# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амловаск 5 mg таблетки

Amlovask 5 mg tablets

Амловаск 10 mg таблетки

Amlovask 10 mg tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

*Амловаск 5 mg таблетки*

Всяка таблетка съдържа 6,95 mg амлодипинов безилат (*amlodipine besilate),* еквивалентни на 5 mg амлодипин.

*Амловаск 10 mg таблетки*

Всяка таблетка съдържа 13,90 mg амлодипинов безилат (*amlodipine besilate),* еквивалентни на 10 mg амлодипин.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

*Амловаск 5 mg*

Бели, кръгли, плоски таблетки, с диаметър 8 mm, с черта от едната страна и маркировка АВ 5 от другата.

*Амловаск 10 mg*

Бели, кръгли, плоски таблетки, с диаметър 10 mm ,с черта от едната страна и маркировка АВ 10 от другата.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

* Хипертония;
* Хронична стабилна стенокардия;
* Вазоспастична стенокардия (ангина на Prinzmetal).

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

*Възрастни*

Обичайната начална доза, както при хипертония, така и при стенокардия е 5 mg еднократно дневно. Дозата може да се повиши до максимално 10 mg еднократно дневно в зависимост от индивидуалния отговор на пациента.

При пациенти с хипертония амлодипин трябва да се използва в комбинация с тиазидни диуретици, алфа-блокери, бета-блокери или инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. При пациенти със стенокардия, рефрактерна към нитрати и/или към адекватни дози бета-блокери амлодипин може да се използва като монотерапия или в комбинация с други антиангинални продукти.

Не се изисква корекция на дозата на амлодипин, когато се прилага едновременно с тиазидни диуретици, бета-блокери или инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим.

**Специални популации**

*Старческа възраст*

При тази група пациенти се използва в обичайните дози за възрастни и лечението се понася еднакво добре. Въпреки прилагането на обичайни дози при пациенти в старческа възраст повишаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.2).

*Чернодробно увреждане*

Дозовият режим при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не е уточнен, поради което дозата се определя внимателно, като лечението започва с възможно най-ниската доза (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациенти с тежки чернодробни нарушения фармакокинетиката на амлодипин не е изследвана, лечението започва с възможно най-ниската доза и се титрира бавно.

*Бъбречно увреждане*

Промяната в плазмените концентрации на амлодипин не корелира със степента на бъбречно увреждане, поради което при тези пациенти амлодипин може да се използва в обичайните дози. Амлодипин не се отстранява при диализа.

**Педиатрична популация**

*Деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до 17 години:*

Препоръчителната перорална начална доза при деца с хипертония на възраст от 6 до 17 години е 2,5 mg еднократно дневно. В случай, че не се достигне необходимият терапевтичен ефект в продължение на 4 седмици, дозата се повишава до 5 mg еднократно дневно. Дози над 5 mg дневно не са проучвани при педиатрични пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2).

*Деца под 6-годишна възраст*

Няма налични данни.

### Начин на приложение

Перорално приложение

## 4.3. Противопоказания

Амлодипин е противопоказан при пациенти със:

* свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към дихидропиридинови производни;
* тежка хипотония;
* шок (в това число и кардиогенен шок);
* обструкция на изходния кръвоток на лявата 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 от приложение на амлодипин при хипертензивна криза не са установени.

*Пациенти със сърдечна недостатъчност*

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. В продължително, плацебо контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV) съобщените инциденти с белодробен оток са повече в групата третирана с амлодипин, в сравнение с плацебо групата (вж. точка 5.1).

Блокерите на калциевите канали, вкл. амлодипин, трябва да се употребяват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да повишат риска от бъдещи кардиоваскуларни събития и смъртност.

*Употреба при пациенти с нарушена чернодробна функция*

При пациенти с нарушена чернодробна функция полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи. Дозировъчният режим не е уточнен. При тези пациенти лечението с амлодипин трябва да започва с най-ниските възможни дози; началото на терапията и повишаването на дозата се извършва с повишено внимание. При пациенти с тежки чернодробни нарушения се изисква бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.

*Употреба при пациенти в старческа възраст*

При пациентите в старческа възраст повишаването на дозата трябва да се извършва внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

*Употреба при бъбречна недостатъчност*

Амлодипин може да се прилага при тези пациенти в обичайните дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не корелират със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира.

