# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амлопин 5 mg таблетки

Amlopin 5 mg tablets

Амлопин 10 mg таблетки

Amlopin 10 mg tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg амлодипин *(amlodipine)* като безилат *(as besylate)*

Всяка таблетка съдържа 10 mg амлодипин *(amlodipine)* като безилат *(as besylate)*

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Амлопин 5 mg таблетки

Бяла или почти бяла, продълговата таблетка със скосени ръбове, с делителна черта от едната страна и щампа "5" от другата страна.

Таблетката може да се разделя на две еднакви дози.

Амлопин 10 mg таблетки

Бяла или почти бяла, продълговата таблетка със скосени ръбове, с делителна черта от едната страна и щампа "10" от другата страна.

Таблетката може да се разделя на две еднакви дози.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Хипертония

Хронична стабилна ангина пекгорис.

Вазоспастична ангина (на Prinzmetal)

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

*Възрастни*

И при хипертония, и при ангина, обичайната начална доза е 5 mg амлодипин веднъж дневно, която може да бъде увеличена максимално до 10 mg в зависимост от индивидуалния отговор на пациента. При пациенти с хипертония, амлодипин се използва в комбинация с тиазидни диуретици, алфа-блокери, бета-блокери или АСЕ-инхибитори. При ангина, амлодипин може да бъде използван като монотерапия или в комбинация с други антиангинозни лекарства при пациенти, чиято ангина е рефрактерна на нитрати и/или на обичайните дози бета-блокери.

Не е необходима промяна на дозата амлодипин при едновременното приложение с тиазидни диуретици, бета-блокери и АСЕ-инхибитори.

*Педиатрична популация*

*Деца и подрастващи с хипертония от 6 до 17 годишна възраст*

Препоръчителната антихипертензивна перорална доза при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години е 2,5 mg веднъж дневно като начална доза, която може да се повиши до 5 mg дневно, ако желаните стойности на кръвното налягане не се постигнат за период от 4 седмици. Дози над 5 mg дневно не са проучвани при педиатричните пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2).

*Деца под 6 годишна възраст*

Няма налични данни.

*Старческа възраст*

Амлодипин, прилаган в аналогични дози при възрастни или педиатрични пациенти, се понася еднакво добре. При възрастни се препоръчват обичайните дозировки, но увеличаването на дозата трябва да става с повишено внимание (вж. точки 4.4 и5.2).

*Бъбречно увреждане*

Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречна недостатъчност, поради което се препоръчват обичайните дозировки. Амлодипин не се диализира.

*Чернодробно увреждане*

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не е определена схема на дозиране; по тази причина дозата амлодипин трябва да се подбира внимателно като се започва от най- ниските дози на дозовия интервал (вж. точка 4.4 и точка 5.2). Фармакокинетиката на амлодипин не е била проучвана при тежко чернодробно увреждане. Амлодипин трябва да се започва с най-ниската възможна доза и да се титрира бавно при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

### Начин на приложение

Таблетки за перорално приложение.

## 4.3. Противопоказания

Амлодипин е противопоказан при пациенти със:

* свръхчувствителност към дихидропиридинови производни, амлодипин или към някое от помощните вещества (изброени в точка 6.1)
* тежка хипотония
* шок (включително кардиогенен шок)
* запушване на изходящия тракт на лявата сърдечна 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 по време на хипертонична криза не са установени.

*Пациенти със сърдечна недостатъчност*

Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с повишено внимание. В продължително плацебо-контролирано проучване при пациенти, страдащи от тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV) съобщената честота на белодробен оток е била по- висока при групата, лекувана с амлодипин в сравнение с плацебо групата (вж. точка 5.1).

Калциевите антагонисти, включително и амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като е възможно да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови инциденти и смъртност.

*Чернодробно нарушение*

Плазменият полуживот на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са увеличени при пациенти с увредена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. По тази причина амлодипин трябва да се започва от най-ниските дози на дозовия интервал и да се обръща повишено внимание, както при началото на лечението, така и при увеличаване на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да е необходимо бавно титриране на дозата и внимателно проследяване.

*Старческа възраст*

Препоръчва се повишено внимание при повишаване на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точки 4.2 и 5.2).

*Бъбречни нарушения*

Амлодипин може да се използва в нормални дози при такива пациенти. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречна недостатъчност. Амлодипин не се диализира.

