

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амловаск 5 mg таблетки
Amlovask 5 mg tablets

Амловаск 10 mg таблетки
Amlovask 10 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20260179/50
Разрешение №	72028-9, 21-05-2026
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Амловаск 5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа амлодипинов безилат (amlodipine besilate), еквивалентен на 5 mg амлодипин.

Амловаск 10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа амлодипинов безилат (amlodipine besilate), еквивалентен на 10 mg амлодипин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Амловаск 5 mg таблетки

Бяла до почти бяла, кръгла таблетка (с диаметър приблизително 7,5 mm), с вдлъбнато релефно обозначение „TV“ от едната страна и вдлъбнато релефно обозначение „5“ и делителна черта от другата страна.

Амловаск 10 mg таблетки

Бяла до почти бяла, кръгла таблетка (с диаметър приблизително 9,5 mm), с вдлъбнато релефно обозначение „TV“ от едната страна и вдлъбнато релефно обозначение „10“ и делителна черта от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Хипертония;
- Хронична стабилна стенокардия;
- Вазоспастична стенокардия (ангина на Prinzmetal).



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

При хипертония и при стенокардия обичайната начална доза е 5 mg еднократно дневно, която може да се повиши до максимална доза от 10 mg в зависимост от индивидуалния отговор на пациента.

При пациенти с хипертония Амловаск е използван в комбинация с тиазиден диуретик, алфа-блокатор, бета-блокатор или инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим. При пациенти със стенокардия, Амловаск може да се използва като монотерапия или в комбинация с други антистенокардни продукти при пациентите със стенокардия, която е рефрактерна към нитрати и/или към адекватни дози бета-блокери.

Не се изисква корекция на дозата на Амловаск, когато се прилага едновременно с тиазидни диуретици, бета-блокери или инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим.

Специални популации

Старческа възраст

Амловаск, използван в сходни дози при пациенти в старческа възраст или при по-млади пациенти се понася еднакво добре. При пациенти в старческа възраст се препоръчват обичайните схеми на дозиране, но повишаването на дозата трябва да се извършва внимателно (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане дозовият режим не е уточнен, поради което дозата се определя внимателно, като лечението започва с възможно най-ниската доза (вж. точки 4.4 и 5.2). Фармакокинетиката на амлодипин не е изследвана при пациенти с тежки чернодробни нарушения. Лечението с амлодипин при такива пациенти, трябва да започва с възможно най-ниската доза и да се титрира бавно.

Пациенти с бъбречно увреждане

Промяната в плазмените концентрации на амлодипин не корелира със степента на бъбречно увреждане и затова при тези пациенти се препоръчва прилагане на обичайната дозировка. Амлодипин не се отстранява при диализа.

Педиатрична популация

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

Препоръчителната антихипертензивна перорална начална доза при педиатрични пациенти на възраст 6-17 години е 2,5 mg еднократно дневно, която се титрира впоследствие до 5 mg еднократно дневно, ако след 4 седмици не се достигне необходимият терапевтичен антихипертензивен ефект. Дози над 5 mg дневно не са проучвани при педиатрични пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2).

Деца 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 към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- тежка хипотония;
- шок (в това число и кардиогенен шок);
- обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза);
- хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на приложението на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. В продължително, плацебо контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, (NYHA клас III и IV) съобщените инциденти с белодробен оток са повече в групата третирана с амлодипин, в сравнение с плацебо групата (вж. точка 5.1).

Блокерите на калциевите канали, вкл. амлодипин, трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртността.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

При пациенти с нарушена чернодробна функция, полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи. Дозовият режим не е уточнен. Следователно, при тези пациенти, лечението с амлодипин трябва да започва с възможно най-ниски дози, а началото на терапията, както и повишаването на дозата да се извършват с повишено внимание. При пациенти с тежки чернодробни нарушения се изисква бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст повишаването на дозата трябва да се извършва внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти с бъбречна недостатъчност

При такива пациенти, амлодипин може да се прилага в обичайните дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не корелират със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

CYP3A4 инхибитори

Едновременното приложение на амлодипин с мощни или умерени CYP3A4 инхибитори, като кларитромицин, еритромицин, азолови антимиотици; макролиди, като еритромицин или кларитромицин, може да увеличи концентрациите на амлодипин.



или дилтиазем) може да доведе до значително повишаване на експозицията на амлодипин, което да повиши риска от хипотония. Клинично тези фармакокинетични вариации могат да бъдат по-изразени при пациенти в старческа възраст. Възможно е да се наложи клинично мониториране и адаптиране на дозата.

СYP3A4 индуктори

При едновременно приложение с известни индуктори на СYP3A4 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 едновременното приложение, особено със силни СYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Не се препоръчва прилагане на амлодипин едновременно с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като бионаличността му при някои пациенти може да се повиши, което да доведе до по-значително намаляване на артериалното налягане.