*Помощни вещества*

*Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

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

***Влияние на други лекарствени продукти върху амлодипин***

*CYP3A4 инхибитори:* При едновременно приложение на амлодипин с мощни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори; азолови антимикотици; макролиди, като еритромицин или кларитромицин; верапамил или дилтиазем) може да доведе до статистически значимо повишаване на амлодипин експозицията. Клинично тези фармакокинетични вариации могат да бъдат по- изразени при пациенти в старческа възраст. Възможно е да се наложи клинично мониториране и корекция на дозата.

Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.

*CYP3A4 индуктори:* При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Не се препоръчва прилагане на амлодипин едновременно с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като бионаличността му при някои пациенти може да се повиши, което води до повишен ефект и по-ниски стойности на артериалното налягане.

*Дантролен (инфузия):* При едновременно прилагане на верапамил с дантролен интравенозно върху животни са наблюдавани летални камерни фибрилации и кардиоваскуларен колапс, свързани с хиперкалиемията. Поради риск от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приемане на блокери на калциевите канали, като амлодипин при пациенти, податливи към малигнена хипертермия и по време на

лечението на малигнена хипертермия.

***Влияние на амлодипин върху други лекарствени продукти***

Амлодипин усилва ефектите на другите антихипертензивни продукти.

В клинични изследвания за лекарствени взаимодействия, амлодипин не оказва влияние върху фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

*mTOR инхибитори*

При едновременно приложение с амлодипин съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта. За да се избегне проява на токсичност от страна на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, изисква контрол на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, ако е необходимо.

*Симвастатин*

Едновременното приложение на амлодипин в многократни дози от 10 mg с 80 mg симвастатин води до 77% повишаване на експозицията на симвастатин в сравнение със симвастатин монотерапия. При пациентите на терапия с амлодипин е необходимо дозата на симвастатин да се ограничи до 20 mg.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Безопасността на амлодипин при бременни жени не е установена.

В проучвания върху животни след прилагане на високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Употреба по време на бременност се препоръчва само когато не съществува по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване е с по-висок риск за майката и плода.

### Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3 - 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Необходимо е да се вземе решение дали да се продължи/прекрати кърменето или да се продължи/прекрати терапията с амлодипин, като се отчете ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

### Фертилитет

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали са наблюдавани обратими

биохимични промени в главичките на сперматозоидите. Клиничните данни за потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета са недостатъчни. В едно проучване върху плъхове са установени нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

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

Амлодипин може да повлияе в минимална или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Възможно е да бъде намалена способността за реагиране, ако пациенти приемащи амлодипин получат замайване, главоболие, слабост, гадене. Препоръчва се повишено внимание особено в началото на лечението.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

По време на лечението най-често са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции: сомнолентност, световъртеж, главоболие, палпитации, зачервяване, болка в областта на корема, повдигане, оток на глезените, едем и умора.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежеланите лекарствени реакции са наблюдавани и докладвани при приложението на амлодипин, класифицирани по честотата. Според честота те са разделени на: много чести (≥1/10), чести (≥1/100, <1/10), нечести (≥1/1 000, <1/100), редки (≥1/10 000, <1/1 000) и много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системо-органна класификация** | **Честота** | **Нежелани лекарствени реакции** |
| *Нарушения на кръвта и лимфната система* | Много редки | Левкопения, тромбоцитопения |
| *Нарушения на имунната система* | Много редки | Алергични реакции |
| *Нарушения на метаболизма и храненето* | Много редки | Хипергликемия |
| *Психични нарушения* | Нечести | Инсомния, промени в настроението (вкл. тревожност), депресия |
| Редки | Конфузия |
| *Нарушения на нервната система* | Чести | Сомнолентност, 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* | Нечести | Зрителни нарушения (вкл. диплопия) |
| *Нарушения на ухото и лабиринта* | Нечести | Тинитус |
| *Сърдечни нарушения* | Чести | Палпитации |
| Много редки | Миокарден инфаркт, аритмия (вкл. брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене) |
| *Съдови нарушения* | Чести | Зачервяване |
| Нечести | Хипотония |
| Много редки | Васкулит |
| *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения* | Нечести | Диспнея, ринит |
| Много редки | Кашлица |
| *Стомашно-чревни нарушения* | Чести | Болка в областта на корема, гадене |
| Нечести | Повръщане, диспепсия, чревни нарушения (вкл. диария, и констипация), сухота в устата |
| Много редки | Панкреатит, гастрит, гингивална хиперплазия |
| *Хепатобилиарни нарушения* | Много редки | Хепатит, жълтеница, повишаване на чернодробните ензими\* |
| *Нарушения на кожата и подкожната тъкан* | Нечести | Алопеция, пурпура, кожна дисколорация, хиперхидроза, пруритус, обрив, екзантем |
| Много редки | Ангиоедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, едем на Quincke, фоточувствителност |
| С неизвестна честота | Токсична епидермална некролиза (TEN) |
| *Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан* | Чести | Оток на глезените |
| Нечести | Артралгия, миалгия, мускулни крампи, болки в гърба |
| *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища* | Нечести | Микционни смущения, нощно уриниране, често уриниране |
| *Нарушения на**възпроизводителната система и гърдата* | Нечести | Импотентност, гинекомастия |
| *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение* | Чести | Едем, умора |
| Нечести | Болка в областта на гърдите, астения, болка, неразположение |
| *Изследвания* | Нечести | Покачване или намаляване на тегло |

