

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аген 5 mg таблетки
Аген 10 mg таблетки

Agen 5
Agen 10

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа амлодипин безилат 6,935 mg или 13,870 mg, които отговарят на 5 mg или 10 mg амлодипин.

За помощните вещества, виж раздел 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

5 mg таблетки: бели или почти бели овални таблетки, с делителна черта от едната страна на всяка таблетка и гравирани „A” и "5".

10 mg таблетки: бели или почти бели овални таблетки, с делителна черта от едната страна на всяка таблетка и гравирани „A” и "10".

Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Амлодипин е показан за лечение на хипертония; повечето пациенти могат да го прилагат, като монотерапия за контролиране на повишеното им кръвно налягане. Амлодипин е показан за комбинирана терапия на хипертония при пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол на кръвното налягане с един антихипертензивен медикамент. Амлодипин може да бъде комбиниран например с тиазидни диуретици, алфа 1 – рецепторни блокери, бета-блокери, ACE инхибитори.

Амлодипин е показан също за профилактично лечение на стабилна стенокардия или Принцметал (вариант) ангина пекторис. Амлодипин може да бъде приложен, когато са налице клинични данни за вазоспастична/вазоконстрикторна компонента, независимо от липсата на доказателства за вазоспазъм или вазоконстрикция. Амлодипин може да бъде приложен, като самостоятелна терапия или в комбинация с други антиангина зни лекарства, дори при пациенти със стенокардия, които не се повлияват от адекватна терапия с нитрати или бета-блокери.

4.2. Дозировка и начин на приложение

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

При едновременното приложение с тиазидни диуретици, бета-блокери и ACE-инхибитори не се налага промяна в дозата на амлодипин.

Приложение при пациенти в напредната възраст

Препоръчва се нормален дозов режим. Използването на идентични дози амлодипин при по-млади или пациенти в напредната възраст се понасят еднакво добре.

Приложение при педиатрични пациенти (< 6 години)

Амлодипин не е показан за лечение на деца на възраст под 6 годишна възраст.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 2680007108
Разрешение № 17799-822, 09.05.2012
Одобрение № /



Деца и юноши с хипертония (≥ 6 години до 17 години)

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

Доза от 2,5 mg дневно може да бъде постигната с Agen 5 mg таблетки, тъй като тези таблетки са произведени така , че да се разделят на две равни половини.

Приложение при пациенти с нарушена чернодробна функция

Виж Раздел 4.4. „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”.

Приложение при пациенти с увредена бъбречна функция

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

4.3. Противопоказания

Амлодипин е противопоказан при пациенти с:

- Свръхчувствителност съм дихидропиридинови производни, амлодипин или някое от помощните вещества
- Тежка хипотония
- Шок (включително кардиогенен шок)
- Обструкция на изхода на лява камера (напр. високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остръ миокарден инфаркт
- Нестабилна стенокардия

4.4. Специални предупреждения и специални 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 бъдат лекувани с внимание. В дългосрочно плацебо-контролирано изпитване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV) съобщаваната честота на белодробен оток е била по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в плацебо-групата, но това не е било свързано с влошаване на сърдечната недостатъчност. (виж раздел 5.1).

Приложение при пациенти с нарушена чернодробна функция

Както при всички калциеви антагонисти, времето на полуелимиране на амлодипин се удължава при пациенти с нарушена чернодробна функция. Няма утвърдени препоръки за дозиране при тези пациенти. Следователно амлодипин трябва да се използва в тези случаи с повишено внимание.

Приложение при пациенти в напредната възраст

Повишаване на дозата при пациенти в напредната възраст трябва да се извършва с внимание (виж раздел 5.2).

Приложение при деца (<6 години)

Амлодипин не се прилага при деца под 6 годишна възраст (виж раздел 4.2).

Приложение при бъбречна недостатъчност

При такива пациенти амлодипин може да се прилага в нормални дози. Промените в плазмените

концентрации на амлодипин не корелират със степента на бъбречното увреждане.

Амлодипин не се диализира.



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

Амлодипин може да бъде прилаган заедно с тиазидни диуретици, алфа-блокери, бета-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертирация ензим, нитрати с удължено действие, сублингвален нитроглицерин, нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, антибиотици и перорални антидиабетични лекарства.

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

CYP3A4 инхибитори: При едновременно приложение с CYP3A4 инхибитора еритромицин при млади пациенти и дилтиазем при пациенти в старческа възраст плазмената концентрация на амлодипин се повишава съответно с 22% и 50%. Въпреки това клиничната значимост на тези данни не е изяснена. Не може да се изключи възможността силните инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир) да повишат плазмената концентрация на амлодипин в по-голяма степен, отколкото дилтиазем. Амлодипин трябва да бъде използван едновременно с CYP3A4 инхибитори с внимание. Въпреки това не са съобщавани нежелани лекарствени реакции, свързани с такова взаимодействие.

