

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Agen 5

Agen 10

Аген 5 mg таблетки

Аген 10 mg таблетки

ОДОБР...

ДАТА R-2028/20-03-09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За помощните вещества виж раздел 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

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

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

Таблетките могат да се делят на две равни половинки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

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

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

Медикаментът е предназначен за лечение на възрастни пациенти.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Обичайната начална доза за хипертония и за стенокардия е 5 mg amlodipine 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 АСЕ-инхибитори не се налага промяна в дозата на amlodipine.

Приложение при пациенти в напреднала възраст

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

Безопасността и ефективността на приложението на amlodipine при деца не са установени.

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

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

4.3. Противопоказания

Amlodipine е противопоказан при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към amlodipine, дихидропиридинови или някои от помощните вещества, при пациенти в кардиогенен шок, пациенти с сигнификантна аортна стеноза, пациенти с нестабилна стенокардия, пациенти с тежка артериална хипертония и сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт (през първите 28 дни) и по време на бременност и кърмене.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Приложение при пациенти с увредена чернодробна функция

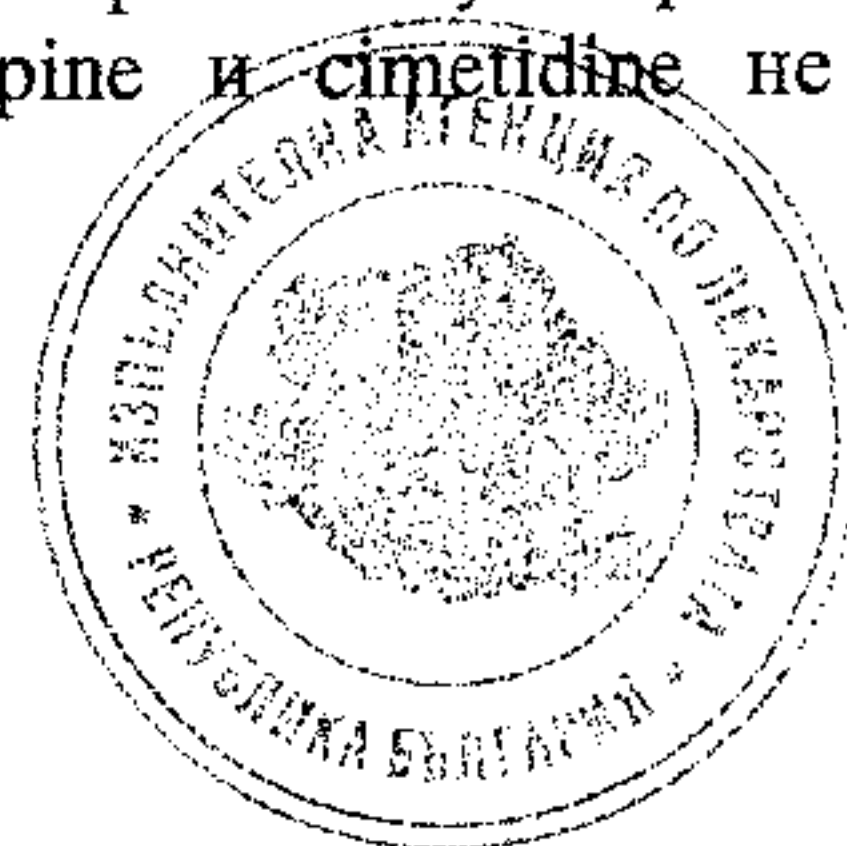
Както при всички калциеви антагонисти, времето на полуелимиране на amlodipine се удължава при пациенти с увредена чернодробна функция. Няма утвърдени препоръки за дозиране при тези пациенти. Ето защо е необходимо повишено внимание при приложение на лекарството в тези случаи.

С повишено внимание трябва да се наблюдават хипотензивни пациенти и такива страдащи от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

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

Amlodipine може да бъде прилаган безопасно с тиазидни диуретици, алфа-блокери, бета-блокери, АСЕ-инхибитори, нитрати с удължено действие, сублингвален нитроглицерин, нестероидни противовъзпалителни лекарства, антибиотици и перорални антидиабетни средства.

