

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Тенох – Тенокс 5 mg таблети
Тенох – Тенокс 10 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 5 mg или 10 mg амлодипин во облик на 6,42 mg или 12,84 mg амлодипин малеат.

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Таблетите од двете јачини се бели, округли, слабо биконвексни и обележани со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Хипертензија.
Хронична стабилна ангина пекторис.
Вазоспастична (Принцметалова) ангина.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни

За терапијата на хипертензија и на ангина, вообичаена почетна доза е 5 mg еднаш дневно која може да се зголеми до максимална доза од 10 mg дневно во зависност од поединечниот одговор на секој пациент.

Кај хипертензивни пациенти, Тенокс беше употребуван во комбинација со тиазиден диуретик, алфа блокатор, бета блокатор или инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот ензим. При терапија на ангина, Тенокс може да се употребува како монотерапија или во комбинација со други лекови за лекување на ангина кај пациенти со ангина која е рефракторна на нитрати и/или на соодветни дози на бета блокатори.

Не е потребно прилагодување на дозирањето на Тенокс при истовремена администрација со тиазидни диуретици, бета блокатори и инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим.

Посебни популации

Постари

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Тенокс употребен во слични дози кај постарите или помладите пациенти подеднакво добро се поднесува. Кај постарите се препорачуваат нормалните дозни режими, но потребно е внимание при зголемување на дозата (погледнете во точките 4.4 и 5.2).

Хепатални нарушувања

Кај пациентите со слаби до умерени хепатални заболувања, не се утврдени препораки за дозирање, па затоа потребна е претпазливост при избор на дозата и треба да се започне со понискиот крај од дозниот опсег (погледнете во точките 4.4 и 5.2). Фармакокинетиката на амлодипинот не беше испитувана кај тешки хепатални нарушувања. Кај пациентите со тешки хепатални заболувања, терапијата со амлодипин треба да се започне со понискиот крај од дозниот опсег и да се титрира бавно.

Ренални заболувања

Промените во концентрациите на амлодипинот во плазмата не се поврзани со степенот на ренално нарушување, па затоа се препорачува вообичаеното дозирање. Амлодипинот не се отстранува по пат на дијализа.

Педијатриска популација

Деца и адолесценти со хипертензија на возраст од 6 до 17 години

Препорачана антихипертензивна перорална доза кај педијатриски пациенти на возраст од 6 до 17 години е 2,5 mg еднаш дневно како почетна доза, со нагорна титрација до 5 mg еднаш дневно ако целиот крвен притисок не се постигне по 4 недели. Дозите поголеми од 5 mg дневно не беа проучувани кај педијатриски пациенти (погледнете во точките 5.1 и 5.2).

Деца до 6 години

Не се достапни податоци.

Начин на администрација

Таблета за перорална администрација.

4.3 Контраиндикации

Амлодипинот е контраиндициран кај пациенти со:

- Хиперсензитивност на дихидропиридински деривати, амлодипин или на некој од екципиентите.
- Тешка хипотензија.
- Шок (вклучувајќи кардиоген шок).
- Опструкција на одводниот крвен сад на левата комора (на пример, стеноза на аортата од висок степен).
- Хемодинамски нестабилна срцева слабост по акутен миокарден инфаркт.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Не беше утврдена безбедноста и ефикасноста на амлодипинот при хипертензивна криза.

Пациенти со срцева слабост

Потребна е претпазливост при третманот на пациенти со срцева слабост. При една долготрајна, плацебо-контролирана студија кај пациенти со тешка срцева слабост (NYHA степен III и IV), забележаната инциденца на пулмонален едем беше повисока во групата третирана со амлодипин отколку во плацебо групата (погледнете во точката 5.1). Потребно е внимание при употреба на блокаторите на калциумовите канали, вклучувајќи го и амлодипинот, кај пациенти со конгестивна срцева слабост затоа што можат да го зголемат ризикот за понатамошни кардиоваскуларни настани и морталитет.

