

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - (Приложение 1)
Код Ред. № 20080007
Регистрационен № BG/ММНП-60685
26-10-2022

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аген 5 mg таблетки
Agen 5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа амлодипин безилат 6,935 mg, които отговарят на 5 mg амлодипин.
За помощните вещества, виж раздел 6.1

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Аген 5 mg таблетки: бели до почти бели овални таблетки с делителна черта от едната страна на всяка таблетка, гравирани с „А” и ”5” отляво и отдясно на делителната черта.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Хипертония
- Хронична стабилна стенокардия
- Вазоспастична стенокардия (стенокардия на Prinzmetal)

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Обичайната начална доза при хипертония и при стенокардия е 5 mg Аген един път дневно, като може да се увеличи до максимална доза от 10 mg според индивидуалната реакция на пациента.

При пациенти с хипертония Аген се използва в комбинация с тиазиден диуретик, алфа-блокер, бета-блокер или инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. При стенокардия Аген може да се използва като монотерапия или в комбинация с други антистенокардни лекарствени продукти при пациенти със стенокардия, която не се повлиява от нитрати и/или съответни дози бета блокери.

Не се налага корекция на дозата на Аген при едновременното приложение с тиазидни диуретици, бета-блокери и инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим.

Специални популации

Старческа възраст

Амлодипин, използван в сходни дози при пациенти в старческа възраст или при по-млади пациенти, се понася еднакво добре. При пациенти в старческа възраст се препоръчва обичайния дозов режим, но повишаването на дозата трябва да става внимателно (вж. т. 4.4 и 5.2)



Чернодробно увреждане

Дозировъчният режим при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не е установен; затова изборът на доза трябва да бъде направен внимателно, като трябва да се започне с най-ниската възможна доза (вж. т. 4.4 и 5.2). Фармакокинетичните свойства на амлодипин при тежко чернодробно увреждане не са проучвани. При пациенти с тежко чернодробно увреждане -лечението с амлодипин трябва да започне с най-ниската доза и да се титрира бавно.

Бъбречно увреждане

Промените в плазмените концентрации на амлодипин не корелират със степента на бъбречно увреждане, затова се препоръчва обичайна дозировка. Амлодипин не може да се диализира.

Педиатрична популация

Деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до 17 години

Препоръчителната антихипертензивна перорална доза при педиатрични пациенти на възраст 6-17 години е 2,5 mg еднократно дневно като начална доза, титрирана впоследствие до 5 mg еднократно дневно, ако след 4 седмици не се достигне желаното кръвно налягане. Дози над 5 mg дневно не са проучвани при педиатрични пациенти (вж. т. 5.1 и 5.2).

Деца на възраст под 6 годишна възраст

Няма налични данни.

Начин на приложение

Таблетка за перорално приложение.

4.3. Противопоказания

Амлодипин е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към дихидропиридинови производни, амлодипин или някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1;
- тежка хипотония;
- шок (включително кардиогенен шок);
- обструкция на изхода на лява камера (напр. високостепенна аортна стеноза);
- хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

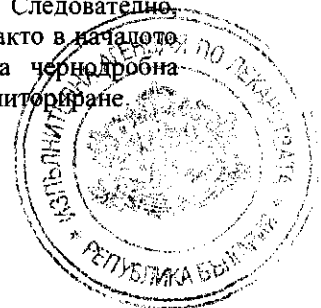
Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не е установена.

Сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с внимание. В дългосрочно плацебо-контролирано изпитване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV) съобщаваната честота на белодробен оток е била по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в плацебо-групата (вж. т. 5.1). Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Нарушена чернодробна функция

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Следователно, амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се прояви внимание, както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.



Старческа възраст

Повишаване на дозата при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва с внимание (вж. т. 4.2 и 5.2).

Бъбречна недостатъчност

При такива пациенти амлодипин може да се прилага в обичайни дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са зависими от степента на бъбречното увреждане. Амлодипин не може да се диализира.

Предупреждения за помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка, така че на практика е „без натрий“.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

CYP3A4 инхибитори

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин, което да повиши риска от хипотония. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Препоръчва се внимателно клинично проследяване на пациента и може да се изисква корекция на дозата.

CYP3A4 индуктори

При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4, плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион). Не се препоръчва употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Дантролен (инфузия)

При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигна хипертермия и при овладяване на малигна хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите върху понижаване на артериалното налягане на амлодипин се наслаждат към понижавашите кръвното налягане ефекти на други лекарствени средства с антихипертензивни свойства.