Специални проучвания показват, че едновременното прилагане на amlodipine и digoxin не променят нито серум серумната концентрация на digoxin нито бъбречния му клирънс при здрави доброволци. Едновременното приемане на amlodipine и cimetidine не променя фармакокинетиката на amlodipine.



In vitro данни от проучвания с човешка плазма сочат, че amlodipine няма ефект върху капацитета на свързване на изпитваните лекарства (digoxin, phenytoin, warfarin или indometacin) с плазмените протеини.

Едновременният прием на amlodipine и warfarin не повлиява ефекта на warfarin върху протромбиновото време при здрави мъже доброволци.

При фармакокинетични проучвания с cyclosporin се установява, че amlodipine не променя значимо фармакокинетиката на имunosупресивния медикамент.

Алуминиеви/магнезиеви соли (антиациди): Едновременният прием на еднократна доза amlodipine и антиацидни лекарствени продукти, съдържащи алуминиеви/магнезиеви соли, не променя значимо фармакокинетиката на amlodipine.

Sildenafil: Еднократна доза 100 mg sildenafil не повлиява фармакокинетичните характеристики на amlodipine. При комбинирано приложение на amlodipine и sildenafil всяко едно от лекарствата упражнява самостоятелно своя понижаващ кръвното налягане ефект.

Atorvastatin: Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg amlodipine и 80 mg atorvastatin не води до значима промяна в фармакокинетични параметри на atorvastatin.

Сок от грейпфрут може да увеличи плазмените нива на amlodipine без да повлиява значително кръвното налягане и сърдечната честота.

4.6. Бременност и кърмене

Безопасността на amlodipine по време на бременност и кърмене при хора не е установена. В репродуктивни проучвания при животни amlodipine не е показал друга токсичност освен преносване и удължаване на родовия процес при плъхове в доза около 50 пъти по-висока от максимално препоръчаната доза при човек. Безопасността на amlodipine по време на бременност не е проучвана и поради това, че някои дихидропиридинови деривати имат тератогенен ефект, amlodipine не трябва да се прилага по време на бременост.

Не е известно дали amlodipine преминава в кърмата. Следователно се препоръчва прекъсване на кърменето при лечение с amlodipine.

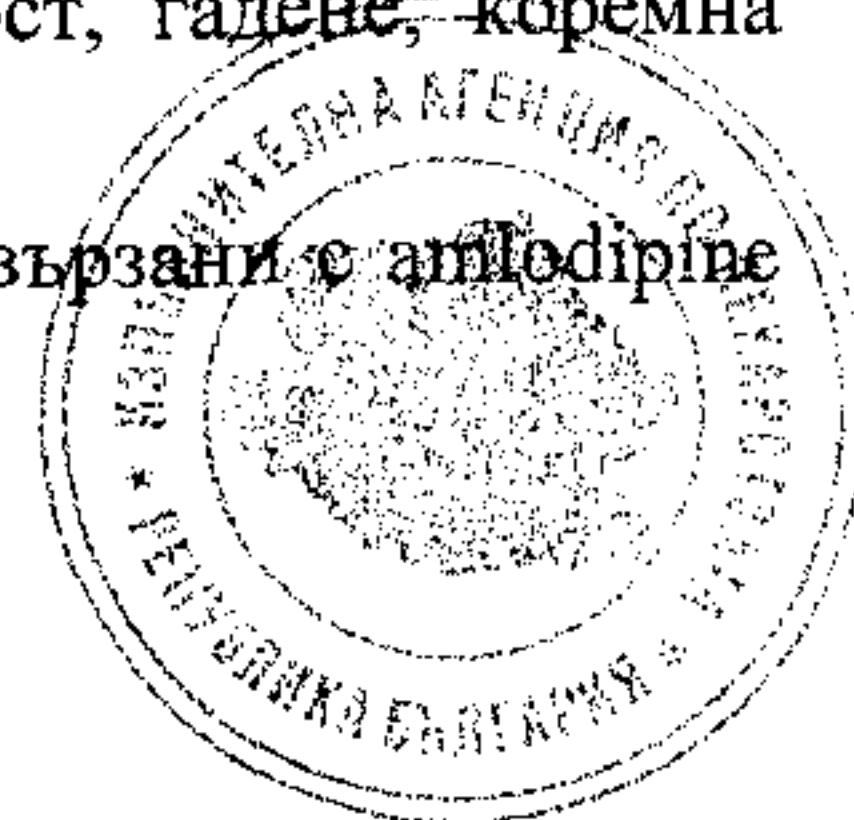
4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Поради възможността от поява на нежелани лекарствени реакции, като главоболие, умора и замаяност, Aген има слаб до умерен ефект върху способността за шофиране и работа с машини, особено в началото на лечението.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