Дантролен (инфузия)

При животни са наблюдавани летални камерни фибрилации и кардиоваскуларен колапс, свързани с хиперкалиемия вследствие на едновременно приложение на верапамил с дантролен интравенозно. Поради риск от хиперкалиемия се препоръчва едновременното прилагане с блокери на калциевите канали, като амлодипин, да се избягва при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и по време на лечението на малигнена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Антихипертензивният ефект на амлодипин се наслаждава към антихипертензивни ефектите на други лекарствени продукти с такива свойства.

Такролимус

При едновременно приложение с амлодипин, съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта, но фармакокинетичният механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне проява на токсичност от страна на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, изисква контрол на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, ако е необходимо.

Инхибитори на протеин, таргетен за рапамицин (mTOR инхибитори)

Инхибиторите на mTOR като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на СYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на СYP3A. При едновременната употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да повиши експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци, или при други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, където се наблюдават променливи повишения (средно с от 0% до 40%) на най-ниските концентрации на циклоспорин. Трябва да се обмисли мониториране на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с амлодипин, а при необходимост дозата на циклоспорин трябва да се понижи.

Симвастатин

Едновременното многократно приложение на амлодипин в дози от 10 mg с 80 mg симвастатин води до 77% повишаване на експозицията на симвастатин, в сравнение със симвастатин, даван отделно.



като монотерапия. При пациентите на терапия с амлодипин е необходимо дозата на симвастатин да се ограничи до 20 mg дневно.

В клинични проучвания за взаимодействие, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на амлодипин при бременни жени не е установена.

В проучвания върху животни, след прилагане на високи дози, е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Употреба по време на бременност се препоръчва само когато не съществува по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване е с по-висок 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. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с амлодипин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са наблюдавани обратими биохимични промени в главичките на сперматозоидите. Клиничните данни за потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета са недостатъчни. В едно проучване върху 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 повлияе в минимална или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Възможно е да бъде намалена способността за реагиране, ако пациенти, приемащи амлодипин, получат 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

По време на лечението най-често са съобщавани следните нежелани лекарствени реакции: сомнолентност, световъртеж, главоболие, палпитации, зачервяване, болка в областта на корема, гадене, отоци на глезените, едем и умора.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежеланите лекарствени реакции са наблюдавани и докладвани по време на лечение с амлодипин със следните честоти: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени по отношение на тяхната сериозност.



Системо-органна класификация	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Много редки	Алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хипергликемия
Психични нарушения	Нечести	Депресия, промени в настроението (вкл. тревожност), инсомния
	Редки	Обърканост
Нарушения на нервната система	Чести	Сомнолентност, замаяност, главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия
	Много редки	Хипертония, периферна невропатия
	С неизвестна честота	Екстрапирамидни нарушения
Нарушения на очите	Чести	Зрителни нарушения (вкл. диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации
	Нечести	Аритмия (вкл. 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, ринит
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Болка в областта на корема, гадене, диспепсия, променена чревна перисталтика (вкл. диария и констипация)
	Нечести	Повръщане, сухота в устата
	Много редки	Панкреатит, гастрит, гингивална хиперплазия
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Хепатит, жълтеница, повишаване на чернодробните ензими*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, пруритус, обрив, екзантема, уртикария
	Много редки	Ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, едем на Quincke, фоточувствителност
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некротизация (ТЕН)



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Оток на глезените, мускулни крампи
	Нечести	Артралгия, миалгия, болки в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Нарушено уриниране, нощно уриниране, често уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Импотентност, гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Умора, астения
	Нечести	Болка в областта на гърдите, болка, неразположение
Изследвания	Нечести	Покачване или намаляване на тегло

*обикновено вследствие на 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.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Опитът с преднамерено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми

Наличните данни предполагат, че значителното предозиране може да предизвика тежка периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. Има съобщения за изразена и продължителна системна хипотония и шок 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.

Лечение

Клинично значимата хипотония, предизвикана от предозиране с амлодипин, изисква активна поддържаща кардиоваскуларна терапия, често мониториране на сърдечната и респираторна дейност, поставяне в легнало положение с високо повдигане на краката и наблюдение на циркулационния обем и количеството отделена урина.

Може да се приложи и вазоконстриктор за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, ако няма контраиндикации за неговото приложение. Интравенозно приложение на калциев глюконат може да спомогне за отстраняване на ефектите на блокиране на калциевите канали.

В някои случаи може да се направи стомашна промивка. При здрави доброволци изпитването на активен въглен до 2 часа след приложение на 10 mg амлодипин понижава скоростта на абсорбция на амлодипин.



