

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Amlodipin Alkaloid®/Амлодипин Алкалоид® 5 mg и 10 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета Амлодипин Алкалоид 5 mg содржи 6,934 mg амлодипин бесилат еквивалентен на 5 mg амлодипин.

Помошни супстанции: 37,29 mg лактоза монохидрат.

Една таблета Амлодипин Алкалоид 10 mg содржи 13, 869 mg амлодипин бесилат еквивалентен на 10 mg амлодипин.

Помошни супстанции: 90,00 mg лактоза монохидрат.

За комплетна листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Таблети

Таблетите Амлодипин Алкалоид од 5 mg се тркалезни, биконвексни и бели, со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половици.

Таблетите Амлодипин Алкалоид од 10 mg се тркалезни, биконвексни и бели, со разделна линија од едната страна. Разделната линија служи за кршење на таблетата за полесно голтање.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Артериска хипертензија
- Хронична стабилна ангина пекторис
- Вазоспастична (Prinzmetal's) ангина пекторис.

4.2 Дозирање и начин на примена на лекот

Дозирање

Возрасни

Вообичаена почетна доза, и за терапија на хипертензија и за терапија на ангина пекторис, е 5 mg амлодипин еднаш дневно. Според индивидуалниот одговор на пациентот, оваа доза може да се зголеми најмногу до 10 mg дневно.



Кај хипертензивните пациенти амлодипинот се користи истовремено со тијазиден диуретик, со алфа-блокатор, со бета-блокатор или со инхибитори на ангиотензин-конвертирачкиот ензим. За лекување ангина Амлодипин Алкалоид може да се користи како монотерапија или во комбинација со други антиангинозни лекови кај пациенти со ангина рефрактерна на нитрати и/или со соодветни дози на бета блокатори.

Дозата не треба да се менува доколку амлодипинот се користи истовремено со тијазиден диуретик, со бета-блокатори и со инхибитори на ангиотензин-конвертирачкиот ензим.

Посебни популациски групи

Стари лица

Амлодипинот подеднакво добро се поднесува кога се применува во слични дози и кај постарите и кај помладите пациенти. Кај старите лица се препорачува нормален режим на дозирање, но со зголемена претпазливост при зголемување на дозите (видете во деловите 4.4 и 5.2).

Пациенти со хепатална инсуфициенција

Препораките за дозирање не се утврдени кај пациентите со блага до умерена хепатална инсуфициенција, поради што е потребна претпазливост при изборот на дозниот режим, а лекувањето треба да се започне со најниската доза (видете во деловите 4.4 и 5.2). Кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција, фармакокинетиката на амлодипинот не е испитувана. Лекувањето со амлодипин треба да се започне со најниската доза којашто постепено се зголемува кај пациентите со тешка хепатална инсуфициенција.

Пациенти со ренална инсуфициенција

Промените во концентрацијата на амлодипин во плазмата не се поврзани со степенот на бубрежна инсуфициенција, поради што се препорачува нормален режим на дозирање. Амлодипинот не се дијализира.

Педијатриска популација

Деца и адолесценти со хипертензија од 6 до 17 години.

Препорачана почетна антихипертензивна доза во педијатриската популација на возраст од 6 до 17 години е 2,5 mg еднаш дневно, но доколку не се постигне целната вредност на крвниот притисок по 4 недели, дозата може да се зголеми до 5 mg еднаш дневно. Повисока доза од 5 mg дневно не е испитувана кај педијатриска популација (видете ги деловите 5.1 и 5.2).

Деца под 6-годишна возраст

Нема достапни податоци.

Начин на примена

За перорална примена.

4.3 Контраиндикации

Амлодипинот е контраиндициран кај пациентите со:

- хиперсензитивност на дихидропиридинските препарати, на амлодипин или на некои помошни состојки наведени во делот 6.1;
- тешка хипотензија;
- шок (вклучувајќи го и кардиогениот шок);



- опструкција на излезниот тракт од левата комора (на пр. аортна стеноза од висок степен);
- хемодинамички нестабилна срцева слабост по претрпен акутен миокарден инфаркт.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Безбедноста и ефикасноста на амлодипинот во хипертензивна криза не е утврдена.

