

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тенокс 5 mg таблетки
Тенокс 10 mg таблетки

Tenox 5 mg tablets
Tenox 10 mg tablets

РЕПУБЛИКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Точка характеристика на продукта - Приложение 1
Кли Рес. № 20060499/95
Регистрацион № BG/HK/Hp-59594-J
18-07-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg или 10 mg амлодипин (*amlodipine*) като 6,42 mg или 12,84 mg амлодипинов малеат (*amlodipine maleate*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Таблетките от двете дозови единици са бели, кръгли, леко двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна.
Таблетката може да се дели на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония.
Хронична стабилна ангина пекторис.
Вазоспастична (Prinzmetal) ангина пекторис.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

При възрастни

При хипертония и стенокардия обичайната начална доза е 5 mg Тенокс веднъж дневно, която може да бъде увеличена до максимална доза от 10 mg, в зависимост от индивидуалния отговор на пациента.

При пациенти с хипертония, Тенокс е бил използван в комбинация с тиазидни диуретици, алфа-блокери, бета-блокери или инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Тенокс може да се използва като монотерапия или в комбинация с други антиангинозни лекарствени продукти при пациенти с ангина, рефрактерна на нитрати и / или адекватни дози бета-блокери.

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

Специални популации

Старческа възраст

Тенокс, използван в сходни дози при пациенти в старческа възраст или по-млади пациенти се понася еднакво добре. При пациенти в старческа възраст се препоръчват стандартните дози при дозиране, но повишаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание (вж.



точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Няма специални препоръки за дозиране при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане; следователно изборът на дозата трябва да става внимателно, като той трябва да започне от най-ниския диапазона на дозиране (вж. точки 4.4 и 5.2). Фармакокинетиката на амлодипин не е проучена при тежко чернодробно увреждане. Амлодипин трябва да се назначава от най-ниската доза и да се титрира бавно при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са обвързани със степента на бъбречно увреждане, затова се препоръчва стандартна доза. Амлодипин не се диализира.

Педиатрична популация

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

Препоръчителната антихипертензивна перорална доза при деца на възраст от 6-17 години е 2,5 mg веднъж дневно като началната доза се повишава до дозата от 5 mg веднъж дневно, ако прицелното кръвно налягане не се постигне след 4 седмици. Дози по-големи от 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 с:

- Тежка хипотония,
- Шок (включително кардиогенен шок),
- Свръхчувствителност към активното вещество, към производни на дихидропиридините, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1,
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда,
- Обструкция на оттичането на кръвта от лявата камера (напр. висока степен на аортна стеноза).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват внимателно. По време на едно продължително, плацебо контролирано клинично изпитване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA степен III и IV), се съобщава за по-висока честота на белодробен оток в групата, лекувана с амлодипин, в сравнение с групата с плацебо (вж. точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да увеличат риска от бъдещи сърдечно-съдови инциденти и смърт.

Чернодробно увреждане

Полуживотът на амлодипин е удължен и AUC стойностите са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране в този случай. Приемът на амлодипин трябва да започне от долния край на дозовия обхват и се изисква повишено внимание, както при първоначалното лечение така и при повишаване на дозата.



Бавно титриране на дозата и внимателно наблюдение може да се наложи при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

Амлодипин може да се използва при такива пациенти в стандартни дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира.

Натрий:

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на другите лекарствени продукти върху амлодипин

Инхибитори на CYP3A4: Едновременната употреба на амлодипин с мощни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимиотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значително увеличение на експозицията на амлодипин, имащо за резултат повишен риск от хипертония. Клиничните прояви на тези фармакокинетични промени могат да бъдат по-изразени при пациенти в старческа възраст. Може да се наложи клинично наблюдение и коригиране на дозата.

Индуктори на CYP3A4: 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).

Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се увеличи, което да доведе до засилване на ефекта за понижаване на кръвното налягане.

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани смъртоносно камерно мъждене и сърдечно-съдов колапс във връзка с хиперкалиемия при приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от развитие на хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение на калциеви антагонисти, като амлодипин при пациенти, предразположени към злокачествена хипертермия и при предприемане на мерки срещу злокачествената хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху другите лекарствени продукти

Ефектите на амлодипин върху понижаване на кръвното налягане засилват ефекта на другите лекарствени продукти с антихипертензивно действие.