\*обикновено вследствие на холестаза

В изключителни случаи се съобщава за екстрапирамиден синдром.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. .Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Опитът с преднамерено предозиране при хора е ограничен.

### *Симптоми:*

Наличните данни предполагат, че значително предозиране може да предизвика ексцесивна периферна вазодилатация и вероятно рефлекторна тахикардия. Има съобщения за изразена и пролонгирана системна хипотония и шок с фатален изход

### *Лечение:*

Клинично значимата хипотония, предизвикана от предозиране с амлодипин, изисква активна поддържаща кардиоваскуларна терапия, често мониториране на сърдечната и респираторна дейност, поставяне в легнало положение с високо повдигане на краката и наблюдение на циркулационния обем и количеството отделена урина.

Може да се приложи и вазоконстриктор за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, ако няма контраиндикации за неговото приложение. Интравенозно приложение на калциев глюконат може да спомогне за отстраняване на ефектите на блокиране на калциевите канали.

В някои случаи може да се направи стомашна промивка. При здрави доброволци използването на активен въглен до 2 часа след приложение на 10 mg амлодипин понижава скоростта на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва с протеините във висока степен, диализата е неефективна.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни блокери на калциевите канали с предимно съдов ефект, Дихидропиридинови производни, АТС код: С08СА01

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциеви йони от дихидропиридиновата група (бавен блокер на калциевите канали или калциев антагонист) и потиска трансмембранното навлизане на калциеви йони в гладко мускулните клетки на сърцето и съдовете.

Механизмът на антихипертензивно действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм по който той оказва своя антиангинозен ефект не е напълно изяснен, но амлодипин вероятно намалява тежестта и честотата на исхемичните пристъпи чрез следните два механизма:

1. Амлодипин дилатира периферните артериоли и така редуцира общата периферна резистентност (следнатоварването) на сърцето. Поради това, че сърдечната честота остава стабилна, това облекчаване в работата на сърцето редуцира енергийната консумация от миокарда и неговите кислородни нужди.
2. Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва също така дилатация на големите коронарни артерии и на коронарните артериоли, както в исхемичните, така и в неисхемичните зони. Тази дилатация повишава кислородните доставки в миокарда при пациенти с коронарен артериоспазъм (ангина на Prinzmetal или вариантът Й).

При пациенти с хипертония, режим с еднократно дневно дозиране води до клинично сигнификантно намаляване на артериалното налягане, както в легнало, така и в изправено положение, в продължение на интервал от 24 часа. Поради бавното начало на действие след прием на амлодипин не се наблюдава остра хипотония.

При пациенти със стенокардия, режим с еднократно дневно дозиране повишава прага на поява на болка, разрежда ангинозните пристъпи и намалява честотата на установяване на 1 -mm ST промени. Амлодипин намалява както честотата на ангинозните пристъпи, така и нуждата от приложение на глицерил тринитрати.