CYP3A4 индуктори: Няма налични данни, отнасящи се до ефекта на CYP3A4 индуктори върху амлодипин. Едновременната употреба на CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва с внимание едновременно с CYP3A4 индуктори.

В клинично изпитване за взаимодействие сок от грейпфрут, циметидин, алуминий/магнезий (антиациди) и силденафил не се засегнали фармакокинетиката на амлодипин.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите върху понижаване на артериалното налягане на амлодипин се добавят към тези ефекти на други хипертензивни средства.

In vitro проучвания с човешка плазма не показват ефект на амлодипина върху свързващата способност на изследваните лекарства (дигоксин, фенитоин, варфарин или индометацин) с плазмените протеини.

При клинични изпитвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, етанол (алкохол), варфарин или циклоспорин.

Амлодипин няма ефект върху лабораторните показатели.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена. Репродуктивни проучвания при плъхове не са покazали друга токсичност освен преносване и удължаване на родовия процес в доза на амлодипин около 50 пъти по-висока от максимално препоръчваната доза при хора.

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

Кърмене

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

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини



Амлодопин може да оказва слаб до умерен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, получаващи амлодипин, имат оплаквания от замайване, главоболие, умора или гадене, способността има да реагират може да бъде нарушена.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В клинични плацебо контролирани изпитвания при пациенти с артериална хипертония или стенокардия, най-често съобщаваните нежеланите лекарствени реакции са главоболие, отоци (особено перималеоларно), повишена уморяемост, сънливост, гадене, коремна болка, зачеряване, палпитации и замаяност.

Няма значителни клинични аномалии при лабораторните тестове свързани с амлодипин наблюдавани при тези клинични изпитвания.

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани и съобщавани по време на лечението с амлодипин със следните честоти:

Много чести ($\geq 1/10$);

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$);

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$);

Много редки ($< 1/10\ 000$)

Система Орган Клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Заболявания 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	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия
	Редки	Обърканост
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, замаяност, сънливост (особено в началото на лечението)
	Нечести	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипестазия, парастезия
	Много редки	Хипертония, периферна невропатия
Очни нарушения	Нечести	Зрителни нарушения (включително диплопия)
Ушни и лабиринтни нарушения	Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Нечести	Сърцебиене
	Много редки	Миокарден инфаркт, аритмия (включително брадикардия камерна тахикардия и предсърдно мъждане)
Съдови нарушения	Чести	Зачеряване
	Нечести	Хипотония
	Редки	Васкулит
Респираторни, белодробни и медиастинални нарушения	Нечести	Диспнея, ринити
	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене, коремна болка
	Нечести	Повръщане, диспенсия,



			хиперплазия на венците, панкреатит, сухата в устата, нарушения в моториката на stomашно-чревния тракт (включително диария и запек)
	Много редки		Панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците
Хепатобилиарни нарушения	Много редки		Холестаза, жълтеница, хепатит, повишени чернодробни ензими*
Нарушения на кожата и подкожн	Нечести		Алопеция, пурпурна, нарушения на кожната пигментация, хиперхидроза, пруритус, обрив, екзантема
	Много редки		Уртикария, ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, Stevens-Johnson синдром, едем на Quincke, фоточувствителност
Нарушения на мускулна-скелетната система, съединителната тъкан и костите	Чести		Оток на глезена
	Нечести		Артralгия, миалгия, мускулен спазъм, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести		Нарушено уриниране, нощно уриниране, увеличена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести		Импотенция, гинекомастия
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	Чести		Оток, умора
	Нечести		Гръден болка, астения, болка, неразположение
Изследвания	Нечести		Увеличаване на телесното тегло, намаляване на телесното тегло

*Най-често свързано с холестаза.

4.9. Предозиране

Опитът при хора с предумишлено предозиране е ограничен.

Симптоми:

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

Лечение:

Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране на амлодипин, изисква предприемането на активни мерки за поддържане функциите на сърдечносъдовата система, включващо често мониториране на сърдечната и дихателната функции, повдигане на крайниците и особено внимателно проследяване на циркулаторния обем и диурезата.

За възстановяване на тонуса на съдовете и кръвното налягане може да се приложат вазоконстриктори при условие, че няма противопоказания за приложението им. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за подтискане на ефекта на блокада на калциевите канали.



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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Дихидропиридинови производни
ATC код: C08CA01

Амлодипин е инхибитор на транспорта на калциевите йони (блокер на бавните калциеви канали), който потиска трансемембрания транспорт на калциеви йони до гладкомускулните клетки на съдовите и сърдечните клетки.