Амлопин съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една таблетка, което означава, че по същество не съдържа натрий.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

*Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин*

*CYP3A4 инхибитори:*

Едновременната употреба на амлодипин с мощни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да даде тласък към значително повишение на експозицията на амлодипин, което може да доведе до повишен риск от хипотония. Клиничните прояви на тези фармакокинетични особености може да са по-силно проявени при възрастните. Тогава може да са необходими клинично наблюдение и коригиране на дозата.

Кларитромицин е инхибитор на CYP3 А4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и амлодипин. Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите, лекувани с амлодипин и кларитромицин.

*Индуктори на CYP3A4:*

При едновременно прилагане на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това, трябва да се проследява кръвното налягане и регулирането на дозата да се разглежда както по време на, така и след съпътстващо лечение, особено със силни индуктори на CYP3 А4 (напр. рифампицин, *Hypericum perforatum).*

Прилагането на амлодипин с грйпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като бионаличността може да бъде увеличена при някои пациенти, което да доведе до засилен ефект на понижаване на кръвното налягане.

Дантролен (инфузия): при животни, след прилагане на верапамил и интравенозно дантролен, са наблюдавани летални камерни фибрилации и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия. Поради риска от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приложение на калциеви антагонисти, като амлодипин, при пациенти, податливи на малигнена хипертермия и при лечение на малигнена хипертермия.

*Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти* Антихипертензивният ефект на амлодипин се наслагва към антихипертензивните ефекти на други лекарствени продукти, понижаващи кръвното налягане.

В проучвания на клиничните взаимодействия е установено, че амлодипин не повлиява фармакокинетичните свойства на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Симвастатин: Едновременното прилагане на повтарящи се дози от 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин води до 77% увеличение на експозицията на симвастатин в сравнение със симвастатин прилаган самостоятелно. При пациентите на амлодипин, дозата симвастатин трябва да се ограничи до 20 mg дневно.

Такролимус: При едновременно приложение на амлодипин с такролимус има риск от повишени кръвни нива на такролимус. За да се избегне токсичност свързана с такролимус, приемът на амлодипин от пациенти на терапия с такролимус, изисква проследяване на кръвните нива на такролимус и адаптиране на дозата му при необходимост.

Циклоспорин: Не са били провеждани изследвания за лекарствени взаимодействия с циклоспорин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, при които е наблюдавана увеличена променливост на минималните концентрации на циклоспорин(средно 0% - 40%). Необходимо е повишено внимание при мониториране на нивата на циклоспорин при бъбречно-трансплантирани пациенти, лекувани с амлодипин и при необходимост, да се намали дозата.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### *Бременност*

Безопасността от употребата на амлодипин при бременни жени не е установена.

При проучвания при животни е отчетена репродуктивна токсичност при високи дози (виж точка 5.3).

Употребата при бременност се препоръчва само ако няма по-безопасна алтернатива и ако самото заболяване носи висок риск за майката и фетуса.

### *Кърмене*

Амлодипин се екскретира в майчината кърма. Делът на майчината доза, приета от новороденото, се оценява с интерквартилен интервал от 3 - 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачета не е известен.. Решението дали да се продължи/прекрати кърменето или да се продължи/прекрати терапията с амлодипин трябва да се вземе съобразно ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с амлодипин за майката.

### *Фертилитет*

При някои пациенти, лекувани с калциеви антагонисти, се съобщава за обратими биохимични промени в главичките на сперматозоидите. Няма достатъчно клинични данни относно потенциалното въздействие на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани явления върху мъжката фертилност (виж точка 5.3).

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Амлодипин може да има незначително или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин, страдат от замаяност, главоболие, умора или гадене, способността за реагиране може да бъде нарушена. Препоръява се повишеновнимание, особено при започване на лечението.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на лечението са сомнолентност, замаяност, главоболие, палпитации, зачервяване на лицето, коремни болки, гадене, подуване на глезените, отоци и умора.

Табличен списък на нежеланите реакции:

Следните нежелани реакции са наблюдавани и съобщавани по време на лечение с амлодипин, и се характеризират със следната честота:

Много чести: (> 1/10)

Чести: (> 1/100 до <1/10)

Нечести: (> 1/1 000 до < 1/100)

Редки: (> 1/10 000 до < 1/1 000)

Много редки: (< 1/10 000)