Пациенти со срцева слабост

Пациентите со срцева инсуфициенција треба да се лекуваат со претпазливост. Во долготрајната плацебо-контролирана студија на амлодипин кај пациенти со тешка срцева инсуфициенција (NYHA III и IV), пријавената инциденца на белодробен едем била поголема во групата третирана со амлодипин, во споредба со групата третирана со плацебо (видете го делот 5.1).

Блокаторите на калциумовите канали, вклучувајќи го и амлодипинот, треба да се употребуваат со претпазливост кај пациентите со конгестивна срцева слабост, бидејќи можат да го зголемат ризикот од појава на кардиоваскуларни нарушувања и смрт.

Употреба кај пациенти со нарушена хепатална функција

Полуживотот на амлодипинот е продолжен и вредностите на AUC се повисоки кај овие пациенти; дозирањето за оваа група пациенти не е точно утврдено и затоа терапијата треба да се почнува со пониските дози, и со претпазливост при започнување и при зголемување на дозите. За овие пациенти се препорачува бавна титрација на дозата и постојан медицински надзор.

Употреба кај постари пациенти

Кај старите лица зголемувањето на дозите треба да се спроведува со претпазливост (видете во деловите 4.2 и 5.2)

Употреба кај пациенти со нарушена ренална функција

Кај овие пациенти амлодипинот може да се применува во нормални дози. Промените во концентрацијата на амлодипин во плазмата не се поврзани со степенот на бубрежната инсуфициенција. Амлодипинот не се дијализира.

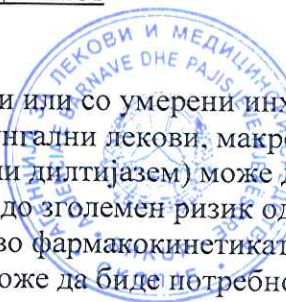
Амлодипинот Алкалоид содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми, како што се неподносливост на галактоза, целосен дефицит на лактаза или гликозно-галактозна малапсорбција, не смеат да го употребуваат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Ефекти на други лекови врз дејството на амлодипинот

СУРЗА4-инхибитори

Истовремената примена на амлодипин со силни или со умерени инхибитори на СУРЗА4 (протеаза-инхибитори, азолни антифунгални лекови, макролиди како еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтијазем) може да ја зголемат концентрацијата на амлодипинот, доведувајќи до зголемен ризик од хипотензија. Клиничката манифестација на овие варијации во фармакокинетиката може да биде изразено кај старите лица. Во ваков случај може да биде потребно внимателно следење и приспособување на дозата.



СУРЗА4-индјусери

По истовремена примена на СУРЗА4-индјусери, концентрацијата на амлодипин во плазмата може да варира. Оттаму, потребно е следење на крвниот притисок и внимателно регулирање на дозата, за време на и по истовремена примена, особено со силни индјусери на СУРЗА4 (на пр. рифампицин, хиперурикум перфоратум).

Грејпфрутот и сокот од грејпфрут не се препорачуваат за пациентите кои примаат амлодипин бидејќи со тоа може да се зголеми биорасположливоста на лекот и неговиот антихипертензивен ефект.

Дантролен (инфузија)

Кај животни се појавила смртоносна вентрикуларна тахикардија и кардиоваскуларен колапс предизвикани од хиперкалиемијата којашто била резултат на истовремена примена на инфузија на верапамил и дантролен. Кај пациентите подложни на малигна хипертермија како и при лекување на малигната хипертермија, поради ризикот од хиперкалиемија, се препорачува да се избегнува истовремената употреба на блокатори на калциумовите канали како што е амлодипинот.

Ефекти на амлодипинот врз дејството на други лекови

Ефектот на амлодипинот за намалување на крвниот притисок има адитивно дејство врз другите лекови со антихипертензивно дејство.