Тъй като амлодипин се свързва с протеините във висока степен, диализата е неефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: калциеви антагонисти, селективни блокери на калциевите канали с предимно съдов ефект, дихидропиридинови производни, АТС код: C08CA01

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциеви йони от дихидропиридиновата група (бавен блокатор на калциевите канали или калциев антагонист) и потиска трансмембранното навлизане на калциеви йони в гладко мускулните клетки на сърцето и съдовете.

Механизмът на антихипертензивно действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм по който той оказва своя антиангинозен ефект не е напълно изяснен, но амлодипин вероятно намалява общото исхемично натоварване чрез следните два механизма:

- 1) Амлодипин дилатира периферните артериоли и така редуцира общото периферно съпротивление (следнатоварването) на сърцето. Поради това, че сърдечната честота остава стабилна, това облекчаване в работата на сърцето редуцира енергийната консумация от миокарда и неговите кислородни нужди.
- 2) Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва също така дилатация на големите коронарни артерии и на коронарните артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните зони. Тази дилатация повишава кислородните доставки в миокарда при пациенти с коронарен артериоспазм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

При пациенти с хипертония, режим с еднократно дневно дозиране води до клинично сигнификантно намаляване на артериалното налягане, както в легнало, така и в изправено положение, в продължение на интервал от 24 часа. Поради бавното начало на действие след прием на амлодипин не се наблюдава остра хипотония.

При пациенти със стенокардия, режим с еднократно дневно дозиране повишава общото време на физическо натоварване, времето да поява на ангинозен пристъп и времето за депресия на ST - сегмента с 1 mm. Амлодипин намалява както честотата на ангинозните пристъпи, така и нуждата от приложение на таблетки нитроглицерин.

Амлодипин не води до нежелани метаболитни ефекти или промяна в стойностите на плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

Употреба при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС)

Ефикасността на амлодипин да предотвратява клинични събития при пациенти с ИБС е оценена в независимо, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо 1 997 пациенти: Сравняване на амлодипин спрямо еналаприл за ограничаване на появата на тромбоза (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). В допълнение към стандартната терапия със статини, бета-блокери, диуретици и ацетилсалицилова киселина в продължение на 2 години 663 от пациентите са лекувани с амлодипин, 673 са лекувани с 10-20 mg еналаприл и 655 с плацебо. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 1. Резултатите показват, че при пациенти с ИБС след лечение с амлодипин броят на хоспитализациите по повод стенокардия и на процедурите за реваскуларизация е намален.

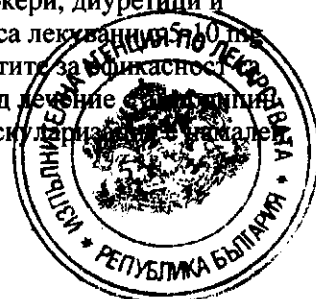


Таблица 1. Честота на значими клинични резултати от CAMELOT

Исход	Честота на кардиоваскуларни събития, брой (%)			Амлодипин спрямо плацебо	
	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Степен на риск (95% CI)	P стойност
Първични критерии					
Нежелани кардиоваскуларни събития	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Индивидуални компоненти					
Коронарна реваскуларизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Хоспитализация по повод стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нефатален инфаркт на миокарда	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсулт или преходен исхемичен пристъп	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Сърдечносъдова смърт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Хоспитализация за застойна сърдечна недостатъчност	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Реанимиран сърдечен арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Начална периферна съдова болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Приложение при пациенти със сърдечна недостатъчност

Хемодинамичните изследвания и опитът от контролирани клинични изпитвания при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV NYHA показват, че амлодипин не води до клинично влошаване, установено чрез работен толеранс, фракция на левокамерно изтласкване и проследяване на клиничните симптоми.

Плацебо контролираното клинично проучване (PRAISE), целящо оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV NYHA, приемащи дигоксин, диуретици и ACE инхибитори е показало, че амлодипин не води до повишен риск от смъртност или от съчетание на смъртност и заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Последващо, продължително, плацебо контролирано проучване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV NYHA без клинични симптоми или обективни данни, предполагащи непряко изхемично заболяване, провеждащи терапия с ACE инхибитори, дигиталисови гликозиди и диуретици, не е установило повлияване на общата сърдечно-съдова смъртност. В същата тази популация амлодипин е асоцииран с повишена честота на белодробен едем, въпреки че не е установено значимо различие в честотата на случаите на влошаване на сърдечната недостатъчност в сравнение с плацебо.

Лечение и превенция на сърдечни пристъпи (ALLHAT)

В рандомизирано, двойно-сляпо клинично проучване, оценяващо заболяемостта и смъртността, Изпитване на антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) сравнява влиянието на терапията на по-новите лекарствени средства: амлодипин 2,5-10 mg дневно (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg дневно (ACE-инхибитор).