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



Приложената таблица обобщава нежеланите лекарствени реакции на amlodipine разделени на групи според класификацията на MedDRA, според тяхната честота: 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 ($< 1/10\ 000$), неизвестни (не могат да се оценят от наличните данни):

Класификация на MedDRA, система орган клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Заболявания на кръв и лимфната система	Нечести	Левкопения, тромбоцитопения, пурпура
Нарушения на имунната система	Редки	кожни алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Хиперглемкия
Психични нарушения	Нечести	Промени в настроението
Нарушения в централната нервна система	Чести	Главоболие, замаяност, сънливост
	Нечести	Периферна невропатия, синкоп, хипестазия, парестезия, промяна на вкуса, тремор
Очни нарушения	Нечести	Зрителни нарушения
Ушни и лабиринтни нарушения	Нечести	Тинитус
Нарушения в сърдечносъдовата система	Чести	Сърцебиене
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Нечести	Васкулит
	Редки	Хипотония
Респираторна система, белодробни и медиастинални нарушения	Нечести	Диспния, кашлица, ринити
Гастроинтестинални нарушения	Чести	Гадене, коремна болка
	Нечести	Диспепсия, хиперплазия на венците, панкреатит, сухота в устата, нарушения в мотолитета на гастроинтестиналния тракт
	Много редки	Гастрит
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Холестаза, жълтеница, хепатит*
Нарушения на кожата и подкожни тъкани	Нечести	Увеличена потна секреция, алоpecia, нарушения на кожната пигментация
	Редки	пруритус, обрив, ангиоедем, еритема ексудатива мултиформе
	Много редки	Уртикария



Нарушения в мускулно-скелетна съединителна тъкан	Нечести	Артралгия, миалгия, мускулен спазъм, болка в гърба
Бъбречни и уринарни нарушения	Нечести	Често уриниране, дизурия, нуктурия
Нарушения в репродуктивната система и заболявания на гърдите	Нечести	Импотентност, гинекомастия
Общи нарушения и състояния, свързани с приема	Чести	Оток, периферен оток, умора
	Нечести	Отпадналост, астения, повишаване или понижаване на теллото
Лабораторни изследвания	Много редки	Повишени трансаминази

*В много редки случаи са съобщавани случаи на хепатит, жълтеница и повишаване на стойностите на чернодробните трансаминази (най-често в резултат на холестаза). При малък брой пациенти тези симптоми са били тежки, налагащи хоспитализация. В много от случаите причинно-следствената връзка е неясна.

Както и при другите калциеви антагонисти следните нежелани реакции са съобщавани рядко и не могат да бъдат разграничени от естественото развитие на основното заболяване: миокарден инфаркт, аритмия (включително камерна тахикардия и предсърдно мъждене) и гръдна болка.

4.9. Предозиране

Наличните международни данни за предозиране с amlodipine са ограничени. Според наличните данни предозирането може да доведе до тежка периферна вазодилатация последвана от значителна и продължителна системна хипотония.

Лечение: в някои случаи стомашна промивка може да бъде полезна.

Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране на amlodipine, изисква предприемането на активни мерки за подържане 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. Тъй като amlodipine 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

АТС код: С08СА01

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

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

1) Amlodipine 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 amlodipine 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 amlodipine острата хипотония не се среща при неговото приложение.

Приложението на amlodipine 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 стенокардиите пристъпи, така и приема на таблетки nitroglycerine.