С неизвестна честота: (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Във всяка група по честота, нежеланите реакции са изброени по реда на намаляване на тяхната тежест.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Снстемо-органна класификация** | **Честота** | **Нежелани реакции** |
| **Нарушения на кръвта и лимфната система** | Много редки | Левкоцитопения, 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 безпокойство), депресия |
| Редки | Обърканост |
| **Нарушения на нервната система** | Чести | Сънливост, замаяност, главоболие (особено в началото на лечението) |
| Нечести | Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия |
| Много редки | Хипертония, периферна невропатия |
| С неизвестна честота | Екстрапирамидни нарушения |
| **Нарушения на очите** | Чести | Зрителни нарушения  (включително диплопия) |
| **Нарушения на ухото и лабиринта** | Нечести | Тинитус |
| **Сърдечни нарушения** | Чести | Палпитации |
| Нечести | Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно трептене) |
| Много редки | Миокарден инфаркт |
| **Съдови нарушения** | Чести | Зачервяване |
| Нечести | Хипотония |
| Много редки | Васкулит |
| **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения** | Чести | Диспнея |
| Нечести | Кашлица, ринит |
| **Стомашно-чревни нарушения** | Чести | Коремна болка, гадене, диспепсия, промени в чревната проходимост (включително диария и запек) |
| Нечести | Повръщане, сухота в устата |
| Много редки | Панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците |
| **Хепатобилиарии нарушения** | Много редки | Хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими\* |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** | Нечести | Алопеция, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, пруритус, обрив, екзантема, уртикария |
| Много редки | Ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens- Johnson, оток на Quincke, фоточувствителност |
| С неизвестна честота | Токсична епидермална некролиза |
| **Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан** | Чести | Подуване на глезените, мускулни крампи |
| Нечести | Артралгия, миалгия, болка в гърба |
| **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища** | Нечести | Нарушена микция, ноктурия, често уриниране |
| **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата** | Нечести | Импотенция, гинекомастия |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение** | Много чести | Оток |
| Чести | Умора, астения |
| Нечести | Болка в гърдите, болка, неразположение |
| **Изследвания** | Нечести | Повишаване на теглото, понижаване на теглото |

\*главно във връзка с холестаза

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев”, № 8, 1303 София, тел.: +359 2 890 34 17, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Данните от преднамерено предозиране при хора са ограничени.

### *Симптоми:*

Наличните данни показват, че тежкото предозиране може да доведе до ексцесивна периферна вазодилатация и вероятно до рефлекторна тахикардия, Съобщавана е значителна и вероятно продължителна системна хипотония до шок с фатален изход.

### *Овладяване:*

Клинично значима хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин изисква активна сърдечно-съдова поддръжка, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функции, повдигане на крайниците и повишено внимание относно циркулаторния обем течност и количеството урина.

Употребата на вазоконстриктор може да бъде полезна за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, ако няма противопоказания за използването му. Интравенозно приложение на калциев глюконат може да бъде полезно за обратимост на ефектите от блокадата на калциевите канали.

Стомашната промивка е полезна в някои случаи. При здрави доброволци употребата на въглен до 2 часа след приема на амлодипин 10 mg показва, че намалява резорбцията на амлодипин.

Поради високата степен на свързване на амлодипин с плазмените протеини, диализата няма сигурна полза.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Блокери на калциевите канали, селективни блокери на калциевите канали с предимно съдов ефект АТС код: С08СА01

Амлодипин е инхибитор на обратното връщане (инфлукс) на калциевите йони, от дихидропиридиновата група (бавни блокери или калциеви антагонисти) и възпрепятства трансмембранния поток на калциеви йони в сърдечния мускул и гладките мускули на съдовете.

Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовите гладки мускули.

Точният механизъм, по който амлодипин облекчава ангината не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване чрез следните две действия:

1. Амлодипин дилатира периферните артериоли и по този начин намалява общото периферно съдово съпротивление (следнатоварване), срещу което работи сърцето. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това отбременяване на натоварването на сърцето намалява консумацията на енергия от миокарда, както и нуждите от кислород.
2. Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва и дилатация на главните коронарни съдове и на коронарните артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните зони. Тази дилатация повишава доставянето на кислород до миокарда при пациенти със спазъм на коронарните артерии (ангина на Prinzmetal или вариантна ангина).

При пациенти с хипертония, еднократното дневно приложение осигурява клинично значимо понижаване на артериалното налягане (както в легнало, така и в изправено положение), в продължение на период от 24 часа. Поради бавното начало на действието, рязката хипотония не е характеран за лечението с амлодипин.

При пациенти е ангина, еднократното дневно приложение на амлодипин повишава общото време за физическо натоварване, времето до настъпване на ангина и времето до поява на 1 mm депресия на ST сегмента, и понижава, както честотата на ангинозните пристъпи, така и употребата на таблетки глицеролтринитрат.