Амлодипин не води до нежелани метаболитни ефекти или промяна в стойностите на плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

Употреба при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС)

Ефикасността на амлодипин да предотвратява клинични събития при пациента с ИБС е оценена в независимо, мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо 1997 пациента (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT)). В допълнение към стандартната терапия със статини, бета-блокери, диуретици и ацетилсалицилова киселина в продължение на 2 години 663 от пациентите са лекувани с 5-10 mg амлодипин, 673 са лекувани с 10-20 mg еналаприл и 655 с плацебо. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 1. Резултатите показват, че при пациенти с ИБС след лечение с амлодипин броят на хоспитализациите по повод стенокардия и на процедурите за реваскуларизация е намален.

**Таблица 1. Честота на значими клинични резултати от CAMELOT**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Честота на кардиоваскуларни събития. No. (%) | Амлодипин vs. Плацебо |
| Изход | Амлодипин | Плацебо | Еналаприл | Степен на риск (95% CI) | *Р стойност* |
| Първични критерии |
| Нежеланикардиоваскуларни събития | 110(16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0.54-0.88) | ,003 |
| Индивидуални компоненти |
| Коронарна реваскуларизация | 78(11,8) | 103(15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54- 0,98) | ,03 |
| Хоспитализация по повод стенокардия | 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 пристъп | 6 (0,9) | 12(1,8) | 8(1,2) | 0,50 (0,19- 1,32) | ,15 |
| Сърдечносъдова смърт | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48-12,7) | ,27 |
| Хоспитализация за застойна сърдечна недостатъчност | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4(0,6) | 0,59 (0,14- 2,47) | ,46 |
| Реанимиран сърдечен арест | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | NA | ,04 |
| Начална периферна съдова болест | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8(1,2) | 2,6 (0,SO-13,4) | ,24 |

*Приложение при пациенти със сърдечна недостатъчност*

Хемодинамичните изследвания и опитът от контролирани клинични изпитвания при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV NYHA показват, че амлодипин не води до клинично влошаване, установено чрез работен толеранс, фракция на левокамерно изтласкване и проследяване на клиничните симптоми.

Плацебо контролираното изследване (PRAISE), целящо оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV NYHA, приемащи дигоксин, диуретици и АСЕ инхибитори е показало, че амлодипин не води до повишен риск от смъртност или от съчетание на смъртност и заболеваемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Последващо, продължително, плацебо контролирано проучване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV NYHA без клинични симптоми или обективни данни, предполагащи непроявено исхемично заболяване, провеждащи терапия с АСЕ инхибитори, дигиталисови гликозиди и диуретици, не е установило повлияване на общата сърдечно-съдова смъртност. В същата тази популация амлодипин е асоцииран с повишена честота на белодробен едем, въпреки че не е установено значимо различие в честотата на случаите на влошаване на сърдечната недостатъчност в сравнение с плацебо.

Лечение и превенция на сърдечни пристъпи (ALLHAT)

В рандомизирано, двойно-сляпо проучване (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) се сравнява влиянието на терапията на по-новите лекарствени средства: амлодипин 2,5-10 mg/дневно (блокер на калциевите канали) или лизиноприл 10- 40 mg/дневно (АСЕ-инхибитор), като първа линия на терапия с тази на тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/дневно върху заболеваемостта и смъртността при пациенти с лека до умерена хипертония”

Общо 33 357 пациенти с хипертония, на възраст 55 или повече години са рандомизирани и проследявани средно 4,9 години. Пациентите имат най-малко по един допълнителен рисков фактор за коронарно сърдечно заболяване, като: преживян инфаркт на миокарда или инсулт (> 6 месеца преди включване) и други атеросклеротични сърдечно-съдови заболявалия (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), левокамерна хипертрофия (диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиография (20,9%)), тютюнопушене (21,9%).

Първичният критерий включва фатално коронарно сърдечно заболяване или нефатален миокарден инфаркт. Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на първичния критерий между амлодипин и хлорталидон терапията: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) р = 0,65. Сред вторичните критерии, инцидентите на сърдечна недостатъчност (един от компонентите на сърдечно-съдовите критерии) са статистически значимо по-високи в амлодипин групата в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% срещу 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] р <0,001). Въпреки това, не се наблюдава статистически значима разлика във всички причини за смъртност между амлодипин и хлорталидон терапията: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] р - 0,20.