Такролимус

При истовремена примена со амлодипин постои ризик од зголемување на концентрацијата на такролимус во крвта, но фармакокинетскиот механизам на оваа интеракција не е потполно разјаснет. При примената на амлодипин кај пациентите лекувани со такролимус и со цел да се избегне токсичност предизвикана од такролимус, потребно е следење на концентрацијата на такролимус во крвта и соодветно приспособување на дозата на такролимус.

mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin) инхибитори

mTOR-инхибиторите како што се сиролимус, темсиролимус и еверолимус, се супстрати на СУРЗА. Амлодипинот е слаб СУРЗА-инхибитор. При истовремена употреба со mTOR-инхибитори амлодипинот може да ја зголеми изложеноста на mTOR-инхибиторите.

Циклоспорин

Не се спроведени студии на интеракција со циклоспорин и амлодипин кај здрави волонтери или кај други популациски групи, со исклучок на пациентите со бубрежна трансплантација, кај кои е забележано зголемување на концентрацијата (средна вредност 0 % – 40 %) на циклоспорин. Потребно е следење на нивото на циклоспорин кај пациентите со бубрежна трансплантација кои земаат амлодипин и намалување на дозата на циклоспорин доколку е потребно.

Симвастатин

Истовремената примена на повеќе дози амлодипин 10 mg со 80 mg симвастатин резултира со 77 % повисока изложеност на симвастатин во споредба со монотерапијата со симвастатин. Дозата на симвастатин треба да се ограничи на 20 mg дневно за пациентите кои примаат амлодипин.



Во клинички студии за интеракција, амлодипинот не влијаел на фармакокинетиката на аторвастатин, на дигоксин или на варфарин.

4.6 Бременост, доење и плодност

Бременост

Безбедноста на амлодипинот кај трудници не е воспоставена.

Во студии направени кај животни репродуктивната токсичност од амлодипинот се појавила при многу високи дози (видете во делот 5.3). Затоа примената во бременоста се препорачува само ако нема побезбедна замена и кога самата болест носи поголем ризик за мајката и за фетусот.

Доење

Амлодипинот се излучува во мајчиното млеко. Пропорцијата на мајчината доза што ја прима новороденчето/доенчето се проценува дека е 3 – 7 % (интерквартилен опсег), со максимална вредност од 15 %. Не е познато влијанието врз новороденчето/доенчето. Одлуката за тоа дали мајката ќе го продолжи/прекине доењето или ќе ја продолжи/прекине терапијата со амлодипин зависи од корисноста од доењето за детето и корисноста на амлодипинот за мајката.

Плодност

Кај некои пациенти кои примале калциумови блокатори е утврдена реверзибилна биохемиска промена на главата на сперматозоидите. Сепак, нема доволно податоци дали амлодипинот има некакво влијание на плодноста. Во една студија на стаорци било утврдено штетно дејство на плодноста предизвикано од амлодипинот (видете во делот 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Амлодипинот може да има мало или умерено влијание на способноста за возење и за ракување со машини. Ако на пациентот му се појави вртоглавица, главоболка, замор или гадење, не треба да вози ниту да ракува со машини. Ова е посебно важно на почетокот на терапијата.

4.8 Несакани дејства

Извештај за безбедносниот профил

Најчесто пријавувани несакани ефекти се сонливост, вртоглавица, главоболка, палпитации, црвенување, абдоминална болка, наузеја, оток на зглобовите, едеми и замор.

Табеларен приказ на несаканите дејства

Несакани дејства коишто се забележани и пријавени при терапија со амлодипин – нивната фреквенција на појавување се дефинира како: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); не многу чести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); многу ретки ($< 1/10\ 000$); со непозната честота (честотата на појавување не може да се одреди од достапните податоци).

Во рамките на секое групирање на фреквенција, несаканите реакции се прикажани со опаѓачка сериозност.

