

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ**1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД**

NORVASC®/Норваск 5 mg таблети
NORVASC®/Норваск 10 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 6,944 mg амлодипин безилат еквивалентен на 5 mg амлодипин.
Една таблета содржи 13,889 mg амлодипин безилат еквивалентен на 10 mg амлодипин.

За комплетна листа на ексципиенти, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети за перорална употреба.

Норваск 5 mg таблети: бели осмоаголни таблети означени на едната страна со AML-5 и со Pfizer на другата страна.

Норваск 10 mg таблети: бели осмоаголни таблети означени на едната страна со AML-5 и со Pfizer на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ**4.1 Терапевтски индикации**

Хипертензија.

Профилактика на хронична стабилна ангина пекторис.

Prinzmetal-ова (нестабилна) ангина пекторис дијагностицирана од кардиолог.

Кај пациенти со хипертензија, Норваск може да се употребува во комбинација со тиазидни диуретици, α - и β -блокатори или АКЕ-инхибитори. За ангина пекторис, Норваск може да се употреби како монотерапија, или во комбинација со други антиангинозни лекови кај пациенти со ангина пекторис која е отпорна на нитрати и/или на адекватни дози на β -блокатори.

Норваск добро го поднесуваат пациенти со срцева слабост и со историја на хипертензија или исхемична болест на срцето.

4.2 Дозирање и начин на употреба

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

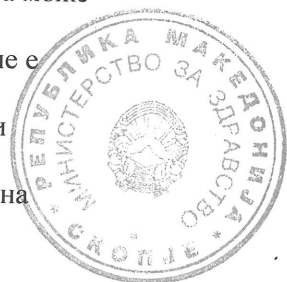
При истовремена терапија со тиазидни диуретици, β -блокатори или АКЕ-инхибитори не е потребно прилагодување на дозата на амлодипинот.

Употреба кај постари: Норваск, употребен во слични дози и кај постари и кај помлади пациенти се поднесува добро. Затоа се препорачува нормален режим на дозирање.

Употреба кај пациенти со хепатално нарушување: види во делот 4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредувања.

Употреба кај пациенти со ренално нарушување: Промените на концентрациите на амлодипинот во плазмата не корелираат со степенот на реналното нарушување, заради тоа се препорачува нормален дозен режим. Амлодипинот не се дијализира.

Употреба кај деца: не се препорачува.



4.3 Контраиндикации

Норваск е контраиндициран кај пациенти со позната преосетливост на дихидропиридины, амлодипин, или на кој било од ексципиентите.

Норваск не смее да се употребува при кардиоген шок, клинички значајна аортна стеноза, нестабилна ангина пекторис (освен Prinzmetal-ова ангина).

Бременост и лактација.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Употреба кај пациенти со срцева инсуфициенција: во долготрајно, контролирано со плацебо испитување на амлодипинот (PRAISE-2) кај пациенти со срцева инсуфициенција од неисхемична етиологија од класа NYHA III и IV, амлодипинот беше доведен во врска со зголемениот број извештаи за белодробен едем и покрај незначајната разлика во инциденцата на влошувањето на срцевата инсуфициенција во споредба со плацебото (види дел 5.1 Фармакодинамски својства).

Употреба кај пациенти со нарушена хепатална функција: како кај сите калциум антагонисти, полуживотот на амлодипинот е продолжен кај пациенти со нарушена хепатална функција и препораките за дозирање не се утврдени. Поради тоа, кај овие пациенти амлодипинот треба да се администрира претпазливо.

Нема податоци за употребата на амлодипинот, за време или во период од еден месец по инфаркт на миокард.

Безбедноста и ефикасноста на Норваск при хипертензивни кризи не е потврдена.

5. Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Администрацијата на амлодипинот со тијазидини диуретици, α -блокатори, β -блокатори, АКЕ-инхибитори, нитрати со долго дејство, сублингвален нитроглицерин, нестероидни антиинфламаторни препарати, антибиотици и орални хипогликемици е безбедна.

Податоците *in vitro* добиени при испитувањата со човечка плазма укажуваат дека амлодипинот нема ефекти врз врзување на дигоксин, фенитоин, варфарин или индометацин со плазма-протеините.

