

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОДУКТА

АМЛОДИПИН-РАЦИОФАРМ 5 mg таблетки
AMLODIPIN-RATIOPHARM 5 mg tablets

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20100976

Разрешение № 10617-8 / 27. 08. 2010

Одобрение № /

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: amlodipine (амлодипин)

Таблетките съдържат amlodipine besilate (амлодипин безилат), еквивалентен на 5 mg amlodipine (амлодипин)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Хипертония

Амлодипин е показан като средство на първи избор при лечение на хипертония и може да се използва самостоятелно за контрол на кръвното налягане при повечето пациенти. При пациенти, при които не може да се постигне адекватен контрол на кръвното налягане с едно антихипертензивно лекарство (различно от амлодипин), може да е от полза добавянето на амлодипин, който е прилаган в комбинация с тиазидни диуретици, алфа-блокери, бета-адренергични блокери или АСЕ-инхибитори.

Хронична стабилна angina pectoris

Амлодипин е средство на избор при лечение на исхемия на миокарда, дължаща се на постоянна обструкция (стабилна ангина) и/или вазоспазъм/вазоконстрикция (ангина на Prinzmetal или вариантна ангина) на коронарните съдове. Амлодипин може да се използва в случаите, когато клиничната картина предполага вероятен вазоспастичен/вазоконстрикторен компонент, но вазоспазъмът/вазоконстрикцията не са потвърдени. Амлодипин може да се прилага самостоятелно като монотерапия или в комбинация с други антиангинозни лекарства при пациенти с ангина, рефрактерна на нитрати и/или адекватни дози бета-блокери,

4.2. Дозиране и начин на приложение

Обичайната начална доза и за стенокардия, и за хипертония е 5 mg амлодипин дневно, като може да се увеличи до максималната доза от 10 mg според терапевтичното повлияване на пациента.

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

Приложение при пациенти в напреднала възраст

Препоръчва се нормален дозов режим. Амлодипин, използван в сходни дози при помлади пациенти или пациенти в напреднала възраст, се понася еднакво добре.

Приложение при деца

Деца с хипертония от 6 до 17 годишна възраст

Препоръчителната антихипертензивна перорална доза при педиатрични пациенти на възраст 6-17 години е 2.5 mg еднократно дневно като начална доза, титрирана в

последствие 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 точка 5.1 Фармакодинамични свойства и точка 5.2 Фармакинетични свойства). Ефектът на амлодипин върху кръвното налягане при пациенти под 6 години не е известен. Дозата от 2,5 mg не може да се получи от Амлодипин-рациофарм 5 mg, тъй като тези таблетки не са произведени, за да се разделят на две еднакви половини. Следователно този лекарствен продукт не се препоръчва при деца под 18 год.

Приложение при пациенти с нарушена чернодробна функция

Вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.

Приложение при бъбречна недостатъчност

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

4.3. Противопоказания

Амлодипин е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към дихидрошридови 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 остър миокарден инфаркт.

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

Приложение при пациенти с увредена чернодробна функция

Полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Следователно амлодипин трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

Приложение при пациенти в старческа възраст

Повишаване на дозата при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва с внимание (вж. точка 5.2).

Приложение при пациенти с 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. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Употреба на амлодипин с грейпфрут или сок грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и това да доведе до засилване на хипертензивните ефекти.

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

СУРЗА4 инхибитори: При едновременно приложение с СУРЗА4 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 СУРЗА4 (напр. катоконазол, итраконазол, ритонавир) да повишат плазмената концентрация на амлодипин в по-голяма степен отколкото дилтиазем. Амлодипин трябва да се използва с внимание едновременно с СУРЗА4 инхибитори. Въпреки това не са съобщавани нежелани лекарствени реакции, свързани с такова взаимодействие.

СУРЗА4 индуктори: Няма налични данни, отнасящи се до ефекта на СУРЗА4 индуктори върху амлодипин. Едновременната употреба на СУРЗА4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва с внимание едновременно с СУРЗА4 индуктори.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

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

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

Амлодипин няма ефект върху лабораторните параметри.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.

Репродуктивни проучвания при плъхове не са показали токсичност освен преносване и удължаване на родовия процес в доза на амлодипин около 50 пъти по-висока от максимално препоръчаната доза при хора.

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

Кърмене

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

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Амлодипин 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 им да реагират може да бъде нарушена.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани и съобщавани по време на лечението с амлодипин със следните честоти: Много чести: $0 > 1/10$; Чести: $(> 1/100$ и $< 1/10)$; Нечести: $(> 1/1000$ и $< 1/100)$; Редки: $(> 1/10,000$ и $1/1000)$; Много редки: $(< 1/10,000)$.

