

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20070036/35-
Разрешение № В61/ММ/МР-5 9509-12
07-07-2022

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Амловаск 5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 6,95 mg амлодипинов безилат (amlodipine besilate), еквивалентни на 5 mg амлодипин.

Амловаск 10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 13,90 mg амлодипинов безилат (amlodipine besilate), еквивалентни на 10 mg амлодипин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Амловаск 5 mg таблетки

Бели, кръгли, плоски таблетки, с диаметър 8 mm, с черта от едната страна и маркировка АВ 5 от другата.

Амловаск 10 mg таблетки

Бели, кръгли, плоски таблетки, с диаметър 10 mm, с черта от едната страна и маркировка АВ 10 от другата.

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

Обичайната начална доза, както при хипертония, така и при стенокардия е 5 mg Амловаск еднократно дневно. Дозата може да се повиши до максимално 10 mg еднократно дневно в зависимост от индивидуалния отговор на пациента.

При пациенти с хипертония амлодипин трябва да се използва в комбинация с тиазидни диуретици, алфа-блокери, бета-блокери или инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. При пациенти със стенокардия, рефрактерна към нитрати и/или към адекватни дози бета-блокери амлодипин може да се използва като монотерапия или в комбинация с други антистенокардни продукти.

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

Специални популации

Старческа възраст

При тази група пациенти се използва в обичайните дози за възрастни и лечението се понася еднакво добре. Въпреки прилагането на обичайни дози при пациенти в старческа възраст повишаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

Промяната в плазмените концентрации на амлодипин не корелира със степента на бъбречно увреждане, поради което при тези пациенти амлодипин може да се използва в обичайните дози. Амлодипин не се отстранява при диализа.

Педиатрична популация

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

Препоръчителната перорална начална доза при деца с хипертония на възраст от 6 до 17 години е 2,5 mg еднократно дневно. В случай, че не се достигне необходимият терапевтичен ефект в продължение на 4 седмици, дозата се повишава до 5 mg еднократно дневно. 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

Перорално приложение

4.3 Противопоказания

Амлодипин е противопоказан при пациенти със:



- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към дихидропиридинови производни;
- тежка хипотония;
- шок (в това число и кардиогенен шок);
- обструкция на изходния кръвоток 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 от приложение 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 употребяват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да повишат риска от бъдещи кардиоваскуларни събития и смъртност.

Употреба при пациенти с нарушена чернодробна функция

При пациенти с нарушена чернодробна функция полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи. Дозировъчният режим не е уточнен. При тези пациенти лечението с амлодипин трябва да започва с най-ниските възможни дози; началото на терапията и повишаването на дозата се извършва с повишено внимание. При пациенти с тежки чернодробни нарушения се изисква бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.

Употреба при пациенти в старческа възраст

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

Употреба при бъбречна недостатъчност

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

Помощни вещества

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

Влияние на други лекарствени продукти върху амлодипин

CYP3A4 инхибитори. При едновременно приложение на амлодипин с мощни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори; азолни антимикотици; макролиди, като еритромицин или кларитромицин; верапамил или дилтиазем) може да доведе до статистически значимо повишаване на амлодипин експозицията, 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 корекция на дозата.



Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.

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 прилагане на амлодипин едновременно с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като бионаличността му при някои пациенти може да се повиши, което води до повишен ефект и по-ниски стойности на артериалното налягане.

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

Влияние на амлодипин върху други лекарствени продукти

Амлодипин усилва ефектите на другите антихипертензивни продукти.

Инхибитори на протеин, таргетен за рапамицин (mTOR инхибитори)

Инхибиторите на mTOR като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременната употреба на mTOR инхибитори амлодипин може да повиши експозицията на mTOR инхибиторите.

Такролимус

При едновременно приложение с амлодипин съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта. 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.

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания на 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 дозата на циклоспорин трябва да се намали според необходимостта.