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Употреба кај пациенти со нарушена хепатална функција

Кај пациентите со нарушена хепатална функција, полу-животот на амлодипинот е продолжен и вредностите на AUC се повисоки. Не се утврдени препораки за дозирање. Затоа, терапијата со амлодипин треба да се започне со најниската доза од дозниот опсег и потребна е претпазливост при започнување на терапијата и при зголемување на дозата. Кај пациентите со тешки хепатални нарушувања може да има потреба од бавна титрација на дозата и внимателно следење.

Употреба кај постари пациенти

Кај постари пациенти, потребна е претпазливост при зголемување на дозата (погледнете во точките 4.2 и 5.2).

Употреба при бубрежна слабост

Кај овие пациенти амлодипинот може да се употребува во вообичаените дози. Промените во концентрациите на амлодипинот во плазмата не се поврзани со степенот на бубрежно оштетување. Амлодипинот не се отстранува преку дијализа.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Дејства на други лекови врз амлодипинот

CYP3A4 инхибитори: Истовремената употреба на амлодипин со силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеаза инхибитори, азолни антифунгални лекови, макролиди како што се еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до сигнификантно зголемување на изложеноста на амлодипин, што резултира со зголемен ризик за хипотензија. Клиничката изразеност на овие варијации во фармакокинетиката може да биде поголема кај постарите лица. Затоа, потребно е клиничко следење и прилагодување на дозата.

CYP3A4 индуктори: По коадминистрација со познати индуктори на CYP3A4, плазма концентрацијата на амлодипин може да варира. Затоа крвниот притисок и регулацијата на дозата треба да се следат пред и по истовремената терапија, особено со силни CYP3A4 индуктори (на пример рифампицин, *hypericum perforatum*).

Не се препорачува администрација на амлодипин со грејпфрут или сок од грејпфрут затоа што кај некои пациенти може да дојде до зголемување на биорасположивоста што доведува до поголемо намалување на крвниот притисок.

Дантролен (инфузија): Кај животните, беше забележана летална вентрикуларна фибрилација и кардиоваскуларен колапс поврзани со хиперкалемија по администрацијата на верапамил и интравенски дантролен. Поради ризикот за хиперкалемија, се препорачува да се избегнува истовремена администрација на блокатори на калциумовите канали како што е амлодипинот кај пациенти подложни на малигна хипертермија и при третманот на малигна хипертермија.

Дејства на амлодипинот врз други лекови

Дејството на амлодипинот во намалувањето на крвниот притисок го надополнува дејството на другите лекови со антихипертензивни својства.

Такролимус: Постои ризик за зголемено ниво на такролимус во крвта кога се администрира со амлодипин, но фармакокинетскиот механизам на оваа интеракција не е целосно познат. Со цел да се избегне токсичност со такролимус, при администрацијата на амлодипин кај пациенти кои се третирани со такролимус потребно е следење на нивото на такролимус во крвта и прилагодување на дозата на такролимус кога тоа е соодветно.



1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Кларитромицин: Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Постои зголемен ризик за хипотензија кај пациенти кои се на истовремена терапија со кларитромицин и амлодипин. Се препорачува внимателно следење на пациенти кога амлодипинот се администрира со кларитромицин.

mTOR инхибитори: mTOR инхибитори како што се сиролимус, темсиролимус и еверолимус се CYP3A субстрати. Амлодипинот е слаб CYP3A инхибитор. Со истовремена употреба на mTOR инхибитори, амлодипинот може да ја зголеми изложеноста на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин: Не се спроведени студии за интеракцијата на лекот циклоспорин и амлодипин кај здрави волонтери или други популации со исклучок на пациенти со трансплантација на бубрег, каде беше забележано зголемување на променливата концентрација на циклоспорин (во просек 0% - 40%). Треба да се размисли за следење на нивото на циклоспорин кај пациенти со трансплантација на бубрег кои се на терапија со амлодипин, и доколку е потребно треба да се направи редукција на дозата на циклоспорин.

