



## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА КАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

VAZOTAL таблети 5 mg

VAZOTAL таблети 10 mg

### 2. СОСТАВ НА ЛЕКОТ

1 таблета содржи 5 mg амлодипин како амлодипин бесилат;

1 таблета содржи 10 mg амлодипин како амлодипин бесилат.

### 3. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 3.1. Терапевтски индикации

##### **Артериска хипертензија**

Амлодипин е индициран во третманот на хипертензија како монотерапија или пак во комбинација со други антихипертензивни (диуретици, АЦЕ инхибитори, бета блокатори, алфа блокатори).

##### **Ангина пекторис**

Амлодипин е индициран во профилакса на хронична стабилна ангина пекторис и во третман на Prinzmetal-овата ангина пекторис. Може да се користи како монотерапија или пак во комбинација со други антиангинални лекови.

Третманот на артериската хипертензија или стабилна ангина пекторис со амлодипин добро се толерира кај пациенти со срцеви заболувања.

#### 3.2 Дозирање и начин на апликација

Почетната доза во третманот на хипертензија и ангина пекторис е 5 mg амлодипин еднаш на ден. Дозата може да се зголеми на максимум 10 mg еднаш на ден.

Лекоот не се препорачува кај деца.

Не е потребна корекција во дозирањето на амлодипинот доколку се дава едновременно со тиазидните диуретици, бета блокатори и инхибиторите на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (АЦЕ инхибитори).





Фармакокинетските испитувања укажуваат дека амлодипинот не ја менува значајно фармакокинетиката на циклоспоринот.

Кај здрави доброволци, едновремената администрација на амлодипинот со дигоксинот не резултира со промени на серумските концентрации на дигоксинот ниту пак со реналниот клиренс на дигоксинот.

Фармакокинетиката на амлодипинот не е променета после едновремена апликација со циметидинот.

После едновремена администрација на амлодипинот со warfarin нема регистрирано промени во протромбинското време.

Ин витро испитувања со хумана плазма укажуваат дека амлодипинот нема ефекти на врзувањето за протеини на дигоксинот, фенитоинот, warfarin-от и индометацинот.

Џус од грејфрут може да ја зголеми концентрацијата на амлодипин, но ова покачување е сосема благо и значајно не го менува дејството на амлодипинот.

## 7. Бременост и доене

Амлодипинот според FDA и WHO за негова примена кај бремени жени и жени кои дојат спаѓа во категорија C.

Во предклиничките испитувања изведени кај лабораторијски животни (стаорци и зајаци), амлодипинот не покажал тератогени ефекти. Сепак сепак нема доволно клинички податоци за користењето на овој препарат кај бремени жени и кај жени кои дојат. Не се препорачува примена на амлодипинот кај бремени жени и кај жени кои дојат. Исто така не се препорачува и кај млади женски особи кои не земаат контрацептивни средства и кај кои постои веројатност да забременат.

### *Ефекти на психофизичките способности*

Амлодипинот нема ефекти на способноста за управување со моторно возило и машини за работа. Кај одреден број на пациенти на почетокот на терапијата може да предизвика поспаност и малаксаност. Доколку кај пациентот се јават вакви симптоми пожелно е во тој период пациентот да не управува со моторно возило или пак со машини за работа.

## 8. Несакани ефекти

Амлодипинот генерално добро се поднесува. Евентуалните несакани ефекти во текот на третманот се релативно благи и транзиторни. Најчести несакани ефекти се



главоболка, периферна едема, подуеност, палпитации, вртоглавица, сомноленција, мачнина, абдоминални болки и наузеја.

Поретко можат да се јават: астенија, синкопа, диспепсија, отечнато дефецирање, панкреатит, гингивална хиперплазија, алопеција, диспнеја, мускулни болки, миалгија, артралгија, болки во крстот, периферна неуропатија, тромбоцитопенија, леукопенија, васкулит, импотенција, гинекомастија, хипергликемија, почесто мокрење, визуелни пореметувања,

Многу ретко можат да се јават несакани ефекти во смисол на зголемена хепатална ензимска активност, хепатит.