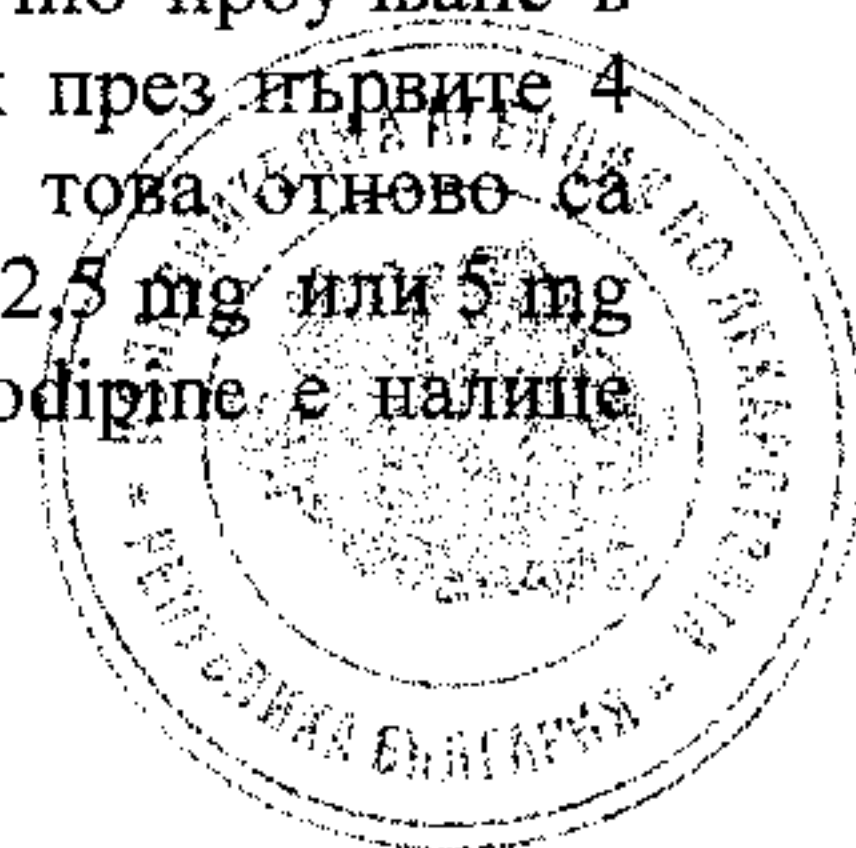
Amlodipine не води до никакви метаболитни нежелани реакции или промени в концентрацията на плазмените липиди и е подходящ за лечение на пациенти с астма, диабет и подагра.

Хемодинамични изследвания и контролирани клинични изпитвания с физическо натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II—IV по NYHA показват, че amlodipine не води до промяна на в клиничното състояние, оценено чрез толеранса към физическо натоварване, промяна на фракцията на изтласкване на лявата камера и клиничната симптоматика.

В проследяващо, плацебо-контролирано клинично изпитване (PRAISE) с amlodipine при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III — IV по NYHA лекувани с дигоксин, диуретици и АСЕ-инхибитори няма увеличаване на риска от смърт или общо на смъртността и заболяемостта.

Педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 17 години)

Ефективността на amlodipine при пациенти с артериална хипертония на възраст от 6 до 17 години е проучена в рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване в продължение на 8 седмици. Всички пациенти са били рандомизирани през първите 4 седмици, получавайки amlodipine в доза 2,5 mg или 5 mg и след това отново са рандомизирани за още 4 седмици, като са получавали amlodipine в доза 2,5 mg или 5 mg или плацебо. Сравнявайки изходните данни с лечението с 5 mg amlodipine е налице



статистическо значимо понижаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане. В сравнение с плацебо групата, понижаването на систоличното налягане в седнало положение е било средно с 5,0 mmHg, в групата приемаща amlodipine 5 mg и 3,3 mmHg, в групата приемаща amlodipine 2,5 mg. Субгруповият анализ показва, че тези резултати са по-добри при възраст от 6 до 13 години, в сравнение с групата от 14 до 17 години.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на терапевтични дози amlodipine 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 amlodipine не се влияе от приема на храна. Данните от in vitro проучвания показват, че приблизително 97.5% от циркулиращия amlodipine 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. Amlodipine 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.

