

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение I	
Към Рег. №	20060082/83
Разрешение №	B6/MMP-59568-8
Срок на валидност №	14-07-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нордипин 5 mg таблетки
Нордипин 10 mg таблетки

Nordipin 5 mg tablets
Nordipin 10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg или 10 mg амлодипин (като амлодипинов мезилат мохохидрат) съответно 5 mg за Нордипин 5 mg таблетки и 10 mg амлодипин за Нордипин 10 mg таблетки. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките Нордипин 5 mg са бели до почти бели, кръгли, двойно изпъкнали.

Таблетките Нордипин 10 mg са бели до почти бели, кръгли, двойно изпъкнали.

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 при хипертония и при стенокардия (ангина пекторис) е 5 mg Нордипин веднъж дневно. Дозата може да се повиши до максимално 10 mg веднъж дневно в зависимост от индивидуалния отговор на пациента.

При пациенти с хипертония Нордипин 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, Нордипин може да се използва като монотерапия или в комбинация с други антиангинални продукти.

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

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Нордипин, използван в сходни дози при пациенти в старческа възраст и при по-млади пациенти, се понася еднакво добре. При пациенти в старческа възраст се препоръчва обичайния дозов режим, но повишаването на дозата трябва да става внимателно (вж. точки 4.4 и 5.2).



Пациенти с чернодробно увреждане

Дозовият режим при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не е установен и затова изборът на дозата трябва да бъде направен внимателно, като е необходимо да се започне от най-ниската възможна доза (вж. точки 4.4 и 5.2). Фармакокинетичните свойства на амлодипин при тежко чернодробно увреждане не са проучвани. При пациенти с тежко чернодробно увреждане лечението с амлодипин трябва да започне с най-ниската доза и да се титрира бавно.

Пациенти с бъбречно увреждане

Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са зависими от степента на бъбречно увреждане и затова се препоръчва обичайна дозировка. Амлодипин не може да се диализира.

Педиатрична популация

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

Препоръчителната антихипертензивна перорална доза при педиатрични пациенти на възраст 6-17 години е 2,5 mg еднократно дневно като начална доза, ако след 4 седмици не се достигне желаното кръвно налягане, дозата се титрира до 5 mg еднократно дневно. Дози над 5 mg дневно не са проучвани при педиатрични пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2).

Деца на възраст под 6 години

Липсват данни.

Начин на приложение

Таблетка 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 и кардиогенен шок);
- обструкция на изхода 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 на амлодипин при хипертонична криза не са били установени.

Приложение при пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с повишено внимание. В дългосрочно плацебо-контролирано проучване с амлодипин при болни с остра сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV) съобщаваната честота на белодробен оток е по-висока в групата, лекувана с амлодипин, в сравнение с групата, приемаща плацебо (вж. точка 5.1). Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Приложение при пациенти с чернодробно увреждане

Полуживотът на амлодипин е удължен, стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Следователно, амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се проследи внимателно както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.

Приложение при пациенти в старческа възраст



При пациенти в напреднала възраст увеличаването на дозата трябва да става с повишено внимание (Виж точки 4.2 и 5.2).

Приложение при пациенти с бъбречно увреждане

При такива пациенти амлодипин може да се прилага в обичайни дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са зависими от степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не може да се диализира.

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

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

CYP3A4 инхибитори

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин, което да повиши риска от хипотония. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване 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

Няма налична информация относно ефекта на CYP3A4 индукторите върху амлодипин. Едновременното приложение на CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион) може да доведе до понижена плазмена концентрация на амлодипин. Комбинацията от амлодипин и CYP3A4 индуктори трябва да се прилага с повишено внимание.

Не се препоръчва употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Дантролен (инфузия)

При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия, след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите за понижаване на артериалното налягане на амлодипин се наслаgват към понижаващите кръвното налягане ефекти на други лекарствени средства с антихипертензивни свойства.

Такролимус

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.

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или при други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, където се наблюдават променливи повишения (средно от 0 до 40%) на най-ниските концентрации на циклоспорин. Трябва да се обмисли мониториране на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с амлодипин, дозата на циклоспорин трябва да се намали според необходимостта.



Симвастатин

Едновременното многократно приложение на 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин е довело до 77% повишена експозиция на симвастатин в сравнение със самостоятелно приложение на симвастатин. При пациенти, приемащи амлодипин, дозата на симвастатин трябва да се ограничи до 20 mg дневно. В клинични проучвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена. В проучвания при животни при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Приложението по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Кърмене

Не е известно дали амлодипин се екскретира в кърмата. Решение дали да се продължи/прекъсне кърменето, или да се продължи/прекъсне терапията с амлодипин трябва да се вземе, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с амлодипин за майката.

Фертилитет

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване при 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 слаба до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин, получат замаяване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са сомнолентност, замаяност, главоболие, палпитации, зачервяване, коремна болка, гадене, отоци на глезените, едем и умора.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани и съобщавани по време на лечението с амлодипин със следните честоти:

Много чести: ($\geq 1/10$);

Чести: ($\geq 1/100$ и $< 1/10$);

Нечести: ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$);

Редки: ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$);

Много редки: ($\leq 1/10\,000$);

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.