Кај одреден мал број на пациенти можат да се јават кожни реакции како раш по кожата, чешање, ангиоедем и еритем мултиформен.

Кај некои пациенти можат да се јават одредени несакани ефекти како што се миокарден инфаркт, аритмија (вклучувајќи ја и вентрикуларната тахикардија и артериска фибрилација), болки во градите, симптоми кои се евидентирани кај одреден број на пациенти, а не мораат да бидат како причина од примена на лекот.

## 9. Предозирање

Има сосема мал број на испитувања за симптомите од предозирање на овој препарат. Податоците за предозирање на овој препарат укажуваат дека доколку се предозира овој препарат можна е појава на периферна вазодилатација со пролонгирана системска хипотензија. Може да се јави и кардиоваскуларен колапс и шок.

Гастрична лаважа е пожелна кај пациенти кои се предозирани со овој препарат. При клинички значајна хипотензија, потребно е мониторирање на на кардиоваскуларната функција, регулирање на на респираторната и кардијалната функција, регулирање на циркулаторниот волумен и регулација на диурезата. При вакви состојби пожелно е да се дадат вазоконстриктори за да се подобри васкуларниот тонус. Интраваскуларна апликација на калциум глуконатот е добра за превенција од ефектот на инхибицијата на калциумовите канали. Амлодипинот силно се врзува за плазматските протеини заради што хемодијализата не е корисна.

## 10. Фармаколошки карактеристики.



### 10.1. Фармакодинамски карактеристики:

Амлодипинот е препарат кој спаѓа во групата позната како калциумови антагонисти и според АТС класификацијата тој спаѓа во (АТС: С08СА01).

Исто како и другите лекови од оваа група, амлодипинот врши инхибиција на навлегувањето на калциумот низ клеточната мембрана на срцето и мазната мускулатура на крвните садови преку L-тип на калциумови канали, при што е редуциран васкуларниот мускулен тонус. Тоа резултира со дилатирање на артериите и релаксирање на срцевиот мускул.

Антихипертензивната активност на амлодипинот се базира на директниот релаксирачки ефект на артериолите и срцето, што резултира со редукција на вкупниот периферен отпор и штедење на срцевиот мускул преку намалената потреба на миокардот за кислород. Амлодипинот делува на крвните садови селективно (ефектите на крвните садови се за 80 пати поснажни од ефектите на срцевиот мускул).

Кај пациенти со ангина, анти-исхемичните ефекти на амлодипинот се засноваат на два ефекта: намалување на потребите за кислород на срцевиот мускул преку намалување на периферниот отпор, и преку дилатација на коронарните артерии и зголемена крвоснабденост и оксигенација на миокардот.

Амлодипинот со еднодневна апликација овозможува пролонгиран антихипертензивен ефект, со нормализирање на крвниот притисок во период од 24<sup>h</sup> и нормален циркандиален притисочен ритам без симпатична активност.

Значајно намалување на крвниот притисок е забележан после 6 до десет часа после орална апликација на амлодипинот. Во тек на подолготраен третман, максималното намалување на крвниот притисок е присатно после 6 до 12 часа од апликација на лекот. Со прекинување на третманот продолженото делување на амлодипинот перзистира и после 48 часа од последната доза. Вредностите на крвниот притисок постепено се враќаат на стартните вредности (пред третманот) после пет до шест дена од престанок на третманот.

Кај пациенти со ангина пекторис, администрирање на амлодипинот еднаш на ден значајно ги подобрува сите параметри и ја намалува фреквенцијата на ангинозните атаки со намалување на потребите на нитрати со краткотрајно дејство.