Системска класа на органи	Несакани дејства	Фреквенција
Нарушувања на крвта и на лимфинот систем	Леукоцитопенија, тромбоцитопенија	многу ретко
Нарушувања на имунолошкиот систем	Алергиска реакција	многу ретко
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	Хипергликемија	многу ретко
Психијатриски нарушувања	Депресија, промени во расположението (вклучувајќи анксиозност), инсомнија	не многу често
	Конфузија	ретко
Нарушувања на нервниот систем	Сонливост, вртоглавица, главоболка (посебно на почетокот од терапијата)	често
	Тремор, дисгеузија, синкопа, хипоестезија, парестезија	не многу често
	Хипертонија, периферна невропатија	многу ретко
	Екстрапирамидални нарушувања	непознато
Нарушувања на окото	Нарушување на видот (вклучувајќи диплопија)	често
Нарушувања на увото и на лабиринтот	Тинитус	не многу често
Нарушувања на срцето	Палпитации	често
	Аритмија (вклучувајќи брадикардија, вентрикуларна тахикардија и атријална фибрилација)	не многу често
	Инфаркт на миокардот	многу ретко
Нарушувања на крвните садови	Зацрвенување	често
	Хипотензија	не многу често
	Васкулитис	многу ретко
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Диспнеја	често
	Кашлица, ринитис	не многу често
Гастроинтестинални нарушувања	Абдоминална болка, наузеја, диспепсија, нарушување на работата на цревата (вклучувајќи дијареја, констипација)	често
	Повраќање, сува уста	не многу често
	Панкреатитс, гастритис, гингивална хиперплазија	многу ретко
Хепатобилијарни нарушувања	Хепатитис, жолтица, покачени хепатални ензими*	многу ретко

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Алопеција, пурпура, дисколорација на кожата, хиперхидроза, пруритус, исип, егзантема, уртикарија	не многу често
	Ангиоедем, мултиформен еритем, ексфолијативен дерматитис, Стивенс-Цонсонов синдром, Квинкеов едем, фотосензитивност	многу ретко
	Токсична епидермална некролиза	непознато
Мускулноскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Отоци на зглобовите, мускулни грчеви	често
	Артралгија, мијалгија, болка во грбот	не многу често
Нарушувања на бубрезите и на уринарните патишта	Нарушување на мокрењето, ноктурија, зголемено мокрење	не многу често
Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките	Импотенција, гинекомастија	не многу често
Општи заболувања и состојби на местото на апликација	Едем	многу често
	Замор, астенија	често
	Болка во градите, болка, малаксаност	не многу често
Испитувања	Покачена телесна тежина, намалена телесна тежина	не многу често

*најчесто поврзано со холестаза

Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите 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-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Има ограничено искуство за намерно предозирање со амлодипин.

Симптоми

Достапните податоци сугерираат дека големото предозирање може да предизвика тешка периферна вазодилатација и можна рефлексна тахикардија. Пријавена е значајна и веројатно продолжена системска хипотензија, вклучително и шок со фатален крај. Ретко е пријавен не-кардиоген белодробен едем како последица на предозирање со амлодипин, што може да се манифестира со одложен почеток (24-48 часа по ингестијата) и бара вентилаторна поддршка. Раните мерки за ресусцитација



(вклучувајќи преоптоварување со течност) за одржување на перфузијата и срцевиот минутен волумен може да бидат преципитирачки фактори.

Третман

При појавата на клинички значајна хипотензија поради предозирање со амлодипин потребно е активно кардиоваскуларно следење коешто вклучува постојано следење на срцевата и на респираторната функција, да се подигнат нозете на пациентот како и да се следи волуменот на крвта и исфрлањето на урината.

Примената на вазоконстрикторите може да биде корисна со цел да се подобри васкуларниот тонус и крвниот притисок, под услов да не постои контраиндикација. Интравенозно применет калциум глуконат може да биде корисен во однос на антагонизирачкиот ефект на блокаторите на калциумовите канали.

Гастричната лаважа може да биде корисна во некои случаи. Примената на активен јаглен кај здрави волонтери до два часа од примената на 10 mg амлодипин покажала намалување на апсорпционата стапка на амлодипинот.

Бидејќи амлодипинот во голема количина се врзува за протеините, дијализата не би била корисна.

5 ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: блокатор на калциумовите канали; селективен блокатор на калциумовите канали со претежно васкуларно дејство.