Амлодипин не е свързан с никакви нежелани метаболитни ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

*Употреба при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС)*

Ефективността на амлодипин за профилактика на клиничните прояви при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) е оценена при едно независимо, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване сред 1997 пациента; сравняване на амлодипин спрямо еналаприл за ограничване на появата на тромбози *(CAMELOT).* От тези пациенти, 663 са лекувани с амлодипин 5-10 mg, 673 пациенти са лекувани с еналаприл 10-20 mg, и 655 пациенти са лекувани с плацебо, в допълнение към стандартната терапия със статини, бета-блокери, диуретици и ацетилсалицилова киселина, в продължение на 2 години. Основните резултати за ефикасността са представени на таблица 1. Резултатите показват, че лечението с амлодипин е свързано с по-малък брой хоспитализации по повод ангина и реваскуларизационни процедури при пациентите с ИБС.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблица 1. Честота на значимите клинични прояви в проучването *CAMELOT*** | | | | | |
| Честота на сърдечно-съдовите събития No. (%) | | | | Амлодипи vs. Плацебо | |
| Резултати | Амлодипин | Плацебо | Еналаприл | Съотношение на риска (95% интервал на доверителност) | *р* стойност |
| Първична крайна точка | | | | | |
| Нежелани сърдечно­съдови събития | 110(16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88) | .003 |
| Индивидуални данни |  |  |  |  |  |
| Коронарна реваскуларизация | 78(11,8) | 103  (15,7) | 95(14,1) | 0,73 (0,54-0,98) | .03 |
| Хоспитализация по повод ангина | 51 (7,7) | 84(12,8) | 86(12,8) | 0,58(0,41-0,82) | .002 |
| Нефатален инфаркт на миокарда | 14(2,1) | 19 (2,9) | 11(1,6) | 0,73 (0,37-1,46) | .37 |
| Инсулт или преходен исхемичен удар | 6 (0,9) | 12(1,8) | 8(1,2) | 0,50(0,19-1,32) | .15 |
| Сърдечно-съдова смърт | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48-12,7) | .27 |
| Хоспитализация за конгестивна сърдечна недостатъчност | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59(0,14-2,47) | .46 |
| Ресусцитиран  сърдечен арест | 0 | 4(0,6) | 1 (0,1) | Няма данни | .04 |
| Новонасгъпила периферна съдова болест | 5 (0,8) | 2(0,3) | 8(1,2) | 2,6 (0,50-13,4) | .24 |

*Пациенти със сърдечна недостатъчност*

Хемодинамични проучвания и контролирани клинични проучвания, oсновани на капацитета за физически усилия при пациенти със сърдечна недостатъчност NYHA клас II-IV са показали, че амлодипин не води до клинично влошаване, определено чрез капацитета за физическо натоварване, левокамерна фракция на изтласкване и клинична симптоматология.

Плацебо контролирано проучване (PRAISE), проектирано да изследва пациенти със сърдечна недостатъчност с клас III-IV по NYHA, които получават дигоксин, диуретици и АСЕ инхибитори, е показало, че амлодипин не води до повишаване на риска от смърт или комбинираната смъртност и заболеваемост при сърдечна недостатъчност.

При едно продължително, плацебо-контролирано проучване за проследяване (PRAISE 2) не се наблюдава ефект на амлодипин върху общата или сърдечно-съдовата смъртност при пациенти със сърдечна декомпенсация клас III-IV без клинични симптоми или обективни данни, показващи съпътстваща исхемична болест, на стабилни дози АСЕ инхибитори, дигиталис и диуретици. В тази популация лечението с амлодипин се свързва с по-чести съобщения за белодробен оток.

**Проучване на лечение за превенция от инфаркт (ALLHAT)**

Проведено е едно рандомизирано, двойно сляпо проучване на заболяемостта и смъртността наречено Проучване за Антихипертензивно и Липидо-понижаващо Лечение за Предпазване от Инфаркт *(ALLHAT),* което да сравни по-новите лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (АСЕ-инхибитор) като първа линия на терапия спрямо тиазидния диуретик, хлорталидон 12,5-25 mg/ден при лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония, на възраст над 55 години са рандомизирани и проследявани в продължение на средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за хронично сърдечно заболяване, включително: предшестващ инфаркт на миокарда или инсулт (поне 6 месеца преди включване в проучването) или друго документирано атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (общо 51,5%), захарен диабет тип П (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез ЕКГ или Ехо-КГ (20,9%), активен пушач (21,9%).