Симвастатин: Ко-администрација на повеќе дози од 10 mg на амлодипин со 80 mg симвастантин резултира со 77% зголемување на експозицијата на симвастантин во споредба со симвастантин како монотерапија. Лимитирајте ја дозата на симвастантин кај пациенти кои се на терапија со амлодипин до 20 mg дневно.

При студиите за клиничка интеракција, амлодипинот немаше влијание врз фармакокинетиките на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Не беше утврдена безбедноста на амлодипинот за време на бременоста кај луѓето.

Во студиите со животни, беше забележана репродуктивна токсичност при високи дози (погледнете во точка 5.3).

Употреба на амлодипин за време на бременоста се препорачува само кога не постои друга побезбедна алтернатива и кога самата болест носи поголем ризик за мајката и фетусот.

Доење

Амлодипин се излачува во мајчиното млеко. Пропорцијата на дозата од мајката која ќе ја прими детето е проценета со интерквартален опсег од 3–7%, со максимални 15%. Дејството на амлодипин врз детето е непознато.

Одлуката дали да се продолжи или прекине со доењето или дали да се продолжи или прекине со терапијата со амлодипин треба да се донесе врз основа на одредување на односот на користа од доењето за детето и користа од терапијата со амлодипин за мајката.

Плодност

Кај некои пациенти третирани со блокатори на калциумовите канали, беа забележани реверзибилни биохемиски промени во главата на сперматозоидите. Клиничките податоци не се доволни за одредување на потенцијалното дејство на амлодипинот врз плодноста. При една студија со стаорци, беа забележани несакани дејства во однос на плодноста кај мажјаците (погледнете во точка 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Амлодипинот може да има мало или умерено влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Ако пациентите кои земаат амлодипин страдаат од зашеметеност, главоболка, замор или гадење, може да им биде нарушена способноста за навремено реагирање. Се препорачува

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

претпазливост, особено на почетокот на терапијата.

4.8 Несакани дејства

Збиен приказ на безбедносниот профил

Најчести несакани дејства за време на терапијата се: поспаност, зашеметеност, главоболка, палпитации, зацрвенување, абдоминална болка, гадење, отоци на глуждовите, едем и замор.

Табеларен приказ на несаканите дејства

Следните несакани дејства беа забележани и пријавени за време на терапијата со амлодипин со следниот редослед на честота на случување: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$), многу ретки ($< 1/10.000$).

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Класа на системи на органи	Фреквенција	Несакано дејство
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Многу ретки	леукоцитопенија, тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	Многу ретки	алергиски реакции
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу ретки	хипергликемија
Психијатриски нарушувања	Помалку чести	несоница, промени во расположението (вклучувајќи анксиозност), депресија
	Ретки	конфузија
Нарушувања на нервниот систем	Чести	поспаност, зашеметеност, главоболка (особено на почетокот на терапијата)
	Помалку чести	тремор, дисгеузија, синкопа, хипоестезија, парестезија
	Многу ретки	хипертонија, периферна невропатија
	Непознати	екстрапирамидални нарушувања
Нарушувања на очите	Чести	визуелни нарушувања (вклучувајќи диплопија)
Нарушувања на ушите и лавиринтот	Помалку чести	тинитус
Кардијални нарушувања	Чести	палпитации
	Помалку чести	аритмија (вклучувајќи брадикардија, вентрикуларна тахикардија и атријална фибрилација)
	Многу ретки	миокарден инфаркт,