АТС код: C08CA01

Амлодипинот е инхибитор на инфлуксот на калциумовите јони од дихидропиридинската група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциумовите јони) и го инхибира трансмембранскиот инфлукс на калциумови јони во срцевиот мускул и во мазните мускули на крвните садови.

Механизмот на антихипертензивното дејство на амлодипинот се должи на директниот релаксаторен ефект врз мазните мускули на крвните садови. Прецизниот механизам со којшто амлодипинот ја лекува ангина не е потполно јасен, но се знае дека амлодипинот го намалува исхемичното оптоварување на следните два начина:

1. Амлодипинот ги шири периферните артериоли и на тој начин го намалува тоталниот периферен отпор (afterload) против којшто работи срцето. Бидејќи срцевиот ритам останува стабилен, ова намалување на оптоварувањето на срцето ги намалува потрошувачката на енергија и потребите од кислород на миокардот.
2. Механизмот на дејство на амлодипинот најверојатно вклучува и дилатација на главните коронарни артерии и артериоли, како во здравите така и во исхемичните регии. Оваа дилатација го зголемува доводот на кислород во миокардот кај пациентите со спазма на коронарните артерии (Prinzmetal-ова ангина).

Кај пациентите со висок крвен притисок еднократната дневна доза обезбедува клинички значајна редукција на крвниот притисок, во легната или во исправена



положба, во период од 24 часа. Дејството на лекот настапува постепено поради што при земање амлодипин не се појавува акутна хипотензија.

Кај пациентите со ангина пекторис примената на амлодипин еднаш дневно го зголемува вкупното време на физичкиот напор, времето до појава на ангинозен напад, како и времето за појава на депресија на ST-сегментот од 1 mm и ја намалува фреквенцијата на ангинозните напади и земањето на нитроглицерин.

Употребата на амлодипинот не предизвикува несакани метаболични ефекти, ниту промени на липидниот статус во плазмата и може да го земаат болни со астма, дијабетес или со гихт.

Употреба кај пациенти со коронарна артериска болест (КАБ)

Ефикасноста на амлодипинот кај КАБ пациенти е испитувана во независна, мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија од 1997 пациенти; Споредба на амлодипин и еналаприл во спречувањето на појава на тромбоза (CAMELOT). Од овие пациенти 663 биле лекувани со амлодипин 5 - 10 mg, 673 пациенти биле лекувани со еналаприл 10 - 20 mg и 655 пациенти биле лекувани со плацебо, како додаток на терапијата со статини, бета-блокатори, аспирин и диуретици во рок од две години. Резултатите се претставени во Табела 1 и укажуваат дека амлодипинот е асоциран со помалку хоспитализации за ангина и процедури на реваскуларизација кај пациенти со КАБ.

Табела 1. Инциденца на клиничките исходи од студијата CAMELOT

Исходи	Кардиоваскуларни случувања, No. (%)			Амлодипин версус плацебо	
	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Процент на случувања (95 % интервал на сигурност)	P- вредност
<u>Примарна точка</u>					
Несакани кардиоваскуларни ефекти	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 – 0,88)	.003
<u>Индивидуални компоненти</u>					
Коронарна реваскуларизација	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54 – 0,98)	.03
Хоспитализација поради ангина	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41 – 0,82)	.002
Нефатален миокарден инфаркт	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37 – 1,46)	.37
Мозочен удар или минлив исхемичен	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19 –	.15

напад				1,32)	
Кардиоваскуларна смрт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48 – 12,7)	.27
Хоспитализација поради коронарна срцева слабост	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14 – 2,47)	.46
Ресусцитиран кардијак арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	.04
Новооткриена периферна васкуларна болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50 – 13,4)	.24

Употреба кај пациенти со срцева слабост

Хемодинамичките студии и контролираните клинички студии со физичко оптоварување изведени кај пациенти со NYHA класа II – IV срцева слабост покажале дека амлодипинот не доведува до клиничко влошување на состојбата на пациентите измерено преку поднесувањето на физичкото оптоварување, ејекционата фракција на левата комора и клиничката симптоматологија.