Симвастатин

Едновременното приложение на амлодипин в многократни дози от 10 mg с 80 mg симвастатин води до 77% повишаване на експозицията на симвастатин в сравнение със симвастатин монотерапия. При пациентите на терапия с амлодипин е необходимо дозата на симвастатин да се ограничи до 20 mg.

В клинични проучвания 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. Необходимо е да се вземе решение дали да се продължи/прекрати кърменето или да се продължи/прекрати терапията с амлодипин, като се отчете 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

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

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежеланите лекарствени реакции са наблюдавани и докладвани при приложението на амлодипин, класифицирани по честотата. Според честота те са разделени на: 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 в низходящ ред 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	Инсомния, промени в настроението (вкл. тревожност), депресия
	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, чревни нарушения (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, кожна дисколорация, хиперхидроза, пруритус, обрив, екзантем, уртикария
	Много редки	Ангиноедем, еритема мултиформе, ексофолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, едем на Quincke, фоточувствителност
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза (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	Микционни смущения, 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 телло

*обикновено вследствие на холестаза

В изключителни случаи се съобщава за екстрапирамиден синдром.

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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Опитът с преднамерено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми:

Наличните данни предполагат, че значително предозиране може да предизвика експесивна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. Има съобщения за изразена и пролонгирана 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 използването 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 блокер 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 тежестта и честотата на исхемичните пристъпи чрез следните два механизма:

1. Амлодипин дилатира периферните артериоли и така редуцира общата периферна резистентност (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 исхемичните, така и в неисхемичните 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 прага на поява на болка, разрежда ангинозните пристъпи и намалява честотата на установяване на 1-mm ST промени. Амлодипин намалява както честотата на ангинозните пристъпи, така и нуждата от приложение на глицерил тринитрати.

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 пациента с ИБС е оценена в независимо, мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо 1997 пациента: 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 5-10 mg 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 непроявено исхемично 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) се сравнява влиянието на терапията на по-новите лекарствени средства: амлодипин (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/дневно (ACE-инхибитор), като първа



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%).

Първичният критерий включва фатално коронарно сърдечно заболяване или нефатален миокарден инфаркт. Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на първичния критерий между амлодипин и хлорталидон терапията: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p = 0,65$. Сред вторичните критерии, инцидентите на сърдечна недостатъчност (един от компонентите на сърдечно-съдовите критерии) са статистически значимо по-високи 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 във всички причини за смъртност между амлодипин и хлорталидон терапията: 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 с преобладаваща 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 час след приема. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%. Абсорбцията на амлодипин не се влияе от приема на храна. Обемът на разпределение е около 21 l/kg. pKa на амлодипин е 8,6. 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.

Употреба при пациенти с 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 понижен, което води до удължен полуживот и повишени стойности на AUC с приблизително 40-60%.



Употреба при пациенти в старческа възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е сходно при 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 напреднала възраст. Нарастването на AUC и на елиминационният 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 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 подрастващи 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 препоръчвана при хора, изчислена на база mg/kg се наблюдават удължаване и затрудняване 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 препоръчвана 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, лекувани с амлодипин на диета в продължение на 2 години с дневни дози от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg няма данни за канцерогенност. Най-високите дози, които са прилагани (за мишки и за плъхове са двукратно над максималните препоръчвани клинични дози от 10 mg на mg/m²) и са близки до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 таблетки в блистер от PVC/PVDC/алуминиево фолио. По 3 блистера в кутия.

По 14 таблетки в блистер от PVC/PVDC/алуминиево фолио. По 2 блистера в кутия.

По 28 и по 30 броя таблетки в банка от полиетилен. По 1 банка в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД

ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София

България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Амловаск 5 mg таблетки - рег. № 20070036

Амловаск 10 mg таблетки - рег. № 20070035

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

Дата на първо разрешаване: 12.04.2007 г.

Дата на последно подновяване: 04.07.2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