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Васкуларни нарушувања	Чести	црвенило
	Помалку чести	хипотензија
	Многу ретки	васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Чести	диспнеа
	Помалку чести	кашлица, ринитис
Гастроинтестинални нарушувања	Чести	абдоминална болка, гадење, диспепсија, нарушени навики на цревата (вклучувајќи дијареа и запек)
	Помалку чести	повраќање, сува уста
	Многу ретки	панкреатитис, гастритис, гингивална хиперплазија
Хепатобилијарни нарушувања	Многу ретки	хепатитис, жолтица, зголемени хепатални ензими*
Нарушувањана на кожата и на поткожното ткиво	Помалку чести	алопеција, пурпура, дисколорација на кожата, хиперхидроза, пруритус, црвенило, егзантема, уртикарија
	Многу ретки	ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолијативен дерматитис, Стивенс-Џонсонов синдром, Квинкеов едем, фотосензитивност
	Непознати	токсична епидермална некролиза
Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Чести	отекување на глуждовите, грчеви во мускулите
	Помалку чести	артралгија, мијалгија, болка во грбот
Ренални и уринарни нарушувања	Помалку чести	нарушено мокрење, ноктурија, зголемена фреквенција на мокрење
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	Помалку чести	импотенција, гинекомастија
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Многу чести	едем
	Чести	замор, астенија
	Помалку чести	болка во градите, болка, малаксаност
Испитувања	Непознати	зголемена телесна тежина, намалена телесна тежина

Систем на органи	Честота	Несакани дејства
PI_Text029174_1	- Updated:	Page 6 of 13

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Нарушувања на крвта и лимфниот систем	многу ретки	леукоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	многу ретки	алергиски реакции
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	многу ретки	хипергликемија
Психијатриски нарушувања	помалку чести	несоница
	ретки	конфузија
Нарушувања на нервниот систем	чести	поспаност
	помалку чести	тремор
	многу ретки	хипертонија
Нарушувања на очите	помалку чести	нарушувања на видот
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт	помалку чести	тинитус
Кардијални нарушувања	чести	палпитации
	многу ретки	миокарден инфаркт
Васкуларни нарушувања	чести	зацрвенување
	помалку чести	хипотензија
	многу ретки	васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	помалку чести	диспнеа
	многу ретки	кашлица
Гастроинтестинални нарушувања	чести	абдоминална болка
	помалку чести	повраќање
	многу ретки	панкреатитис
Хепатобилијарни нарушувања	многу ретки	хепатитис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	помалку чести	алопеција
	многу ретки	ангиоедем
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	чести	отскување на глуждот
	помалку чести	артралгија
Ренални и уринарни нарушувања	помалку чести	нарушено уринирање
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	помалку чести	импотенција
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	чести	едем
	помалку чести	градна болка
Испитувања	помалку чести	зголемена или намалена телесна тежина

*претежно конзистентно со холестазата.

Беа забележни исклучителни случаи на екстрапирамиден синдром.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

4.9 Предозирање

Ограничено е искуството со намерно предозирање кај луѓето.

Симптоми

Достапните податоци укажуваат на тоа дека големо предозирање може да доведе до прекумерна периферна вазодилатација и можност за рефлексна тахикардија. Беше забележана значајна и веројатно продолжена системска хипотензија, вклучувајќи и шок со фатален исход.

Третман

При клинички сигнификантна хипотензија која се јавува како резултат на предозирање со амлодипин, потребна е активна кардиоваскуларна поддршка која вклучува често следење на срцевата и респираторната функција, подигнување на екстремитетите и контролирање на циркулаторниот волумен и на количеството на излачена урина.

Употреба на вазоконстриктор може да биде од помош за повторно воспоставување на васкуларниот тонус и крвниот притисок кога неговата употреба не е контраиндицирана. Интравенска апликација на калциум глюконат може да биде од корист и да дејствува реверзибилно на дејствата од блокадата на калциумовите канали.

Во некои случаи може да биде корисна и гастрична лаважа. Кај здрави волонтери, беше утврдено дека употребата на активен јаглен до 2 часа по администрацијата на амлодипин од 10 mg ја намалува стапката на апсорпција на амлодипинот.

Амлодипинот е врзан за протеините во висок процент, затоа дијализата нема да биде од корист.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: селективни блокатори на калциумовите канали претежно со васкуларни дејства, дихидропиридински деривати; АТС код: C08CA01.

Амлодипинот е инхибитор на инфлуксот на калциумовите јони на дихидропиридинската група (бавен блокатор на калциумовите канали или антагонист на калциумови јони) и го инхибира трансмембранскиот инфлукс на калциумови јони во кардијалната и васкуларната мазна мускулатура.