Во плацебо-контролираната студија (PRAISE) изведена на пациенти со NYHA класа III – IV срцева слабост кои примале дигоксин, диуретици и АКЕ-инхибитори се покажало дека амлодипинот не го зголемува ризикот од морталитетот или комбинираниот ризик од морталитет и морбидитет кај пациентите со срцева слабост.

Во *follow up* плацебо-контролирана студија (PRAISE-2) со амлодипин кај пациенти со NYHA класа III – IV срцева слабост без клинички симптоми или објективни наоди коишто укажуваат на исхемична болест, со примена на стабилни дози на АКЕ-инхибитори, дигиталис и диуретици е докажано дека амлодипинот нема влијание на вкупниот кардиоваскуларен морталитет. Кај истата популација примената на амлодипин била поврзана со зголемен број пријави на пулмонален едем.

Испитување за превенција на миокарден инфаркт (ALLHAT)

Двојно слепа рандомизирана морбидитет-морталитет студија ALLHAT (анг. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) била изведена за да се споредат поновите тераписки средства: амлодипинот 2,5 – 10 mg/d (блокатор на калциумовите канали) или лизиноприл 10 – 40 mg/d (АКЕ-инхибитор) како лекови од прв избор, во однос на тиазидните диуретици, хлорталидон 12,5 – 25 mg/d кај пациентите со блага до умерена хипертензија.

Вкупно 33,357 хипертензивни пациенти на возраст од 55 години или постари биле рандомизирани и следени приближно 4,9 години. Пациентите имале барем уште еден ризик-фактор за појава на хронична срцева слабост: претходен миокарден инфаркт или мозочен удар (> 6 месеци пред почетокот на студијата), потврда за атеросклеротична болест (51,5 %), дијабетес тип 2 (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dL (11,6 %), хипертрофија на левата комора дијагностицирана со ЕКГ или со ехокардиографија (20,9 %), пушач (21,9 %).

Примарната цел на студијата била збир на фатална хронична срцева слабост или нефатален миокарден инфаркт. Немало значајна разлика меѓу терапијата со амлодипин и терапијата со хлорталидон: RR 0,98 95 % CI (0,90 – 1,07) p = 0,65. Помеѓу

секундарните целни точки инциденцата на срцева слабост (компонента на збирната комбинирана кардиоваскуларна целна аточка) била значајно повисока при терапијата со амлодипин во споредба со терапијата со хлорталидон (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25 – 1,52] $p < 0,001$). Сепак, крајните резултати од студијата покажале дека нема голема разлика меѓу амлодипинот и хлорталидонот во смртноста од сите причини, RR 0,96 95 % CI [0,89 – 1,02] $p = 0,20$.

Употреба кај деца (на 6-годишна возраст и повозрасни)

Во студија со 268 деца на возраст од 6 до 17 години со преобладавајќа секундарна хипертензија, амлодипинот во дози од 2,5 mg и 5 mg се покажал како поефикасен од плацебо при намалување на систолниот крвен притисок. Разликата меѓу двете дози не била статистички сигнификантна.

Долготрајниот ефект на амлодипинот на растот, развојот на пубертетот и на општиот развој не се утврдени, а исто така не е познат и долготрајниот ефект на употребата на амлодипин во детството за спречување на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет во возрасната доба.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција, дистрибуција, врзување за плазма-протеините

По орална апликација на терапевтските дози, амлодипинот добро се апсорбира, а максималните концентрации во крвта се постигнуваат по 6 до 12 часа од примањето. Процентот е дека апсолутната биорасположливост се движи од 64 до 80 %. Волуменот на дистрибуција е приближно 21 l/kg. Испитувањата *in vitro* укажуваат дека околу 97,5 % од циркулирачкиот амлодипин се врзува со плазма-протеините. Биорасположливоста на амлодипинот не се менува со внесот на храна.