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
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	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия
	Редки	Обърканост
Нарушения на нервната система	Чести	Сънливост, замайване, главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия
	Много редки	Хипертония, периферна невропатия
Нарушения на очите	Нечести	Зрително нарушение (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Шум в ушите
Сърдечни нарушения	Нечести	Сърцебиене
	Много редки	Миокарден инфаркт, аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
Съдови нарушения	Чести	зачервяване
	Нечести	хипотония
	Много редки	васкулит

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Диспнея, ринит
	Много редки	К а ш л и ц а
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Абдоминална болка, гадене
	Нечести	Повръщане, диспепсия, промяна в обичайната перисталтика на червата(включително диария и запек), сухота в устата
	Много редки	Панкреатит, гастрит, Хиперплазия на венците
Хепато-билиарни нарушения	Много редки	Хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, пруритус, обрив, екзантема
	Много редки	Ангиедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens Johnson, оток на Quinke
	Много редки	Фоточувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Оток на глезена
	Нечести	Атралгия, миалгия, мускулни крампи, 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	Импотентност, гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Оток, умора
	Нечести	Гръдна 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 с амлодипин, изисква предприемане на активни мерки за поддържане на функциите на сърдечно-съдовата система, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и проследяване на циркулаторния обем и диурезата.

За възстановяване на тонуса на съдовете и кръвното налягане може да се приложи вазоконстриктор при условие, че няма противопоказания за приложението му. Калциев глюконат интравенозно може да е от полза за преодоляване на ефекта на блокада на калциевите канали.

В някои случаи може да е от полза стомашната промивка. 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 вероятно няма има полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: C08CA 01

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони (блоккер на бавните канали или антагонист на калциевия йон), който потиска трансмембранното навлизане на калциевы йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

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 амлодипин намалява общото исхемично натоварване по следните два начина:

1) Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и така редуцира общото периферно съпротивление (след натоварването), срещу което сърцето работи. 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 също така включва дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли в нормалните и исхемичните области. Тази дилатация увеличава доставянето на кислород при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия) и намалява коронарната вазоконстрикция, която възниква при пушене.

При пациенти с хипертония еднократното дневно дозиране осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане в легнало и в изправено положение за целия 24-часов интервал. 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 времето на физическо натоварване, времето до провокиране на ангинозния пристъп и времето за депресия на ST-сегмента с 1 mm и намалява както честотата на стенокардиите пристъпи, така и приема на таблетки нитроглицерин.

Амлодипин не води до никакви метаболитни нежелани реакции или промените в 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 проучвания 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, фракцията на изтласкване на лявата камера и клиничната симптоматика.

Плацебо-контролирано клинично проучване (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 проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE - 2) с 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 значителна разлика в честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност в сравнение с групата на плацебо.

При проучване, включващо 268 деца на възраст 6-17 години, сравняващо доза от 2,5 mg и 5,0 mg амлодипин с плацебо, показва, че и двете дози понижават систоличното кръвно налягане сигнификантно повече от плацебо. Разликата между двете дози не е статистически значима.

Дългосрочните ефекти на амлодипин върху растежа, пубертета и общото развитие не са проучвани. Дългосрочната ефикасност на амлодипин при терапия в детска възраст за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност при възрастни също не е установена.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин се резорбира добре, като максималните плазмени концентрации се достигат между 6 -12 ч, след приема. Установено е, че абсолютната бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. Данните от *in vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Абсорбцията на амлодипин не се влияе от приема на храна.

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 ежедневен прием. Амлодипин се метаболизира в значителна степен от черния дроб до неактивни метаболити, като в урината се екскретират 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации е сходно при индивиди в старческа възраст и по-млади индивиди. При пациентите в старческа възраст клирънсът на амлодипин е с тенденция към намаляване, което води до увеличаване на AUC и времето на полуелиминиране. Нарастването на AUC (площта под кривата време-концентрация) и елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за съответната възрастова група (вж, точка 4.4).

Популационно фармакокинетично проучване е проведено при 74 деца с хипертония на възраст от 12 месеца до 17 години (34 пациента на възраст от 6 до 12 години и 28 пациента на възраст от 13 до 17 години), получаващи амлодипин в дози между 1,25 mg и 20 mg, приемани еднократно или два пъти дневно. При децата от 6 до 12 години и при юношите от 13 до 17 години типичният перорален клирънс (CL/T) е бил съответно 22,5 и 27,4 l/час при момчета и 1 6,4 и 2 1 ,3 l/час при момичета. Наблюдавана е голяма вариабилност в експозицията между индивидите. Съобщаваните данни при деца под 6 години са ограничени.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Карциногенеза

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 1 0 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максималната толерирана доза за мишки, но не и за плъхове.

Мутагенеза

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

Нарушения във фертилитета

Няма никакъв ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин: (женски и мъжки за 14 дни преди оплождане) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максималната препоръчителна за хора доза от 10 mg/m², изчислена на база mg/m²).

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Микрокристалн целулоза, безводен калциев хидроген фосфат, натриев нишесте гликолат тип А, магнезиев стеарат.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност: 3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да не се употребява след изтичане срока на годност, отбелязан на опаковката!
Да се съхранява на места, недостъпни за деца!

6.5. Вид и съдържания на опаковката

PVC/PVCD-ALU блистери в картонена кутия, съдържаща 30 таблетки

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални инструкции

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm , Германия

ПРОИЗВОДИТЕЛ
Merckle GmbH
89143 Blaubeuren, Ludwig-Merckle-Str.3
Германия

8. Регистрационен № 20100476

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Юли 2010