Такролимус: Съществува риск от повишаване на кръвните нива на такролимус, когато се прилага едновременно с амлодипин, но фармакокинетичния механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичност на такролимус, приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, изисква контрол на кръвните нива на такролимус и корекция на дозата на такролимус, когато е необходимо.



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

Прицелни за rapамицин (mTOR) инхибитори: mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременната употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин: Няма проучвания за лекарствени взаимодействия, проведени с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, където се наблюдават променливи повишения (средно с 0% до 40%) на най-ниските концентрации на циклоспорин. Трябва да се обмисли за мониторинг 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 многократни дози 10 mg на амлодипин с 80 mg симвастатин води до 77% увеличение на експозицията към симвастатин в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин. Дозата на симвастатин при пациенти с амлодипин трябва да се ограничи до 20 mg дневно.

По време на клиничните изпитвания за оценка на взаимодействията амлодипин не е повлиял фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на амлодипин по време на бременността при човека не е установена.

При изследванията върху животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

Използване по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване носи по-голям риск за майката и плода.

Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата за майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3-7%, максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Решението дали да се продължи / преустанови кърменето или да се продължи / спре лечението с амлодипин трябва да се вземе след като внимателно се прецени ползата от кърменето за детето и полза от лечението с амлодипин за майката.

Фертилитет

Обратими биохимични промени в областта на главичката на сперматозоидите са били докладвани при някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно изследване върху плъхове са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Амлодипин може да има незначително или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациенти, приемащи амлодипин, страдат от световъртеж, 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

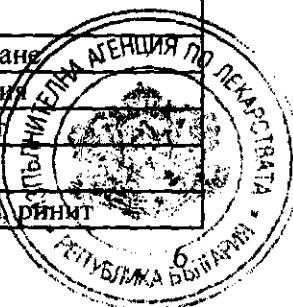
Най-често докладваните нежелани реакции по време на лечението са сънливост, виене на свят, главоболие, сърцебиене, зачервяване, болки в корема, гадене, подуване на глезените, отоци и умора.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са били наблюдавани и докладвани 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 $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$), много редки ($\leq 1/10\,000$).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани 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	Безсъние, промени в настроението, включително тревожност), депресия
	Редки	Объркване
Нарушения на нервната система	Чести	Сънливост, виене на свят, главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Тремор, промяна във вкуса, синкоп, хипоестезия, парестезия
	Много редки	Хипертония, периферна невропатия
	С неизвестна честота	Екстрапирамидни нарушения
Нарушения на очите	Чести	Нарушение на зрението (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Шум в ушите
Сърдечни нарушения	Чести	Сърцебиене
	Нечести	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
	Много редки	Инфаркт на миокарда,
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Нечести	Хипотония
	Много редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения	Чести	Диспнея
	Нечести	Кашлица, ринит



Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, гадене, диспепсия, променени в мотилитета на червата (включително диария и запек)
	Нечести	Повръщане, сухота в устата
	Много редки	Панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Хепатит, жълтеница, повишаване на чернодробните ензими
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Алоpecia, пурпура, обезцветяване на кожата, хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзантема, уртикария
	Много редки	Ангиедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, оток на Квинке, фоточувствителност
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Подуване на глезените, мускулни крампи,
	Нечести	Артралгия, миалгия, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Нарушения в уринирането, никтурия, повишена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Импотентност, гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението	Много чести	Оток
	Чести	Умора, астения,
	Нечести	Болка в гърдите, болка, неразположение
Изследвания	Нечести	Увеличаване на теглото, намаляване на теглото

* най-вече в съответствие с холестаза

Има докладвани случаи, като изключение, на екстрапирамидни 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.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Опитът с умишлено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми

Наличните данни показват, че значителното предозиране може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и възможна рефлексна тахикардия. Има съобщения за изразена и вероятно продължителна системна хипотония достигаща до 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.

Поведение

Клинично значимата хипотензия, дължаща се на предозиране на амлодипин, налага активно поддържане на сърдечно-съдовата дейност, включващо често мониториране на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и обръщане на внимание на циркулаторния обем и отделянето на урината.

Прилагането на вазоконстриктор може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, ако няма противопоказание за употребата му.

Интравенозното приложение на калциев глюконат може да бъде полезно за обръщане на ефектите на блокиране на калциевите канали.