Amlodipine не се диализира.

Употреба в педиатрията

В продължително клинично изпитване при 73 пациенти на възраст от 12 месеца до 17 години с артериална хипертония е прилаган amlodipine в средна дневна доза от 0,17 mg/kg.

Деца с средно тегло 45 kg клирънсът при момчета и момичета съответно е бил 23,7 l/час и 17,6 l/час. Той е подобен на този при възрастни пациенти с тегло 70 kg - 24,8 l/час. Средното ниво на разпределение при пациенти с тегло 45 kg е било 1130 l (25,11 l/kg). Поддържащия ефект върху кръвното налягане за 24 часов интервал на дозиране е докладван с малки различия в максималните концентрации и техните промени.

При сравняване на одобрената фармакокинетика за възрастни, данните от това проучване показват, че еднократната дневна доза е подходяща.

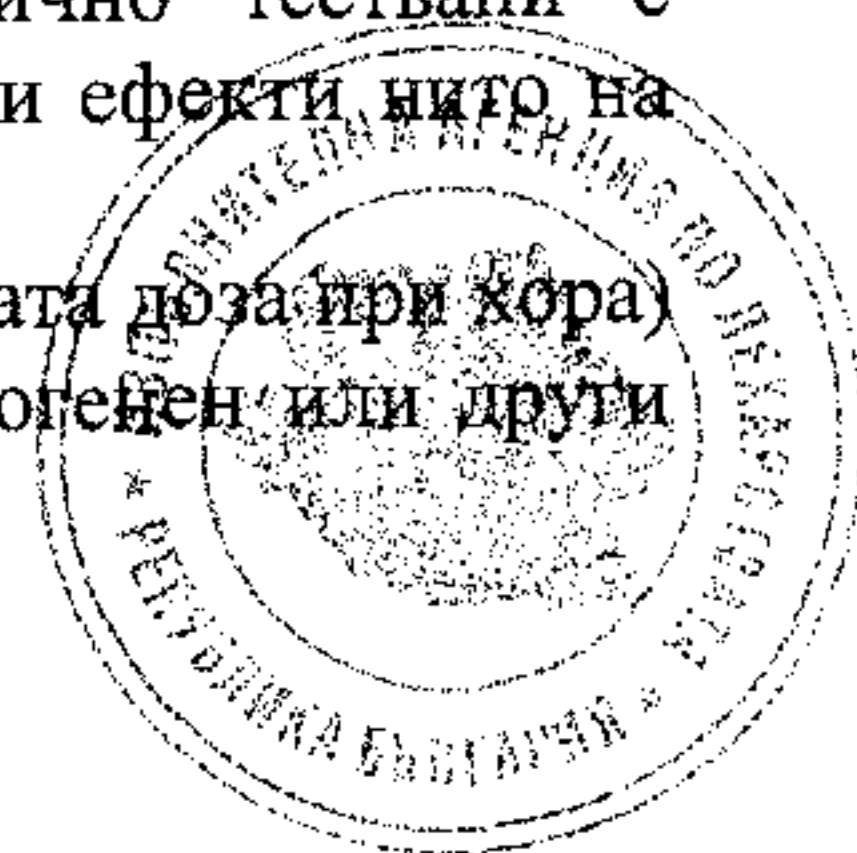
Употреба при пациенти в напреднала възраст

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

Не е наблюдавана канцерогенност при мишки и плъхове клинично тествани с amlodipine. 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 препоръчаната доза при хора) не повлиява фертилитета при женски плъхове. Не са доказани тератогенни или други



ембриотоксични ефекти при плъхове и зайци в доза от 8 до 23 пъти по-високи от препоръчаните 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. Amlodipine 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 глюколат А, магнезиев стеарат.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналните блистери. Съхранявай блистерите в картонената опаковка.

6.5. Данни за опаковката

PVC/PVDC/Алуминиев блистер, 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

Аgen 5: 20080007/21.01.2008 г.

Аgen 10: 20080008/21.01.2008 г.

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

090311

