkeqësimin e matur me bartjen e ngarkesës, ejectionin e fraksionit të ventrikulit të majtë dhe simptomatologjinë klinike.

Studimi i kontrolluar-placebo (PRAISE) ka qenë i dizajnuar që ti vlerësojë pacientët me insuficiencë të zemrës nga NYHA klasa III-IV të cilët kanë marrë digoksin, diuretik dhe frenues angiotenzin-enzimit konvertues (ACE) dhe ka treguar se amlodipin nuk sjell deri te rritja e rrezikut për mortalitet ose rrezikut të kombinuar për mortalitet dhe morbiditet tek pacientët me insuficiencë të zemrës.

Në hulumtimin afatgjatë follow-up, të kontrolluar-placebo (PRAISE-2) amlodipin tek pacientët me insuficiencë të zemrës NYHA klasa III dhe IV pa simptome klinike ose gjetje objektive të cilët tregojnë në sëmundjen ishemike të zemrës si shkaktarë, në dozat stabile të frenuesve ACE, digitalis dhe diuretik, amlodipini nuk ka pasur ndikim në mortalitetin e përgjithshëm kardiovaskular. Në të njëjtën popullatë, aplikim i amlodipinës ka qenë i lidhur me paraqitjen e shpeshtë të edemit të mushkërive.

Terapia për parandalimin e infarktit të miokardit (ALLHAT)

Studimi i randomizuar, dyfish-verbër i morbiditetit dhe mortalitetit e njohur si ALLHAT (eng. Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) është realizuar me qëllim që të krahasohen medikamentët e ri: amlodipin 2,5-10 mg/ditë (bllokues i kanaleve të kalciumit), lizinopril 10-40 mg/ditë (frenues ACE) si medikamentë nga vija e parë e terapisë me direkt tiazid klortalidon 12,5-25 mg/ditë tek hipertensioni i butë deri në mesatar.

Gjithsej 33,357 pacientë me hipertension të moshës 55 vjet ose më shumë, ka qenë të randomizuar dhe të monitoruar gjatë mesatarisht 4,9 vjet. Pacientët kanë pasur së paku edhe një faktorë të rrezikut për sëmundjen koronare të zemrës, përfshirë infarktin e miokardit ose sulmin në tru së paku 6 muaj para përfshirjes në studim ose vërtetimin për sëmundjet tjera ateroskleroze të zemrës (gjithsejtë 51,5%), diabeti lloji 2 (36,1%), HDL-holesteroli < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofinë e ventrikulit të majtë të diagnostikuar me ndihmën e elektrokardiogramit ose ehokardiografisë (20,9%) ose kanë qenë duhanpirës aktiv (21,9%).

Rezultati primar ka qenë përmbledhja fatale e sëmundjes koronare të zemrës ose infarkti jofatal i miokardit. Nuk ka pasur dallime të dukshme në rezultatet primare ndërmjet terapisë së bazuar në amlodipin dhe në klortalidon: RR (rreziku relativ) 0,98; 95% CI [0,90-1,07]; p = 0,65. Ndër rezultatet sekondare është vërejtur incidence dukshëm më e madhe e insuficiencës së zemrës (komponenta e rezultateve kardiovaskulare të komplikuara dhe të kombinuara) në grupin i cili ka pranuar amlodipin në krahasim me grupin i cili ka marrë klortalidon (10,2% ndaj. 7,7%, RR 1,38; 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Megjithatë, nuk ka pasur ndryshime të konsiderueshme në mortalitetin për shkak të të gjitha shkaqeve ndërmjet terapisë të mbështetur në amlodipin dhe në klortalidon: RR 0,96; 95% CI [0,89-1,02] p = 0,20.

Popullata pediatrike

Në studimin në të cilin kanë qenë të përfshirë 268 fëmijë të moshës prej 6 deri 17 vjet me hipertension paraprak sekondar, i cili ka krahasuar aplikimin e amlodipinës në dozën 2,5 mg dhe 5 mg në krahasim me placebon, është treguar se dy doza të amlodipinës sjellin deri te zvogëlimi i dukshëm i presionit sistolik të gjakut në krahasim me placebo.

Dallimi ndërmjet dy dozave të aplikuara nuk ka qenë statistkisht i rëndësishëm.

Efkti afatgjatë i amlodipinës në rritje, puberteti dhe zhvillimi i përgjithshëm nuk është hulumtuar. Nuk është vërtetuar efikasiteti afatgjatë i terapisë me amlodipin në fëmijëri me qëllim të zvogëlimit të morbiditetit dhe mortalitetit kardiovaskular në moshën e rritur.

5.2 Të dhënat farmakokinetike

Resorpcioni/distribuími/lidhja për proteinat e plazmës: Pas aplikimit oral të dozës terapeutike,

1.3.1	Amlodipine maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

amlodipin mirë resorbohet dhe arrinë përqëndrimin maksimal në gjak 6-12 orë pas futjes. Biodisponueshmëria absolute e vlerësuar është ndërmjet 64 dhe 80%. Volumeni i distribuimit është rreth 21 L/kg. Studimet In vitro kanë treguar se rreth 97,5% të amlodipinës në qarkullim është e lidhur me proteinat e plazmës.

Ushqimi nuk ndikon në biodisponueshmërinë e amlodipinës.

Biotransformimi/eliminimi

Gjysmëjeta terminale e eliminimit të amlodipinës është 35-50 orë dhe mbahet gjatë dozimit një herë në ditë.

Amlodipin metabolizohet gjerësisht në mëlçi deri tek metabolitët joaktivë, kurse 10% e medikamentit të pandryshuar dhe 60% e metabolitit sekretohet me urinë.