Механизмот на антихипертензивното дејство на амлодипинот се должи на директното релаксаторно дејство врз мазната мускулатура на крвните садови. Не беше целосно разјаснет точниот механизам со кој амлодипинот ја ублажува ангина, но амлодипинот го намалува вкупното исхемично оптоварување преку следните две дејства:

1) Амлодипинот врши дилатација на периферните артериоли и на тој начин го намалува вкупниот периферен отпор (afterload) против кој срцето работи. Срцевиот ритам останува стабилен, затоа ова растеретување на срцето го намалува консумирањето на енергија и потребите за кислород на срцевиот мускул.

2) Механизмот на дејство на амлодипинот исто така веројатно вклучува и дилатација на главните коронарни артерии и коронарни артериоли и во нормалните и во исхемичните регии. Оваа дилатација ја зголемува испораката на кислород во миокардот кај пациентите со спазам на коронарната артерија (Принцметалова (нестабилна) ангина).

Кај пациенти со хипертензија, еднаш дневно дозирање обезбедува клинички сигнификантни

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

редукции на крвниот притисок и во лежечка и во исправена позиција во интервал од 24 часа. Поради спорниот почеток на дејство, акутната хипотензија не е својствена при администрацијата на амлодипин.

Кај пациенти со ангина, еднаш дневно дозирање со амлодипин го зголемува вкупното време на вежбање, времето до почеток на ангина и времето до депресија на 1 mm ST сегментот и ги намалува и честотата на нападите на ангина и земањето на глицерил тринитрат таблетите.

Употребата на амлодипинот не беше поврзана со појава на било какви несакани метаболни дејства или промени во липидите во плазмата и е погоден за употреба кај пациенти со астма, дијабетес и гихт.

Употреба кај пациенти со коронарна артериска болест (CAD)

Ефикасноста на амлодипин во превенција на клинички настани кај пациенти со коронарна артериска болест (CAD) беше испитувана во една независна, мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија кај 1997 пациенти Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Од овие пациенти, 663 беа третирани со амлодипин 5–10 mg, 673 пациенти беа третирани со еналаприл 10–20 mg и 655 пациенти беа третирани плацебо како додаток на стандардната терапија со статини, бета блокатори, диуретици и аспирин во период од 2 години. Главните резултати за ефикасноста се презентирани во Табела 1. Резултатите укажуваат на тоа дека терапијата со амлодипин беше поврзана со помалку случаи на хоспитализација поради ангина и постапки на реваскуларизација кај пациентите со CAD.

Табела 1. Инциденца на сигнификантни клинички резултати за CAMELOT

<u>Стапки на кардиоваскуларни настани,</u>				<u>Амлодипин</u>	
<u>Бр. (%)</u>				<u>наспроти плацебо</u>	
Резултати	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Hazard ratio (95% CI)	p вредност
<u>Примарна мерна точка</u>					
Несакани кардио-васкуларни настани	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
<u>Поединечни компоненти</u>					
Коронарна реваскуларизација	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Хоспитализација поради ангина	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Нефатален MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Удар или TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Кардиоваскуларна смрт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Хоспитализација поради CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Реанимиран срцев арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)	+	0,04
Нова периферна васкуларна болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

Скратеници: CHF, конгестивна срцева слабост; CI, интервал на доверливост; MI, миокарден инфаркт; TIA, транзитoren исхемичен атак.

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Употреба кај пациенти со срцева слабост

Хемодинамските студии и контролираните клинички испитувања базирани на вежбање кај NYHA Класа II–IV пациенти со срцева слабост, покажаа дека амлодипинот не доведе до клиничко влошување како што беше измерено преку толерабилноста на вежбањето, лево вентрикуларната ежекциона фракција и клиничката симптоматологија.

Плацебо контролираната студија (PRAISE) дизајнирана да ги испитува пациентите со NYHA Класа III–IV срцева слабост кои примаа дигоксин, диуретици и АКЕ инхибитори, покажа дека амлодипинот не доведе до зголемување на ризикот за mortalitet или комбиниран mortalitet и морбидитет кај пациентите со срцева слабост.