Такролимус

Съществува риск от повишени нива на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин. За да се избегне токсичност с такролимус, приложението на амлодипин на пациент, лекуван с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и при необходимост, коригиране на дозата на такролимус.



Мишена на рапамицин (mTOR) инхибитори

mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб CYP3A инхибитор. При едновременна употреба с mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи излагането на mTOR инхибитори.

Циклоспорин

Няма проведени проучвания за лекарствени взаимодействия на циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации с изключение при пациенти с бъбречна трансплантация, при които се наблюдава променлива с повишени концентрации на циклоспорин (средно 0% - 40%). Трябва да се обмисли за контрол на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на терапия с амлодипин и при необходимост да се редуцира дозата на циклоспорин.

Симвастатин: Едновременният прием на многократни дози на 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин повишава експозицията на симвастатин със 77 % в сравнение със симвастатин монотерапия. При пациенти, приемащи амлодипин, пределната доза симвастатин е 20 mg дневно.

При клинични изпитвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.

В проучвания при животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж.точка 5.3).

Приложение по време на бременност се препоръчва само когато няма безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето е изчислена с интерквартилен диапазон 3-7 %, с максимум 15 %. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен.

Решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с амлодипин трябва да се взема като се има предвид ползата от кърменето на детето и ползата от терапията с амлодипин за майката.

Фертилитет

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж.точка 5.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Амлодипин може да оказва слаб до умерен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, получаващи амлодипин, имат оплаквания от замаяване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежеланите лекарствени реакции по време на лечение са сомнолентност, замаяност, главоболие, палпитации, зачервяване, коремна болка, гадене, оток на глезените, оток и умора.

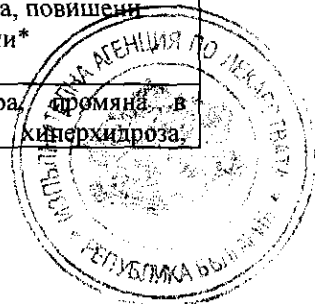


Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани и съобщавани по време на лечение с амлодипин със следните честоти: Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Система Орган Клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкоцитопения,тромбоцитопения,
Нарушения на имунната система	Много редки	Алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хипергликемия
Психични нарушения	Нечести	Депресия, промени в настроението (включително тревожност), безсъние
	Редки	Обърканост
Нарушения на нервната система	Чести	Сомнолентност , замаяност, главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипестазия, парастезия
	Много редки	Хипертония, периферна невропатия
	С неизвестна честота	Екстрапирамидни нарушения
Нарушения на очите	Чести	Зрителни нарушения (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Чести	Сърцебиене
	Нечести	Аритмия (включително брадикардия камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
	Много редки	Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Нечести	Хипотония
	Много редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея
	Нечести	Кашлица, ринити
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Абдоминална болка, гадене, диспепсия, променени чревни навици на обичайната перисталтика на червата (включително диария и запек),
	Нечести	Повръщане, сухота в устата
	Много редки	Панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Алопеция, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза,



		пруритус, обрив, екзантема, уртикария
	Много редки	Ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, оток на Quincke,
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Оток на глезена, мускулен спазъм
	Нечести	Артралгия, миалгия, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Нарушено уриниране, нощно уриниране, увеличена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Импотентност, гинекомастия
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Умора, астения
	Нечести	Гръдна болка, болка, неразположение
Изследвания	Нечести	Увеличено телесно тегло, намалено телесно тегло

*Най-често свързано с холестаза

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

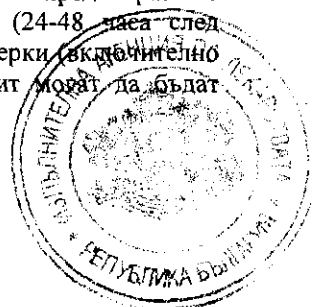
4.9. Предозиране

Опитът при хора с предумишлено предозиране е ограничен.

Симптоми

Наличните данни предполагат, че значителното предозиране би могло да доведе до тежка периферна вазодилатация и възможно до рефлексна тахикардия. Съобщавано е за изразена, вероятно продължителна системна хипотония до шок, включително с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.



Управление на риска

Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква активно поддържане на сърдечно-съдовите функции, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функции, повдигане на крайниците и поддържане на циркулаторния обем и диурезата.

При условие, че няма противопоказания, за възстановяване на тонуса на съдовете и кръвното налягане, може да е от полза приложението на вазоконстриктор. Интравенозен калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта на блокада на калциевите канали.