Dëmtimi i funksionit të mëlçisë

Të dhënat shumë të kufizuara në dispozicion për aplikimin e amlodipinës tek pacientët me dëmtim të funksionit të mëlçisë. Klirensi i amlodipinës është zvogëluar tek pacientët me insuficiencë të mëlçisë që rezulton me gjysmëjetën e vazhduar të eliminimit dhe vlerat e shtuara PIK prej përafërsisht 40-60%.

Popullata e moshuar

Koha për të cilën arrihet përqëndrimi maksimal i amlodipinës në plazmë është e ngjajshme tek personat e moshuar dhe tek personat e rinjë. Klirensi i amlodipinës tregon tendencë të zvogëlimit me pasojat e rritjes së PIK dhe vazhdimin e gjysmëjetës së eliminimit tek personat e moshuar. Rritja e PIK dhe gjysmëjetës së eliminimit tek pacientët me insuficiencë kongjестive të zemrës kanë qenë sipas pritjeve për grupin e moshuar të pacientëve të anketuar.

Popullata pediatrike

Studimi farmakokinetik i popullatës i realizuar në 74 fëmijë me hipertension të moshës prej 1 deri 17 vjeta (34 pacientë të moshës prej 6 deri 12 vjet dhe 28 pacientë të moshës prej 13 deri 17 vjet), të cilët kanë marrë amlodipin në dozën ndërmjet 1,25 mg dhe 20 mg një here ose dy here në ditë. Tek fëmijët e moshës 6 – 12 vjet e vlera e zakonshme e klirensit oral (CL/F) ka qenë 22,5 L/h tek djemtë dhe 16,4 L/h tek vajzat, derisa vlerat tek adoleshentët e moshës 13 – 17 vjet kanë qenë 27,4 L/h tek djemtë repektivisht 21,3 L/h tek vajzat. Është vërejtur variabilitet i madh inter individual në ekspozimin e medikamentit. Të dhënat e regjistruara tek fëmijët më të rinjë se 6 vjet janë të kufizuara.

5.3 Të dhënat paraklinike mbi sigurinë e medikamentit

Toksiciteti riprodiktiv

Studimet e riprodiktimit në minj kanë treguar lindje të shtyer, kohëzgjatje të zgjatur të lindjes dhe jetë të shkurtuar të të porsalindurve në doza të cilat janë afërsisht 50 herë më të mëdha se sa dozat maksimale të rekomanduara për njerëz në bazë të mg/kg.

Ndikimi në fertilitet

Nuk ka pasur ndikime në fertilitet te minjtë e trajtuar me amlodipin (meshkujt 64 ditë, kurse femrat 14 para fertilizimit) në doza deri në 10 mg/kg/në ditë (8 herë me e madhe* se sa doza maksimale e rekomanduar për njerëzit, e cila është 10 mg, në bazë të mg/ m²). Në studimin tjetër te minjtë në të cilin meshkujve iu është dhënë amlodipin-besilat gjatë 30 ditëve në doza të krahasueshme me ato të cilat aplikohen te njerëzit në bazë të mg/kg, janë vënë re vlera të zvogëluara të stimulimit të folikuleve të hormoneve dhe testosteronit në plazmë, si dhe dendësia e zvogëluar e spermës dhe numër i zvogëluar i spermatozoideve të pjekura dhe qelizave të Sertolievit.

Karcinogjeneza, mutagjeneza

Te minjtë të cilët kanë marrë amlodipin me anë të ushqimit gjatë periudhës dyvjeçare në koncentime

1.3.1	Amlodipine maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

të cilat japin doza ditore prej 0,5; 1,25 dhe 2,5 mg/kg/në ditë nuk janë vënë re dëshmi mbi karcinogjenezën. Doza më e madhe (për minj e ngjashme me, kurse për minjtë e mëdhenj dy herë me madhe* nga doza maksimale e rekomanduar klinike prej 10 mg në bazë të mg/ m²) ka qenë afër dozës maksimale të durueshme për minj të vegjël por jo edhe për minj të mëdhenj.

Studimet e mutagjenezës nuk kanë zbuluar efekte të lidhura me medikamentin në nivel të gjeneve ose kromosomeve.

*Në krahasim me peshën trupore të pacientëve prej 50 kg

6. TË DHËNAT FARMACEUTIKE

6.1 Lista e supstancave ndihmëse

Celulozë mikrokristaline (E460)
Amidon i prexhelatinizuar, misri
Glikolat amidon natriumi (tip A)
Silikat i anhidroksidit koloidal (E551)
Stearat magnezi (E572)

6.2 Jokompatibiliteti

Nuk është i aplikueshëm.

6.3 Afati i përdorimit

4 vjet

6.4 Masat e posacme të paralajmërimit për ruajtje

Të ruhet në temperaturë deri në 30°C.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e ambalazhit

Blister (Alu foli, OPA/Al/PVC foli): 30 tableta prej 5 mg (3 blistera prej 10 tableta), në kuti.
Blister (Alu foli, OPA/Al/PVC foli): 30 tableta prej 10 mg (3 blistera prej 10 tableta), në kuti.

6.6 Masa të posaçme për asgjësim

Nuk ka masa të posaçme për asgjësim.

7. BARTËS I AUTORIZIMIT

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

8. NUMRI (AT) I AUTORIZIMIT

PMA 107/08/02/2017, PMA 108/08/02/2017

1.3.1	Amlodipine maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË DHE DATA E PËRTËRIRJES SË AUTORIZIMIT

Tenox 5 mg: 08/02/2007, 08/02/2017

Tenox 10 mg: 08/02/2007, 08/02/2017

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

07/2020