Посебни испитувања: ефекти на други препарати врз амлодипинот

Циметидин: истовремената употреба на амлодипинот со циметидин не ја менува фармакокинетиката на амлодипинот.

Сок од грејпфрут: истовремената употреба 240 ml сок од грејпфрут со еднакратна орална доза од 10 mg амлодипин кај 20 здрави доброволци немаше значајни ефекти врз фармакокинетиката на амлодипинот.

Силденафил: кога амлодипинот и силденафилот се употребуваат во комбинација, секој од нив го манифестира намалувањето на крвниот притисок независно еден од друг.

Посебни испитувања: ефекти на амлодипинот врз други препарати

Аторвастатин: истовремената администрација на повеќекратни дози од 10 mg амлодипин со 80 mg аторвастатин не резултирале со промени во динамичката рамнотежа на фармакокинетските параметри на аторвастатинот.

Дигоксин: истовремената администрација на амлодипин со дигоксин не ги менува нивоата на дигоксин во серумот или реналниот клиренс кај нормални волонтери.

Варфарин: истовремената администрација на амлодипин со варфарин не го менува времето на протромбинскиот одговор на варфарин.

Циклоспорин: фармакокинетските испитувања со циклоспорин покажале дека амлодипинот не ја менува значајно фармакокинетиката на циклоспоринот.

Интеракции лек/лабораториски тестови: не се познати.



4.6 Бременост и доене

Иако е утврдено дека некои дихидропиридински состојки се тератогени кај животни, нема податоци за тератогениот ефект за амлодипинот кај стаорци и зајаци. Нема клиничко искуство со лекот при бременост или лактација. Затоа, амлодипин не треба да се употребува во тек на бременоста, лактацијата, или во репродуктивниот период освен ако се користи ефикасна контрацепција.

4.7 Влијание врз способноста за возење или управување со машини

Клиничкото искуство со амлодипин не укажува на нарушување на способноста на управување со моторно возило или со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите појави забележани при испитувањата со амлодипин се карактеризирани, според системот по органи и зачестеност. Зачестеноста е дефинирана како: многу често (>10%); често (>1%, <10%); не многу често (>0,1%, <1%); ретко (>0,01%, <0,1%) и многу ретко (<0,01%).

Нарушувања на крвниот и лимфниот систем	тромбоцитопенија	многу ретко
Нарушувања на имуниот систем	алергиски реакции	многу ретко
Нарушувања на метаболизмот и варењето	хипергликемија	многу ретко
Психијатриски нарушувања	инсомнија, промени во расположение	не многу често
Нарушувања на нервниот систем	сонливост, мачнина, главоболка	чести
	тремор, нарушувања на вкусот, синкопа, хипоестезија, параестезија	не многу често
	периферна невропатија	многу ретко
Нарушувања на видот	пречки во видот	не многу често
Нарушувања на внатрешното уво и лавиринтот	тинитус	не многу често
Кардиолошки нарушувања	палпитации	често
	миокарден инфаркт, аритмија, вентрикуларна тахикардија и атријална фибрилација	многу ретко
Васкуларни нарушувања	вцрвување	често
	хипотензија	не многу често
	васкулитис	многу ретко
Респираторни нарушувања	диспнеја, ринитис	не многу често
	кашлица	многу ретко



Гастроинтестинални нарушувања	абдоминална болка, наузеја	често
	повраќање, диспепсија, нарушувања на столицата, сува уста	не многу често
	панкреатитис, гастритис, хиперплазија на гингивите	многу ретко
Хепатобилијарни нарушувања	хепатитис, жолтица и зголемени вредност на хепаталните ензими (најчесто поврзани со холестаза)	многу ретко
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	алопеција, пурпура, дисколорација на кожата, зголемено потење, пруритус, исип	не многу често
	ангиоедем, еритема мултиформе, уртикарија	многу ретко
Нарушувања во скелетномускулниот систем	артралгија, миалгија, грчеви во мускулите, болка во грбот	не многу често
Ренални и уринарни нарушувања	нарушувања во мокрењето, ноктурија, зачестено мокрење	не многу често
Нарушувања во репродуктивниот систем и дојките	импотенција, гинекомастија	не многу често
Општи нарушувања	едем, замор	често
	градна болка, астенија, болка, изнемоштеност	не многу често
	зголемување на тежината, намалување на тежината	не многу често

4.9 Предозирање

Достапните податоци сугерираат дека големо предозирање може да предизвика тешка периферна вазодилатација и можна рефлексна тахикардија. Забележана е значајна и веројатно продолжена системска хипотензија вклучително и шок со фатален крај.