При долготрајната, плацебо контролирана студија за следење (PRAISE 2) со амлодипин кај пациенти со NYHA III и IV срцева слабост без клинички симптоми или објективни наоди кои укажуваат на постоечка исхемична болест, на стабилни дози на АКЕ инхибитори, дигиталис и диуретици, беше утврдено дека амлодипинот немаше дејство врз вкупниот кардиоваскуларен mortalitet. Во оваа иста популација, амлодипинот беше асоциран со зголемени извештаи за појава на пулмонален едем.

Студија за превенција на срцев напад (ALLHAT)

Рандомизирана, двојно слепа студија за морбидитет-mortalitet наречена Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) беше спроведена со цел да се споредат терапиите со новите лекови: амлодипин 2,5–10 mg/дневно (блокатор на калциумови канали) или лизиноприл 10–40 mg/дневно (АКЕ инхибитор) како терапии од прва линија во споредба со тиазиден диуретик, хлорталидон 12,5–25 mg/дневно при слаба до умерена хипертензија.

Вкупно 33,357 хипертензивни пациенти на возраст од 55 години или постари беа рандомизирани и следени просечно 4,9 години. Пациентите имаа најмалку еден дополнителен ризик фактор за CHD вклучувајќи: претходен миокарден инфаркт или мозочен удар (> 6 месеци пред вклучувањето) или документирани други атеросклеротични KBЗ (вкупно 51,5%), тип 2 дијабет (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), лево вентрикуларна хипертрофија дијагностицирана со електрокардиограм или ехокардиографија (20,9%), пушачи (21,9%).

Примарната мерна точка беше составена од фатална CHD или нефатален миокарден инфаркт. Не беше забележана сигнификантна разлика во примарната мерна точка помеѓу терапијата базирана на амлодипин и онаа базирана на хлорталидон: RR 0,98, 95% CI [0,90–1,07] p = 0,65. Помеѓу секундарните мерни точки, инциденцата за срцева слабост (компонента од вкупната комбинирана кардиоваскуларна мерна точка) беше сигнификантно повисока во групата со амлодипин во споредба со групата со хлорталидон (10,2% наспроти 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25–1,52] p<0,001). Сепак, не беше утврдена сигнификантна разлика во mortalitetот од сите причини помеѓу терапијата базирана на амлодипин и онаа базирана на хлорталидон. RR 0,96, 95% CI [0,89–1,02] p = 0,2.

Употреба кај деца (на возраст од 6 години и постари)

При една студија во која беа вклучени 268 деца на возраст од 6 до 17 години со преобладавајќа секундарна хипертензија, споредбата на дозата на амлодипин од 2,5 mg и онаа од 5,0 mg со плацебо покажа дека и двете дози го намалија систолниот крвен притисок сигнификантно повеќе отколку плацебото. Разликата помеѓу двете дози не беше статистички сигнификантна.

Долготрајните дејства на амлодипинот врз растот, пубертетот и општиот развој не беа испитувани. Исто така, не беше утврдена долготрајната ефикасност на терапијата со амлодипин во дејството за намалувањето на кардиоваскуларниот морбидитет и mortalitet во полнолетството.

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција, дистрибуција, врзување за плазма протеините

По перорална администрација во терапевски дози, амлодипинот добро се апсорбира со максимални нивоа во плазмата помеѓу 6 до 12 часа по земањето на дозата. Апсолутната биорасположивост се проценува дека е помеѓу 64 и 80%. Волуменот на дистрибуција изнесува просечно 21 l/kg. *In vitro* студиите покажаа дека просечно 97,5% од циркулирачкиот амлодипин се врзува за плазма протеините.

Храната не влијае врз биорасположивоста на амлодипинот.

Биотрансформација/елиминација

Полу-животот на елиминација од плазмата е приближно 35–50 часа и е во согласност со еднаш дневното дозирање. Амлодипинот екстензивно се метаболизира во црниот дроб до неактивни метаболити и тоа 10% од почетната молекула и 60% како метаболити излачени во урината.