Метаболизам/елиминација

Полувремето на елиминација е 35 – 50 часа и е постојано со дозирање еднаш дневно. Амлодипинот во голем дел се метаболизира во црниот дроб, до неактивни метаболити, при што 60 % од метаболитите и 10 % од непроменетиот амлодипин се излучуваат преку урината.

Употреба кај пациенти со хепатална инсуфициенција

Достапни се многу ограничени клинички податоци за примената на амлодипин кај пациентите со хепатална инсуфициенција. Пациентите со хепатална инсуфициенција имаат намален клиренс на амлодипинот, подолг полуживот и покачена AUC за 40 – 60 %.

Употреба кај постари пациенти

Времето потребно за постигнување на максималната концентрација во плазмата е слично кај старите и кај помладите пациенти. Клиренсот на амлодипинот е намален со резултирачко зголемување на AUC и полуживотот на елиминација кај постарите лица. Зголемувањето на AUC и полувремето на елиминација кај пациентите со конгестивна срцева слабост биле очекувани во однос на возраста.

Педијатриска популација

Спроведена е фармакокинетска студија кај 74 хипертензивни деца на возраст од 1 до 17 години (34 пациенти на возраст од 6 до 12 години и 28 на возраст од 13 до 17 години) кои примале амлодипин меѓу 1,25 и 20 mg еднаш или двапати дневно. Кај децата на возраст од 6 до 12 години и адолесцентите од 13 до 17 години, утврден е клиренс



(CL/F) од 22,5 и 27,4 L/hr кај машки и 16,4 и 21,3 L/hr кај девојчињата. Забележана е голема варијабилност помеѓу испитуваните лица. Податоците кај деца под 6-годишна возраст се ограничени.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Репродуктивна токсичност

Репродуктивните студии кај стаорци и кај глувци покажале одложено породување, продолжено траење на болките, намалено преживување на родените малечки при дози 50 пати поголеми од максималната доза за луѓе, базирани на mg/kg.

Нарушување на фертилноста

Нема никакво намалување на фертилноста кај стаорци третирани со амлодипин (мажјаци 64 дена и женки 14 дена пред парењето) кои примиле доза од 10 mg/kg/ден (8 пати* поголема доза од препорачаната доза за луѓе од 10 mg, одредено врз база на mg/m²). Во друга студија на мажјаци стаорци кои примале доза амлодипин за луѓе во период од 30 дена, утврдено е намалено ниво на плазма фоликулостимулирачкиот хормон, намален тестостерон, намалена густина на спермата и намален број на зрели спарматиди, како и намален број на Сертолиеви клетки.

Карциногенеза, мутагеност

Стаорци и глувци третирани две години со концентрации калкулирани за да одговараат на дневните дозни нивоа од 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg дневно, не покажале појава на карциногеност. Највисоката доза (за глувци слична, а за стаорци двапати поголема од максималната препорачана клиничка доза од 10 mg на mg/m²) била блиска со максималната толерантна доза за глувците, но не и за стаорците. Студиите за мутагеност не покажале никаква промена на гените и на хромозомите.

*Базирано на тежина од 50 kg

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенти

Лактоза, монохидрична
Целулоза, микрокристална
Магнезиум стеарат

6.2 Некомпатибилности

Не е апликативно.

6.3 Рок на употреба

3 (три) години.

6.4 Начин на чување

Лекот треба да се чува во оригинално пакување заштитено од светлина.
Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!



6.5 Пакување

Амлодипин Алкалоид 5 mg таблети

Блистер (AL/PVC); секој блистер содржи 10 таблети.

Картонската кутија содржи 30 таблети (3 блистери) и упатство за пациентот.

Амлодипин Алкалоид 10 mg таблети

Блистер (AL/PVC); секој блистер содржи 15 таблети.

Картонската кутија содржи 30 таблети (2 блистера) и упатство за пациентот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Нема посебни барања.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје

Бул. Александар Македонски бр 12

1 000 Скопје, Република Северна Македонија

тел.: +389 2 31 04 000

факс: +389 2 31 04 021

www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Амлодипин Алкалоид 5 mg таблети:

Амлодипин Алкалоид 10 mg таблети:

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври, 2022 г.