Администрирањето на активен јаглен кај здрави волонтери веднаш или после два часа од ингестија на амлодипин 10 mg докажано е дека ја намалува абсорпцијата на амлодипинот. Гастричната лаважа може да биде корисна во некои случаи. Клинички значајна хипотензија како последица од предозирање со амлодипинот бара активна кардиоваскуларна поддршка со често пратење на кардијалните и респираторни функции, подигање на екстремитетите, и надгледување на циркулаторниот волумен и диурезата. Може да се употреби вазоконстриктор за воспоставување на васкуларниот тонус и крвниот притисок, под услов неговото земање да не е контраиндицирано. Калциум глюконат даден интравенски може да се покаже корисен во поништувањето на ефектите на блокада на калциумовите канали. Бидејќи амлодипинот се врзува во голем процент со плазма-протеините, малку е веројатно дека дијализата би била од корист.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: селективен блокатор на калциумови канали.



ATC код: C08CA01

5.1 Фармакодинамски својства

Амлодипин е инхибитор на инфлуксот на калциумовите јони од дихидропиридинска група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциумовите јони) и го инхибира трансмембранскиот инфлукс на калциумови јони во срцевиот 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 кој амлодипинот ја лекува пекторалната ангина не е потполно јасен, но се знае дека амлодипинот го намалува исхемичното оптоварување на следните два начина:

- 1) Амлодипин ги шири периферните артериоли и на тој начин го намалува тоталниот периферен отпор (afterload) против кој срцето работи. 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 и варијанта).

Кај пациенти со висок крвен притисок еднакратната дневна доза обезбедува клинички значајна редукција на крвниот притисокот, во легната или исправена положба во период од 24 часа. Дејството на лекот настапува постепено поради што при земање на амлодипин не се јавува акутна хипотензија.

Кај пациенти со ангина пекторис, администрацијата 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 S-T 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 гихт.

Употреба кај пациенти со срцева инсуфициенција: Хемодинамските испитувања и контролираните клинички опити со физичко оптоварување кај пациенти со кардијална инсуфициенција (NYHA, II-IV) покажаа дека амлодипинот не предизвикува клиничко влошување на лево-вентрикуларното истиснување и на клиничките симптоми, оценето преку толеранцијата на оптоварувањето.

Едно контролирано испитување со плацебо (PRAISE), наменето да се оценат пациентите со кардијална инсуфициенција (NYHA, III-IV) кои примаат дигоксин, диуретици и АКЕ-инхибитори, покажа дека амлодипинот не предизвикува зголемување на ризикот од смртност или комбинирано, морбидитет и mortalитет кај пациентите со кардијална инсуфициенција.

Во продолжено, долготрајно, плацебо контролирано испитување (PRAISE-2) на амлодипинот, кај пациенти со срцева инсуфициенција NYHA III и IV без клинички симптоми или објективни податоци за основно исхемично заболување, со стабилни дози на АКЕ инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипинот немал ефект врз вкупната или кардиоваскуларната смртност. Кај истата популација амлодипинот бил поврзан со поголем број извештаи за белодробен едем и покрај безначајната разлика во инциденцата на влошување на срцевата инсуфициенција во споредба со плацебо.