Амлодипинот ги поседува следните значајни фармакодинамски карактеристики:

- регресија на миокардната и васкуларната хипертрофија
- нема електрофизиолошки ефекти ( ефекти на синоатриалниот или атриовентрикуларниот нодус
- специфични бубрежни ефекти ( зголемен крвен проток и гломеруларна филтрација, намалување на реноваскуларниот отпор, млага натриуреза, редукција на уринарната екскреција на албуминот)
- протективни ефекти на срцевиот мускул ( редукција на клеточната акумулација на калциумот, зачувување на нормалната структура и функција на миоцитната мембрана, зачувување на нормалната митохондријална функција),
- антиатеросклеротични ефекти ( модулирање на метаболизмот на липидите, намалување на клеточната миграција во мазната мускулатура, инхибиција на клеточната пролиферација во мазната мускулатура, намалување на можноста за адхезија на молекулите, намалување на активноста на протеолитичните ензими).
- Редукција на адхезија на тромбоцитите
- Нема нежелни ефекти на осетливоста кон инсулин, хомеостазата на глюкозата и плазматските липиди.

Во контролирани клинички испитувања докажано е дека кај пациенти со срцево оштетување, амлодипинот нема влошување на клиничката слика, степенот на морбидитетот и mortalитетот.

Во плацебо-контролирано клиничко испитување, изведено кај пациенти со срцево заболување ( NYHA класа II-IV) кои воедно примале стандардна терапија ( ACE инхибитори, диуретици, дигоксин) не е зголемен ризикот од вкупниот ниту кардиоваскуларниот mortalитет.

#### 11. Фармакокинетски карактеристики:

После орална апликација, амлодипинот бавно и добро се абсорбира. Абсолютната биорасположивост му изнесува 64% , со максимални концентрации кои се постигнуваат после 6-9 часа од апликацијата. Динамична рамнотежа (steady-state) се постигнува после 7 дена од терапијата. Храната не влијае битно на абсорпцијата на амлодипинот.



Волуменот на дистрибуција ( $V_d$ ) изнесува 21 l/kg т.т., што укажува дека најголемата количина на лекот во човечјиот организам е присатен во ткивата а релативно мала количина на лекот е присатна во крвта.

Околу 95% од амлодипинот е врзан за протеините од плазмата.

Амлодипинот поседува бавен но екстензивен хепатичен метаболизам без прв премин (first-pass effect) низ црниот дроб. Метаболитите немаат значаен фармаколошки ефект.

Во фармакокинетски испитувања, плазматскиот полуживот на елиминација ( $t_{1/2}$ ) после поединечна орална апликација се движи меѓу 31 до 48 часа, а после повторена апликација, ( $t_{1/2}$ ) изнесува околу 45 часа. Околу 60% од оралната доза се елиминира преку урината претежно метаболизиран, а околу 20 до 25% преку фецесот. Вкупниот клиренс на амлодипинот изнесува 0.116 ml/s/kg (7 ml/min/kg, 0.42 l/h/kg).

Кај постари пациенти (>65 години), елиминацијата на амлодипинот е забавена и компарирана со помлади особи, овие отстапувања клинички не се значајни. Пролонгираниот полуживот на елиминација ( $t_{1/2}$ ) кај пациенти со црнодробни заболувања укажува дека долготрајна апликација може да резултира со кумулација на лекот. Бубрежните заболувања не влијаат значајно на кинетиката на амлодипинот.

## 12. Предклинички податоци за сигурноста на препаратот:

Не се утврдени вредностите за  $LD_{50}$  после поединечна орална и интравенска администрација кај глувци.

Со доза од 10 mg/kg кај глувци не се регистрирани смртни случаи, додека со дозата од 40 mg/kg морталитетот бил 100%.

Исто со интравенска доза од 2.5 mg/kg кај глувци не се регистрирани смртни случаи, додека со дозата од 10 mg/kg морталитетот изнесувал 100%.

Кај стаорци интравенска доза на амлодипин малеат од 1 mg/kg не предизвикала смрт кај ни едно животно додека со дозата од 10 mg/kg морталитетот бил 100%.