В някои случаи стомашна промивка може да бъде полезна. Приложението на активен въглен при здрави доброволци до два часа след прием на 10 mg амлодипин е намалило степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висок процент с плазмените протеини, диализата не е от голямо значение при предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: калциеви антагонисти, селективни калциевите антагонисти с предимно съдово действие, дихидропиридинови производни. АТС код: C08CA01

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевия йон) и потиска трансмембранното навлизане на калциеви йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

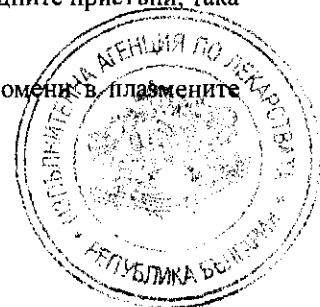
Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директен релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване по следните два начина:

- 1) Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и така редуцира общото периферно съпротивление (след натоварването), срещу което сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това отбременяване на сърцето намалява енергийната консумация и кислородните нужди на миокарда.
- 2) Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните така и в исхемичните области. Тази дилатация повишава доставката на кислород при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

При пациенти с хипертония еднократното дневно дозиране осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение, за интервал от 24-часа. Поради бавното начало на действие, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

Еднократното дневно приложение на амлодипин при пациенти със стенокардия повишава общото време на физическо натоварване, времето до началото на ангинозен пристъп и времето за депресия на ST-сегмента с 1 mm и намалява както честотата на стенокардните пристъпи, така и приема на таблетки нитроглицерин.

Амлодипин не води до никакви метаболитни нежелани реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за лечение на пациенти с астма, диабет и подагра.



Приложение при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС)

Ефективността на амлодипин за предотвратяване на клинични инциденти при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) е оценена в независимо, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с 1997 пациенти; Сравнение на Амлодипин спрямо Еналаприл за Ограничаване на Тромбозата (CAMELOT). От тези пациенти, 663 са били лекувани с амлодипин 5 - 10 mg, 673 са били лекувани с еналаприл 10 - 20 mg, и 655 са били на плацебо, в комбинация с обичайната терапия със статини, бета-блокери, диуретици и аспирин, в продължение на 2 години.

Основните резултати за ефикасност са представени в Таблица 1. Резултатите показват, че

Таблица 1. Честота на значимите клинични събития при CAMELOT					Амлодипин срещу плацебо
Честота на сърдечно-съдовите събития, брой (%)					P-стойност
Клинични събития	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Относителен риск (95% ДИ)	
Първична крайна точка					
Нежелани сърдечно-съдови събития	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Отделни компоненти					
Коронарна реваскуларизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Хоспитализация за стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нефатален МИ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсулт или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Сърдечно-съдова смърт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Хоспитализация за	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Преживян сърдечен арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Новопоявила се периферна съдова болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Съкращения: ЗСН, застойна сърдечна недостатъчност; ДИ, доверителен интервал; МИ, миокарден инфаркт; ТИА, транзиторни исхемични атаки.

лечението с амлодипин редуцира хоспитализациите по повод стенокардия и процедури за реваскуларизация при пациенти с ИБС.

Приложение при пациенти със сърдечна недостатъчност

Хемодинамични изследвания и контролирани клинични изпитвания с физическо натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II—IV по NYHA показват, че амлодипин не предизвиква клинично влошаване, оценено чрез толеранса към физическо натоварване, промяна на фракцията на изтласкване на лявата камера и клиничната симптоматика.

Плацебо-контролирано изпитване (PRAISE), в което са проучвани пациенти със сърдечна недостатъчност клас III — IV по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и ACE — инхибитори, е показало, че амлодипин не повишава риска за смъртност или комбинирана смъртност и заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

В последващо, дългосрочно, плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE-2) амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III — IV по NYHA без клинични



симптоми или обективни данни, предполагащи подлежаща исхемична болест на сърцето, на стабилна терапия с АСЕ – инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата или сърдечно-съдовата смъртност. При същата група пациенти, приложението на амлодипин е свързано с увеличена честота на случаите на белодробен оток, въпреки че няма значителна разлика в честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност в сравнение с групата на плацебо.