Рандомизирана двојно-слепа студија за морбидитет-морталитет наречена антихипертензивна терапија за намалување на масите за превенција на срцев удар (ALLHAT) била изведена за да се спореди со понови лекови: амлодипин 2,5-10 mg/ден (блокатор на калциумови канали) или лизиноприл 10-40 mg /ден (АКЕ-инхибитор) како прва линија на терапија во споредба со тиазиден диуретик, хлортамидон 12,5-25 mg /ден кај лесна до умерена хипертензија. Вкупно 33.357 хипертензивни пациент на возраст над 55 години биле рандомизирани и следени вкупно 4,9 години. Пациентите имале најмалку еден дополнителен CHD ризик фактор,



Збирен извештај за особините на лекот

вклучувајќи: претходен миокарден инфаркт или мозочен удар > 6 месеци претходно евидентиран или документација за други атеросклеротични CVD (генерално 51,5 %), дијабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), хипертрофија на левата комора дијагностицирана со електрокардиограм или ехокардиографија (20,9 %), пушење на цигари (21,9 %).

Основната цел била комбинација од фатална CHD или не-фатален миокарден инфаркт. Без значајна разлика во основната цел помеѓу терапија базирана на амлодипин и терапија базирана на хлортамидон: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Помеѓу секундарните цели, инциденцата на срцева инсуфициенција (компонента на композитната кардиоваскуларна цел) беше значајно повисока кај групата со амлодипин споредбено со групата со хлортамидон (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Меѓутоа, немаше значајна разлика во смртноста од сите причини, помеѓу терапијата базирана на амлодипин и терапија базирана на хлортамидон. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Во студијата беа инволвирани 268 деца на возраст од 6-17 години со предоминантна секундарна хипертензија, компарирани 2,5 mg доза, и 5 mg доза од амлодипин со плацебо, покажа дека двете дози сигнификантно го намалуваат систолниот крвен притисок повеќе отколку плацебо. Разликата помеѓу двете дози не беше статистички значајна.

Долгорочните ефекти на амлодипин врз растот, пубертетот и општиот развој не се проучени. Долгорочната ефикасност на амлодипинот како терапија во детството за намалување на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет во подоцнежната возраст исто така не се потврдени.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција, дистрибуција, врзување за плазма протеини: после оралната администрација на терапевтски дози, амлодипинот добро се апсорбира, а максималните концентрации во крвта се постигнуваат по 6 до 12 часа од примањето. Апсолутната биорасположливост изнесува од 64-80%. Волуменот на дистрибуција е околу 21 l/kg. Испитувањата *in vitro* укажуваат дека околу 97,5% од циркуирачкиот амлодипин се врзува со плазма-протеините.

Биотрансформациј/елиминација: полуживотот на плазма-елиминацијата е околу 35 до 50 часа, што дозволува дозирање еднаш дневно. Амлодипин, во голем дел се метаболизира во црниот дроб до неактивни метаболити, а 60% од метаболитите и 10% непроменет се екскретираат во урината.

Употреба кај постари: времето за кое се постигнуваат максимални концентрации на амлодипинот во плазма е слично и кај постари и кај помлади пациенти. Клиренсот на амлодипинот има тенденција на намалување, што резултира со зголемување на AUC и на полуживотот на елиминација кај постари пациенти. Зголемувањето на AUC и на полуживотот на елиминација кај пациенти со конгестивна срцева инсуфициенција беше очекувано кај испитуваната старосна група.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Не е апликативно.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Микрокристална целулоза, дибазичен калциум фосфат безводен, натриум скробен гликолат, магнезиум стеарат.

6.2 Инкомпатибилност

Нема.



Збирен извештај за особините на лекот

6.3 Рок на траење

4 години.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 Посебни мерки на чување

Да се чува на температура под 25°C.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Норваск 5 mg таблети се бели, осмоаголни таблети означени на едната страна со AML-5 и со Pfizer на другата страна.

Норваск 10 mg таблети се бели, осмоаголни таблети означени на едната страна со AML-5 и со Pfizer на другата страна.

Картонска кутија содржи 30 таблети Норваск 5 mg во 3 PVC/PVDC блистери.

Картонска кутија содржи 30 таблети Норваск 10 mg во 3 PVC/PVDC блистери.

6.6 Инструкции за употреба/ракување

За перорална употреба.

7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Септима ДООЕЛ

ул. Сава Ковачевиќ 13 бр.9

1000 Скопје, Република Македонија

Производител

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Heinrick-Mack-Strasse 35

89257 Illertissen

Germany

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