*Приложение при деца (на 6-годишна възраст и по-големи)*

В едно проучване, включващо 268 деца на възраст 6-17 години с преобладаваща вторична хипертония, при сравняване на амлодипин, приложен в дози от 2,5 mg и 5,0 mg, спрямо плацебо, е установено, че и двете дози намаляват сигнификантно систоличното артериално налягане, спрямо плацебо. Разликата между двете дози е била статистически незначима.

Не са изследвани дългосрочните ефекти на амлодипин по отношение на растежа, съзряването и общото развитие на децата и юношите. Дългосрочната ефикасност на терапията с амлодипин в детството за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност в зряла възраст също не е установена.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция/Разпределение/Свързване с плазмените протеини

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с максимални плазмени концентрации между 6 и 12 час след приема. Абсолютната бионачалност е между 64% и 80%. Абсорбцията на амлодипин не се влияе от приема на храна. Обемът на разпределние е около 21 1/kg. pKa на амлодипин е 8,6. При *in vitro* изследвания е определено, че около 97,5% от циркулиращия амлодипин се свързват с плазмените протеини.

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Биотрансформация/Елиминиране

Терминалният плазмен полуживот на елиминиране е около 35-50 часа и е в съответствие с еднократно дневно дозиране. Амлодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от изходното вещество и 60% от метаболитите се екскретират чрез урината.

*Употреба при пациенти чернодробно увреждане*

Клиничните данни от прилагането на амлодипин при пациенти с чернодробни нарушения са много ограничени. При пациенти с увредена чернодробна функция клирънсът на амлодипин е понижен, което води до удължен полуживот и повишени стойности на AUC с приблизително 40-60%.

*Употреба при пациенти в старческа възраст*

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е сходно при млади пациенти и при пациенти в старческа възраст. Амлодипиновият клирънс има тенденция към понижаване, което води до повишаване на AUC и на елиминационния полуживот при хора в напреднала възраст. Нарастването на AUC и на елиминационният полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за съответната възрастова група.

*Употреба при деца*

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония, на възраст от 1 до 17 години (34 пациенти на възраст 6-12 години и 28 на възраст 13-17 години), получаващи амлодипин между 1,25 и 20 mg, прилаган еднократно или двукратно дневно. При деца на 6-12 години и при подрастващи на 13-17 години, типичният перорален клирънс (CL/F) е бил съответно 22,5 и 27,41/hr при мъжки пол и 16,4 и 21,3 1/hr при женски пол. Установена е голяма интериндивидуална вариабилност в експозицията. Данните при деца на възраст под 6 години са ограничени.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност

При репродуктивни проучвания върху плъхове и мишки с приложение на дози, 50 пъти по-високи от максималната препоръчвана при хора, изчислена на база mg/kg се наблюдават удължаване и затрудняване на родилния процес и понижена неонатална преживяемост.

Нарушения на фертилитета

Не се наблюдава ефект върху фертилитета на плъхове, лекувани с амлодипин (животните от мъжки пол са лекувани 64 дни, а от женски пол -14 дни преди чифтосването) в дневни дози до 10 mg/kg (8 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза при хора, изчислена на база mg/m2 при тегло на пациента 50 kg). В друго проучване върху плъхове, при което животните от мъжки пол са лекувани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни в дози, сравними с дозите, прилагани при хора, изчислени на база mg/kg се наблюдават понижени стойности на фоликулостимулиращия хормон и тестостерона, както и понижаване на спермалната плътност и на броя на зрелите сперматиди и Сертолиеви клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

При плъхове и мишки, лекувани с амлодипин на диета в продължение на 2 години с дневни дози от

0,5,1,25 и 2,5 mg/kg няма данни за канцерогенност. Най-високите дози, които са прилагани (за мишки и за плъхове са двукратно над максималните препоръчвани клинични дози от 10mg на

mg/m2) и са близки до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъховове:

Проучванията за мутагенност не показват ефекти на генно или хромозомно ниво.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД

ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София

България

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Амловаск 5 mg таблетки - per. № 20070036

Амловаск 10 mg таблетки - per. № 20070035

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

Дата на първо разрешаване: 12.04.2007 г.

Дата на последно подновяване: 04.07.2012 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05.01.2021