Употреба кај хепатални заболувања

Достапни се многу ограничени податоци за администрацијата на амлодипинот кај пациенти со хепатални заболувања. Кај пациентите со хепатална инсуфициенција постои намален клиренс на амлодипин кој што води до подолг полу-живот и зголемување на AUC за просечно 40% до 60%.

Употреба кај постари лица

Времето до постигнување на максимални концентрации на амлодипинот во плазмата кај постарите лица е слично со она кај помладите. Клиренсот на амлодипинот има тенденција кон намалување што резултира со зголемување на вредноста на AUC и полу-животот на елиминација кај постарите пациенти. Зголемувањата на AUC и полу-животот на елиминација кај пациентите со конгестивна срцева слабост беа очекувани за испитуваната возрасна група на пациенти.

Употреба кај деца

Популациска фармакокинетска студија беше спроведена кај 74 хипертензивни деца на возраст од 1 до 17 години (со 34 пациенти на возраст од 6 до 12 години и 28 пациенти на возраст од 13 до 17 години) кои примаа амлодипин помеѓу 1,25 и 20 mg даден или еднаш или два пати дневно. Кај децата на возраст од 6 до 12 години и адолесцентите на возраст од 13 до 17 години типичниот клиренс по перорална администрација (CL/F) беше 22,5 и 27,4 l/h соодветно кај машките и 16,4 и 21,3 l/h соодветно кај женските. Беше забележана поголема варијабилност во изложеноста помеѓу индивидуите. Податоците за деца до 6 години се ограничени.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Репродуктивна токсичност

При репродуктивните студии кај стаорци и глупци беше забележано одложување на датумот на породување, продолжено времетраење на породување и намалено преживување на младенчињата при дози приближно 50 пати поголеми од максималната препорачана доза кај луѓето врз основа на mg/kg.

Нарушување на плодноста

Не беше утврдено дејството врз плодноста на стаорците третирани со амлодипин (машките 64 дена и женските 14 дена пред парење) при дози до 10 mg/kg/дневно (8 пати* повеќе од максималната препорачана доза за луѓето од 10 mg врз основа на mg/m²). Во една друга студија

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

со стаорци при која машките стаорци беа третирани со амлодипин бесилат во период од 30 дена при доза компарабилна со онаа кај луѓето врз основа на mg/kg, беше утврдено намалување на фоликуло-стимулирачкиот хормон во плазмата и на тестостеронот, како и намалувања на густината на спермата и на бројот на зрели сперматозоиди и Sertoli клетки.

Канцерогеност, мутагеност

Не беше забележана канцерогеност кај стаорците и глувците третирани со амлодипин преку исхраната во период од 2 години при концентрации кои беа пресметани да обезбедат нивоа на дневни дози од 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/дневно. Највисоката доза (за глувци слична, а за стаорци два пати* повеќе од максималната препорачана клиничка доза од 10 mg врз основа на mg/m²) беше блиска до максималната поднослива доза за глувци, но не и за стаорци.

Студиите за мутагеност не утврдија дејства поврзани со лекот, ниту на ниво на гени ниту на ниво на хромозоми.

*Врз основа на тежина на пациентот од 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

микрокристална целулоза (E460)
прежелатинизиран скроб
натриум скроб гликолат (тип А)
колоидна безводна силика
магнезиум стеарат (E572)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

4 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C во оригиналното пакување за да се заштити од светлина и влага.

6.5 Пакување

Блистер (А1 фолија, ОРА/А1/PVC фолија): 30 таблети од 5 mg (3 блистери со по 10 таблети), во кутија.

Блистер (А1 фолија, ОРА/А1/PVC фолија): 30 таблети од 10 mg (3 блистери со по 10 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.



1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

5 mg: 15-4218/13

10 mg: 15-4219/13

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 27.04.2009

Датум на последната обнова: 12.09.2013

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември, 2022 година