Вредноста за  $LD_{50}$  кај стаорци после орална апликација на амлодипинот малеат изнесувала околу 150 mg/kg.

Во испитувања за утврдување на субакутната токсичност со дози на амлодипинот од 20 и 30 mg/kg/ден утврдени се промени промени во телесната тежина на стаорците. Поголемата доза предизвикува редуција на телесната



тежина многу побрзо од помалата доза. Морталитет бил регистриран со дози кои биле повисоки од 20mg/kg/ден во период на третман подолг од месец дена.

Диуретични ефекти на амлодипинот биле регистрирани со дози на амлодипинот од 10 mg/kg/ден. Промени на одредени биохемиски параметри кои укажуваат на промени на реналната функција биле забележани со дози од 8 и 16 mg/kg/ден во период на третман од месец дена. Промена на биохемиски параметри со кои се укажува на пореметување на црнодробната функција се забележани после третман со амлодипин во времетраење од 2 недели со дози од 30 mg. Иако биле регистрирани промени во биохемиските параметри, патохистолошки не се утврдени значајни отстапувања. Единствено кај стаорци биле регистрирани одредени промени во зона гломерулоза на адреналната жлезда.

Во хронични експерименти кои траеле од 2 месеца до 1 година со дози на амлодипинот од 5 до 25 mg/kg/ден биле регистрирани одредени токсични ефекти.

Кучињата биле многу поосетливи на токсичните ефекти на амлодипинот во однос на стаорците. Во испитување кај кучиња кое траело 1 месец амлодипинот со дози од 1 mg/kg/ден не се предизвикани никакви токсични ефекти, додека со истата доза во испитување кое траело 6 месеци биле регистрирани оштетувања на десната предкомора. Во испитување за утврдување на хроничната токсичност кое траело 1 година со доза на амлодипинот од 0.5 mg/kg/ден биле исто така присутни лезии на десниот атриум.

Во многубројни ин витро и ин виво испитувања докажано е дека амлодипинот не поседува мутагени ефекти.

Во хронични студии изведени кај глвци и стаорци со амлодипин малеат кој бил даван со храната во дози од 10 - 12,5 mg (што одговараат на дози кај човек од 10 mg на 50 kg тежок човек) не се утврдени канцерогени ефекти на овој препарат.

Многубројните испитувања за утврдување на евентуалните несакани ефекти на репродуктивната функција укажуваат дека овој препарат нема ефекти на репродуктивната функција.

Амлодипинот не поседува ембриотоксични, фетотоксични ниту тератогени ефекти кај стаорци и зајаци. Со дози кај лабораториски животни кои биле за 50 пати повисоки од вообичаените хумани дози забележани се промени во гестацијата.



**13. Експципиенси**

Калциум фосфат, двобазен, безводен; натриум скроб гликолат;  
магнезиум стеарат и микрокристална целулоза.

**14. Инкомпатибилија**

Не е позната.

**15. Време на користење**

3 години.

**16. Посебни услови за чување**

Да се чува на температура до 30 °С, во оригиналното пакување  
со цел да се заштити од светлина.

**Да се чува подалеку од дофат на деца.**

**17. Пакување**

20 таблети (блистер 2 x 10) / кутија

**18. Начин на издавање**

Лекот може да се издава само со лекарски рецепт.

**19. Име и адреса на производителот**

HEMOFARM A.D, ул. Београдски пут бб, Вршац, Р. Србија.

**20. Место на производство**

HEMOFARM d.o.o, ул. Новаковиќи бб, Бања Лука, Република  
Српска

**21. Носител на одобрението за ставање на лек во промет**

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО - ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА  
ПРЕТСТАВНИШТВО Скопје

ул. Иво Лола Рибар 39/1-1, Скопје, Р.Македонија

**22. Број и датум на решението за ставање на лек во промет**

Vazotal 5 mg: 15-692/08 од 30.10.2008.

Vazotal 10 mg: 15-693/08 од 30.10.2008.

**21. Дата на последна ревизија на SPC**

Август, 2008