Стомашната промивка може да помогне в някои случаи. При здрави доброволци е доказано, че употребата на активен въглен до 2 часа след приложението на амлодипин 10 mg е довела до намаляване на степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с протеините, малко е вероятно диализата да бъде от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: блокери на калциевите канали; селективни блокери на калциевите канали с предимно съдови ефекти. АТС код: C08CA01

Механизъм на действие

Амлодипин е йонен калциев инхибитор от групата на дихидропиридините (блокери на бавните канали или антагонисти на калциевия йон) който потиска трансмембранното навлизане на калциев йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Фармакодинамични ефекти

Механизмът на антихипертензивно действие се дължи на директния релаксиращ ефект на амлодипин върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, чрез който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване



по следните два механизма:

1. Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и по този начин намалява общото периферно съпротивление (след натоварването), срещу която сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това обременяване на сърцето намалява енергийната консумация и нуждите от кислород 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 увеличава притока на кислород към миокарда при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

При пациенти с хипертензия дозирането веднъж дневно осигурява клинично значимо намаление на артериалното налягане (в легнало и изправено положение) в продължение на 24 часа. Поради бавното начало на действие острата хипотония не се среща при неговото приложение.

При пациенти със стенокардия приложението на амлодипин веднъж дневно увеличава времето на физическо натоварване, времето до провокиране на ангиозния пристъп и времето за депресия на ST сегмента с 1 mm и намалява както честотата на пристъпите на стенокардия така и приема на таблетки глицерил тринитрат.

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

Клинична ефикасност и безопасност

Употреба при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС)

Ефективността на амлодипин при предотвратяване на клинични прояви при пациенти с коронарна болест на сърцето (ИБС) е оценена в независимо, мулти-центрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 1997 пациенти. Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). От тези пациенти, 663 са били лекувани с амлодипин 5-10 mg, 673 пациенти са били лекувани с еналаприл 10-20 mg и 655 пациенти са лекувани с плацебо, в допълнение към стандартната терапия на статини, бета-блокери, диуретици и аспирин, в продължение на 2 години. Ключовите резултати за ефикасност са представени в таблица 1. Резултатите показват, че лечението с амлодипин е свързано с по-малко хоспитализации поради стенокардия и процедури за реваскуларизация при пациенти с ИБС.

Таблица 1. Честота на значимите клинични събития при CAMELOT

Резултати	Сърдечно-съдови събития, No. (%)			Амлодипин с/у Плацебо	
	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Съотношение на риска (95% CI)	P нива
<u>Пълвична крайна точка</u>					
Нежелани сърдечно-съдови събития	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	.003
Отделните компоненти					
Коронална реваскуларизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	
Хоспитализация поради стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	
Нефатален МИ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	
Инсулт или ПИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,31)	
Сърдечносъдова смърт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,57)	



Хоспитализация поради ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	.46
Повторен сърдечен арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	.04
Новопоявило се периферно съдово заболяване	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	.24

Съкращения: ЗСН застойна сърдечна недостатъчност; CI- доверителен интервал; МИ- инфаркт на миокарда; ПИА преходна исхемична атака.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Хемодинамичните проучвания и контролираните клинични изпитвания с натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA са показали, че амлодипин не води до клинично влошаване, измерено чрез поносимостта на натоварване, левокамерната фракция на изтласкване и клиничната симптоматика.

Едно плацебо-контролирано клинично изпитване (PRAISE), предназначено да оценява пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, е показало, че приложението на амлодипин не води до повишен риск от смъртност или комбинирани смъртност и заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

При проследяването на пациентите при продължително, плацебо контролирано проучване (PRAISE 2) на амлодипин при пациенти с NYHA III и IV сърдечна недостатъчност без клинични симптоми или обективни находки, предполагаща се, че е на основата на исхемична болест и приемащи стабилни дози ACE-инхибитори, дигиталис и диуретици амлодипин няма ефект върху. При същата популация амлодипин е бил свързан с повишаване на съобщенията за белодробен оток.

Проучване за лечение за предотвратяване на остър сърдечен пристъп (ALLHAT)

Рандомизирано, двойно-сляпо проучване за заболяемост и смъртност, наречено Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) е проведено за да се сравняват новите лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/ден (ACE-инхибитор) като първо средство за терапия към тиазиден диуретик, хлорталидон 12,5-25 mg/ден при лека до умерена хипертония. "

Общо 33 357 хипертензивни пациенти на възраст 55 или повече години са били рандомизирани и проследявани средно 4,9 години. Пациентите са имали най-малко един допълнителен рисков фактор за ИБС, включително: прекаран инфаркт на миокарда или инсулт (> 6 месеца преди началото) или документирано друго атеросклеротично ССЗ (като цяло 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dL (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана от електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), тютюнопушене (21,9%).