Първичната крайна точка е съставена от хронично сърдечно заболяване с фатален изход или нефатален инфаркт на миокарда. Няма значима разлика в първичната крайна точка между терапията с амлодипин безилат и хлорталидон: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07) р=0,65. Сред вторичните крайни точки, честотата на сърдечната недостатъчност (компонента и на съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна точка) е значително по-висока в групата на амлодипин в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25- 1,52], р<0,001). Независимо от това, няма значима разлика в общата смъртност между амлодипиновата терапия и хлорталидоновата RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02], р=0,20.

*Приложение при деца (на възраст ≥ 6 години)*

В клинично проучване, включващо 268 деца на възраст от 6 до 17 години, с преобладаваща вторична хипертония, при което се сравняват дози амлодипин от 2,5 mg и 5,0 mg с плацебо, е установено, че и двете дози понижават систоличното кръвно налягане в значително по- голяма степен отколкото плацебо. Разликата между двете дози не е статистически значима. Дългосрочният ефект на амлодипин върху растежа, пубертета и общото развитие не са проучени.

Дългосрочната ефективност на лечението с амлодипин в детска възраст за намаляване на заболяваемостга и смъртността от сърдечно-съдови заболявания в зряла възраст, все още не е установена.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре и достига максимални плазмени концентрации между 6-12 часа след приема. Изчислено е, че абсолютната бионаличност на амлодипин е между 64-80%.

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

### Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 21 1/kg. *In vitro* клинични проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързван с плазмените протеини.

### Биотрансформация/елиминиране

Полуживотът на пълното елиминиране от плазмата е около 35-50 часа и съответства на еднократно дозиране дневно. Амлодипин екстензивно се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от изходното вещество и около 60% от метаболитите се екскретират с урината.

*Педиатрична популация*

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония на възраст от 1 до 17 години (34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациенти на възраст от 13 до 17 години), приемащи амлодипин в дози между 1,25 mg и 20 mg един или два пъти дневно. При децата от 6 до 12 години и юношите от 13 до 17 години нормалният перорален клиърънс (CL/F) е бил съответно 22,5 и 27,4 1/час при мъжете и 16,4 и 21,3 1/час при жените.

Наблюдавана е широка вариабилност на експозицията при отделните индивиди. Данните за деца на възраст под 6 години са ограничени.

*Старческа възраст*

Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин при хора в напреднала възраст е сравнимо с това при по-млади пациенти. Налице е тенденция за понижаване на клирънса с произлизащо от това повишаване на AUC и елиминационния полуживот при пациенти в напреднала възраст. Повишаването на AUC и елиминационния полуживот при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност са както се очаква за пациентите от проучваната възрастова група.

*Чернодробно нарушение*

Налични са много ограничен брой клинични данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат понижен клирънс на амлодипин, който води до по-дълъг полуживот и увеличение на AUC средно със 40- 60%.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

*Репродуктивна токсичност*

Репродуктивните изпитвания при плъхове и мишки показват забавяне на датата за раждане, удължена продължителност на раждането и понижена преживяемост на малките при дози, приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при човека, изчислена за mg/kg телсно тегло.

*Нарушения на фертилитета*

Не е наблюдавано въздействие върху фертилитета на плъхове, лекувани с амлодипин (мъжките в продължение на 64 дни и женските за 14 дни преди чифтосването) с дози до 10 mg/kg/ден (т. е. 8 пъти\* повече от максималната препоръчителна доза при човека, изчислена като 10 mg на mg/m2). В друго проучване при плъхове, при което мъжките плъхове са били третирани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни, с дози, сравними с дозите при човека, изчислени на mg/kg, са били установени понижени стойности на фоликул-стимулиращия хормон и на тестостерона в плазмата, както и намаление на плътността на спермата и на броя на зрелите сперматиди и Сертолиеви клетки.

*Канцерогенност, мутагенност*

Плъховете и мишките, третирани с амлодипин в диетата в продължение на две години, в концентрации, осигуряващи дневени дози от 0,5,1,25, и 2,5 mg/kg/ден, не са проявили никакви признаци на канцерогенност. Най-високите дози (при мишки сходни със, а при плъхове два пъти\* повече от максималната препоръчителна клинична дозировка, изчислена като 10 mg на mg/m2) са били близки до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не са показали лекарство-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

\*При пациенти с телесно тегло 50 kg.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.

Verovskova 57

1000 Ljubljana

Словения

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per.No: 20090067

Per.No: 20090068

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

Дата на първо РУ: 04.03.2009

Дата на последно подновяване на РУ: 15.04.2011

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2019