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

1) Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и така редуцира общото периферно съпротивление (след натоварването), срещу което сърцето изтласква кръвта. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това отбременяване на сърцето намалява енергийната консумация и кислородните нужди на миокарда.

2) Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните така и в исхемичните области. Тази дилатация увеличава доставянето на кислород до миокарда при пациенти с коронарен спазъм (Принцметал или вариант стенокардия) и намалява коронарната вазоконстрикция, в резултат на пушене.

При пациенти с артериална хипертония еднократното дневно дозиране осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане. Поради бавното начало на действие на амлодипин острата хипотония не се среща при неговото приложение.

Приложението на амлодипин веднъж дневно при пациенти със стенокардия увеличава толеранса към физическо натоварване. Той отлага появата на ангинозната болка и времето за депресия на ST-сегмента с 1 mm при ЕКГ изследване и намалява, както честотата на стенокардните пристъпи, така и приема на таблетки nitroglycerine.

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

Приложение при пациенти със сърдечна недостатъчност

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

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

В проследващо, дългосрочно, плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE-2) амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III — IV по NYHA без клинични симптоми или обективни данни, предполагащи подлежаща исхемична болест на сърцето, на стабилна терапия с ACE – инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата или сърдечно-съдовата смъртност. При същата група пациенти, приложението на амлодипин е свързано с увеличена честота на случаите на белодробен оток, въпреки че няма



Абсорбция

След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин се резорбира добре, като максималните плазмени концентрации се достигат между 6-12 ч след приложение. Абсолютната бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. Абсорбцията на амлодипин не се влияе от приема на храна.

Данните от *in vitro* проучвания показват, че приблизително 97.5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Биотрансформация/Елиминиране

Крайният плазмен полуживот е около 35-50 часа и се достига при еднократно дневно приложение. Равновесни плазмени концентрации се достигат след 7-8 дена при ежедневно приложение. Амлодипин се метаболизира в значителна степен в черния дроб до неактивни метаболити, като с урината се екскретират 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите.

Амлодипин не се диализира.

Педиатрични пациенти

Популационно фармакокинетично проучване е проведено при 74 деца с хипертония на възраст от 12 месеца до 17 години (34 пациенти на възраст от 6 до 12 годни и 28 пациента на възраст от 13 до 17 години), получаващи амлодипин в дози между 1,25mg и 20 mg, разделени в един или два приема дневно. При деца от 6 до 12 години и при юноши от 13 до 17 години типичният перорален клирънс (CL/F) е бил съответно 22,5 и 27,4 l/час при момчета и 16,4 и 21,3 l/час при момичета.

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

Употреба при пациенти в напреднала възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е еднакво при пациенти в напреднала възраст и по-млади пациенти. При пациентите в напреднала възраст клирънсът на амлодипин намалява едновременно с увеличаване на AUC и времето на полуелимириране. Както се очаква, AUC и времето на полуелимириране нараства при възрастни пациенти със застойна сърдечна недостатъчност.(виж раздел 4.4)

5.3. Предклинични данни за безопасност

Не е наблюдавана канцерогенност при мишки и плъхове клинично тествани с амлодипин. Проучвания за мутагенност не показват дозово-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

Доза от 10mg/kg/дневно (8 пъти по-висока от максимално препоръчуваната доза при хора) не повлиява фертилитета при женски плъхове. Не са доказани тератогенен или други ембриотоксични ефекти при плъхове и зайци в доза от 8 до 23 пъти по-високи от препоръчиваните при хора. Въпреки това поколението е намаляло с 50% при плъхове и броя на интраутеринна смъртност при плъхове се увеличила пет пъти при доза от 10 mg/kg за период от 14 дни преди зачеване и по време на бременност. Амлодипин удължава периода на бременност и продължителността на раждане при женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза, калциев хидроген фосфат дихидрат, натриев нишестен гликолат А, магнезиев стеарат.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.



интраутеринна смъртност при плъхове се увеличила пет пъти при доза от 10 mg/kg за период от 14 дни преди зачеване и по време на бременност. Амлодипин удължава периода на бременност и продължителността на раждане при женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза, калциев хидроген фосфат дихидрат, натриев нишестен гликолат A, магнезиев стеарат.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Съхранява се в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Данни за опаковката

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

Съдържание на една опаковка: 10, 30 и 90 таблетки

Не всички размери опаковки се разпространяват на пазара.

6.6. Указания за употреба

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague

Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Agen 5: 20080007/22.01.2008 г.

Agen 10: 20080008/22.01.2008 г.

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

22.01.2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2011