Първичната крайна точка е била комбинация от фатална ИБС или нефатален инфаркт на миокарда. Не е установена значима разлика в първичната крайна точка между амлодипин-терапията и хлорталидон терапията на базата на: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p = 0,65$. Сред вторичните крайни точки, честотата на сърдечната недостатъчност (компонент на съставно комбинирани сърдечно-съдови крайни точки) е значително 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, няма значима разлика в общата смъртност между лечението с амлодипин и хлорталидон терапията. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p = 0,20$.

Педиатрична популация (6 годишна възраст и по-големи)

Проучване, включващо 268 деца на възраст от 6 -17 години с преобладаваща вторична хипертония, при което е сравнявана дозата 2,5 mg и 5,0 mg амлодипин с плацебо, показва че двете дози понижават систолното кръвно налягане значително повече в сравнение с плацебо. Разликата между двете дози не е статистически значима.

Дългосрочните ефекти на амлодипин върху растежа, пубертета и общото развитие не са



проучени. Дългосрочната ефикасност на амлодипин при лечение в детска възраст за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност в зряла възраст също не са установени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция, разпределение, свързване с плазмените протеини: След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с пикови плазмени нива между 6-12 часа след приема на дозата. Абсолютната бионаличност се очаква да бъде между 64 и 80%. Обемът на разпределение е около 21 l/kg. Ин витро изследвания са показали, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Бионаличността на амлодипин не се влияе от приема на храна.

Биотрансформация/Елиминиране

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

Чернодробно увреждане

На разположение са много ограничени клинични данни за приложение на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин, в резултат на по-дълъг полуживот и увеличаване на AUC с приблизително 40-60%.

Старческа възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е подобно при пациенти в старческа възраст и по-млади субекти. Има тенденция клирънсът на амлодипин да намалява, което води до увеличение на "площта под кривата" (AUC) и елиминационен полуживот при пациенти в старческа възраст. Увеличението на AUC и елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, са били според очакванията за възрастовата група.

Педиатрична популация

Популационно фармакокинетично проучване е проведено при 74 деца с хипертония на възраст от 12 месеца до 17 години (с 34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациенти на възраст от 13 до 17 години), получаващи амлодипин между 1,25 и 20 mg веднъж или два пъти дневно. При деца от 6 до 12 години и при юноши 13 -17-годишна възраст типичният перорален клирънс (CL / F) е съответно 22,5 и 27,4 L / h съответно при мъже и 16,4 и съответно 21,3 L / h при жените. Наблюдавана е голяма вариабилност в експозицията между отделните индивиди. Данните, докладвани при деца под 6 години са ограничен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност

Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и мишки са показали забавяне на термина, удължена продължителност на бременността и намаляване жизнеността на новородените при дози приблизително 50 пъти превишаващи максималната препоръчителна доза за хората на базата на mg/kg.

Увреждане на фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки 64 дни и женски 14 дни преди чифтосването) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти * максималната препоръчителна доза от 10 mg доза на базата на mg/m²). При друго проучване с плъхове, мъжките плъхове са били лекувани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни при доза, която е сравнима с доза за



хора, на базата на mg/kg, са отчетени понижение на плазменият фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и намаляване на плътността на спермата и броят на зрелите сперматозоиди и Сертолиевы клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани с амлодипин в диетата за две години 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 на mg/m²) е била близка до максималната толерирана доза при мишки, но не за плъхове.

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

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

микрокристална целулоза
нишесте, прежелатинизирано
натриев нишестен гликолат (тип А)
силициев диоксид, колоиден безводен
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява под 30° C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (Al фолио, OPA/Al/PVC фолио) 30, 60 и 90 таблетки от 5 mg, в кутия.

Блистерна опаковка (Al фолио, OPA/Al/PVC фолио) 30, 60 и 90 таблетки от 10 mg, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тенокс 5 mg - Рег. № 20060494

Тенокс 10 mg - Рег. №20060495

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

Дата на първо разрешаване: 27.09.2006

Дата на последно подновяване: 02.02.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