Клинично проучване за профилактично лечение на остър сърдечен пристъп (ALLHAT)

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, оценяващо заболяемостта и смъртността клинично проучване – Изпитване на антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) (ALLHAT), за сравняване на по-новите лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg дневно (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg дневно (АСЕ-инхибитор), като терапии от първа линия, спрямо лечение с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg дневно, при лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония, на възраст 55 години или по-възрастни, са били рандомизирани и проследени средно за 4,9 години. Пациентите са имали най-малко още един рисков фактор за ИБС, включително предходен миокарден инфаркт или инсулт (> 6 месеца преди включване в проучването) или документирана друга атеросклеротична коронарна съдова болест (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана с електрокардиограма или ехокардиографски (20,9%), тютюнопушене (21,9%).

Първичната крайна точка е съчетание от фатална ИБС или нефатален миокарден инфаркт. Няма значима разлика в първичната крайна точка между терапията с амлодипин и хлорталидон: RR 0,98 95% ДИ [0,90-1,07] p=0,65. Сред вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната сърдечно-съдова крайна точка) е значително по-висока в групата на амлодипина, в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% срещу 7,7%, RR 1,38, 95% ДИ [1,25-1,52] p<0,001). Все пак, няма значима разлика в общата смъртност между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: RR 0,96 95% ДИ [0,89-1,02] p=0,20.

Приложение при педиатрична популация (на възраст 6 години и повече)

При проучване, включващо 268 деца на възраст 6 -17 години предимно с вторична хипертония, сравняването на доза от 2,5 mg и 5 mg амлодипин с плацебо показва, че двете дози понижават систоличното кръвно налягане сигнификантно повече от плацебо. Разликата между двете дози не е статистически значима. Дългосрочните ефекти на амлодипин върху растежа, пубертета и общото развитие не са проучвани. Дългосрочната ефикасност на амлодипин при терапия в детска възраст за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност при възрастни също не е установена.

5.2. Фармакокинетични свойства

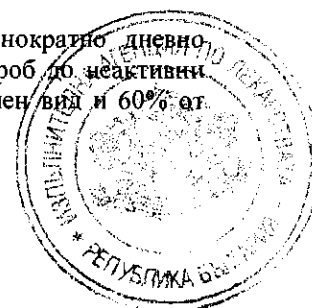
Абсорбция, разпределение, свързване с плазмените протеини

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се резорбира добре, като максималните плазмени концентрации се достигат между 6-12 ч след приложение. Абсолютната бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. Данните от in vitro проучвания показват, че приблизително 97.5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Абсорбцията на амлодипин не се влияе от приема на храна.

Биотрансформация/елиминиране

Крайният плазмен полуживот е около 35-50 часа и се достига при еднократно дневно приложение. Амлодипин се метаболизира в значителна степен от черния дроб до неактивни метаболити, като с урината се екскретират 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите.



Чернодробно нарушение

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно нарушение. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат понижен клирънс на амлодипин, водещ до по-дълъг полуживот и повишаване стойностите на AUC с приблизително 40-60%.

Старческа възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации е сходно при индивиди в старческа възраст и по-млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин е с тенденция към намаляване, която води до увеличаване на AUC и на елиминационния полуживот. Нарастването на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за съответната възрастова група.

Педиатрична популация

Популационно фармакокинетично проучване е проведено при 74 деца с хипертония на възраст 1 - 17 години (34 пациенти на възраст 6 - 12 години и 28 пациента на възраст 13 - 17 години), получаващи амлодипин в дози между 1,25mg и 20 mg, приемани еднократно дневно. При децата 6 - 12 години и при юношите 13 - 17 години типичният перорален клирънс (CL/F) е бил съответно 22,5 и 27,4 l/час при момчета и 16,4 и 21,3 l/час при момичета.

Наблюдаван е голяма вариабилност в експозицията между индивидите. Съобщаваните данни за деца под 6 години са ограничени.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност:

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на потомството при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки - 64 дни и женски - 14 дни преди оплождане) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максималната препоръчителна за хора доза от 10 mg/m², изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижени плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиевите клетки.

*Изчислена за пациенти с тегло 50 kg

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в диетата в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - близка до, а при плъхове - два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* Въз основа на тегло на пациента от 50 кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1. Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза,
Калциев хидроген фосфат дихидрат,
Натриев нишестен гликолат А,
Магнезиев стеарат.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °С в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Вид и съдържание на опаковката <и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране>

PVC/PVDC/Алуминиев блистер (бял) или PVC/алуминиев блистер (бял), информация за пациента, картонена кутия.

Съдържание на една опаковка: 10, 28, 30, 90, 98 и 100 таблетки.

Не всички размери опаковки се разпространяват на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Аген 5: 20080007/22.01.2008 г.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

22.01.2008/15.06.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

16.06.2022 г.