линия на терапия с тази на тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg дневно върху заболяемостта и смъртността при пациенти с лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония, на възраст 55 или повече години са рандомизирани и проследявани средно 4,9 години. Пациентите имат най-малко по един допълнителен рисков фактор за коронарно сърдечно заболяване, като: преживян инфаркт на миокарда или инсулт (> 6 месеца преди включване) и други атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия (диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиография (20,9%)), тютюнопушене (21,9%).

Първичната крайна точка е съставна от фатална исхемична болест на сърцето или нефатален миокарден инфаркт. Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на първичния критерий между амлодипин и хлорталидон базираната терапия: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p = 0,65$. Сред вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (един от компонентите на съставната сърдечно-съдова крайна точка) е статистически значимо по-висока в амлодипин групата в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% срещу 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p < 0,001$). Въпреки това, не се наблюдава статистически значима разлика в общата смъртност между амлодипин и хлорталидон базираната терапия: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p = 0,20$.

Приложение при деца (на 6-годишна възраст и по-големи)

В едно проучване, включващо 268 деца на възраст 6-17 години предимно с вторична хипертония, при сравняване на амлодипин, приложен в дози от 2,5 mg и 5,0 mg, спрямо плацебо, е установено, че и двете дози намаляват сигнификантно систоличното артериално налягане, спрямо плацебо. Разликата между двете дози е била статистически незначима.

Не са изследвани дългосрочните ефекти на амлодипин по отношение на растежа, съзряването и общото развитие на децата и юношите. Дългосрочната ефикасност на терапията с амлодипин в детството за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност в зряла възраст също не е установена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция/разпределение/свързване с плазмените протеини

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с максимални плазмени концентрации между 6 и 12 часа след приема. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%. Обемът на разпределение е около 21 l/kg. При *in vitro* изследвания е определено, че около 97,5% от циркулиращия амлодипин се свързват с плазмените протеини.

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Биотрансформация/елиминиране

Терминалният плазмен полуживот на елиминиране е около 35-50 часа и е в съответствие с еднократно дневно дозиране. Амлодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от изходното вещество и 60% от метаболитите се екскретират чрез урината.

Чернодробно увреждане

Клиничните данни от прилагането на амлодипин при пациенти с чернодробни нарушения са много ограничени. При пациенти с увредена чернодробна функция клирънсът на амлодипин е значително намален, което води до удължен полуживот и повишени стойности на AUC с приблизително 10-60%.



Популация в старческа възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е сходно при по-млади пациенти и при пациенти в старческа възраст. Амлодипиновият клирънс има тенденция към понижаване, което води до повишаване на AUC и на елиминационния полуживот при хора в старческа възраст. Нарастването на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за съответната възрастова група.

Педиатрична популация

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония, на възраст от 1 до 17 години (34 пациенти на възраст 6-12 години и 28 пациенти на възраст 13-17 години), получаващи амлодипин между 1,25 и 20 mg, прилаган еднократно или двукратно дневно. При деца на 6-12 години и при юноши на 13-17 години, типичният перорален клирънс (CL/F) е бил съответно 22,5 и 27,4 l/hr при мъжки пол и 16,4 и 21,3 l/hr при женски пол. Установена е голяма интериндивидуална вариабилност в експозицията. Данните при деца на възраст под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност

При репродуктивни проучвания върху плъхове и мишки с приложение на дози, 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна при хора, изчислена на база mg/kg, се наблюдават закъсняване на датата на раждане, удължаване на родилния процес и понижена неонатална преживяемост.

Нарушения на фертилитета

Не се наблюдава ефект върху фертилитета на плъхове, лекувани с амлодипин (животните от мъжки пол са лекувани 64 дни, а от женски пол - 14 дни преди чифтосването) в дневни дози до 10 mg/kg (8 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на база mg/m² при тегло на пациента 50 kg). В друго проучване върху плъхове, при което животните от мъжки пол са лекувани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни в дози, сравними с дозите, прилагани при хора, изчислени на база mg/kg, се наблюдават понижени стойности на фоликулостимулиращия хормон и тестостерона, както и понижаване на спермалната плътност и на броя на зрелите сперматиди и Сертолиевы клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

При плъхове и мишки, третирани с амлодипин в храната в продължение на 2 години, с концентрации, изчислени да предоставят дневни дози от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg, няма данни за канцерогенност. Най-високите дози, които са прилагани (за мишки близки до, а за плъхове двукратно* над максималните препоръчвани клинични дози от 10 mg на база mg/m²) са близки до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват ефекти на генно или хромозомно ниво.

* На база 50 kg тегло на пациент

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Калциев хидроген фосфат
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат тип А
Магнезиев стеарат



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерни опаковки (PVC/PVdC/Alu) с по 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 или 120 таблетки.
HDPE бутилка с PP капачка, защитена от деца, съдържаща 100, 120, 200 или 250 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Амловаск 5 mg таблетки - рег. №
Амловаск 10 mg таблетки - рег. №

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