Системно-органен клас	Честота	Нежелана реакция
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	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия
	Редки	Обърканост
Нарушения на нервната система	Чести	Сънливост, замайване, главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипестезия, парестезия
	Много редки	Хипертония, периферна невропатия
	С неизвестна честота	Екстрапирамидни нарушения
Нарушения на очите	Нечести	Зрително нарушение (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Шум в ушите
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации
	Много редки	Миокарден инфаркт, аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия, предсърдно мъждене)
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Нечести	Хипотензия
	Много редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Диспнея, ринит
	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Абдоминална болка, гадене
	Нечести	Повръщане, диспепсия, промяна в обичайната перисталтика на червата (включително диария и запек), сухота в устата
	Много редки	Панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, пруритус, обрив, екзантем
	Много редки	Ангиодем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens Johnson, оток на Quincke, фотчувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Оток на глезените
	Нечести	Атралгия, миалгия, мускулни крампи, болка в гърба



<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Нечести	Микционни смущения, нощно уриниране, увеличена честота на уриниране
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	Нечести	Импотентност, гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Чести	Едем, умора
	Нечести	Гръдна болка, астения, болка, неразположение
<i>Изследване</i>	Нечести	Увеличаване на телесното тегло, намаляване на телесното тегло

***най-често свързано с холестаза**

Съобщавани са отделни случаи на екстрапирамиден синдром.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени 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.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

При хора опитът с умишлено предозиране е ограничен.

Симптоми

Наличните данни за амлодипин предполагат, че значителното предозиране може да доведе до ексцесивна периферна вазодилатация и вероятна рефлекторна тахикардия. Има съобщени случаи на изразена и вероятно продължителна системна хипотония и до включително шок с фатален изход. Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение

Клинично значима хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква предприемането на активни мерки за поддържане на функциите на сърдечно-съдовата система, включващи често проследяване на сърдечните и респираторните функции, повдигане на крайниците и проследяване на циркулаторния обем и диурезата.

При условие че няма противопоказания за възстановяване на тонуса на съдовете и кръвното налягане, може да се приложи вазоконстрикторен агент. Калциев глюконат, приложен интравенозно, може да е от полза за преодоляване на ефекта на блокада на калциевите канали.

В някои случаи стомашната промивка може да е от полза. Приложението на активен въглен при здрави доброволци до 2 часа след прием на 10 mg амлодипин е показало намаляване степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висок процент с плазмените протеини, диализата няма да е от полза.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: калциеви антагонисти, селективни калциеви антагонисти с предимно съдово действие, дихидропиридинови производни.

АТС код: C08 CA01

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевия йон) и потиска трансмембранното навлизане на калциеви йони в клетките на сърдечната и гладката мускулатура на съдовата стена.

Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директен релаксиращ ефект върху гладката мускулатура на съдовата стена. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване по следните два начина:

- 1) Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и така редуцира общото периферно съпротивление (след натоварването), срещу което сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това отбрементаване на сърцето намалява енергийната консумация и кислородните нужди на миокарда.
- 2) Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва също така дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли в нормалните и исхемичните области. Тази дилатация увеличава доставянето на кислород на миокарда при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).
При пациенти с хипертония приложението на еднократна дневна дозировка осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение, за 24-часов интервал. Поради бавното начало на действие, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

Приложението на амлодипин веднъж дневно при пациенти със стенокардия увеличава общото време на физическо натоварване, времето до началото на ангинозния пристъп и времето за депресия на ST-сегмента с 1 mm и намалява както честотата на стенокардните пристъпи, така и приема на таблетки глицерил тринитрат.

Амлодипин не се свързва с никакви метаболитни нежелани ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за лечение на пациенти с астма, диабет и подагра.

Приложение при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС)

Ефикасността на амлодипин за профилактика на клинични инциденти при пациенти с ИБС е оценена в независимо, многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано клинично проучване при 1997 пациенти: Сравнение на амлодипин спрямо еналаприл за ограничаване на проявата на тромбоза (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – CAMELOT).

От тези пациенти 663-ма са лекувани с амлодипин 5-10 mg, 673-ма пациенти са лекувани с еналаприл 10-20 mg, а 655 пациенти са лекувани с плацебо, в допълнение към стандартна терапия със статини, бета-блокери, диуретици и аспирин в продължение на 2 години. Основните резултати за ефикасността от лечението са представени в таблица 1.

Резултатите показват, че лечението с амлодипин е свързано с по-малко хоспитализации за стенокардия и процедури за реваскуларизация при пациенти с ИБС.



Таблица 1. Честота на значимите клинични събития при CAMELOT

Клинични събития	Честота на сърдечно-съдовите събития, брой (%)			Амлодипин спрямо плацебо	
	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Коефициент на риск (95% ДИ)	P-стойност
Първична крайна точка					
Нежелани сърдечно-съдови събития	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0.003
Отделни компоненти					
Коронарна реваascularизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0.03
Хоспитализация за стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0.002
Нефатален МИ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0.37
Инсулт или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0.15
Сърдечно-съдова смърт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0.27
Хоспитализация за ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0.46
Преживян сърдечен арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0.04
Новопоявила се периферна съдова болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0.24

Съкращения: ЗСН – застойна сърдечна недостатъчност; ДИ – достоверителен интервал; МИ – миокарден инфаркт; ТИА – транзиторни исхемични атаки.

Приложение при пациенти със сърдечна недостатъчност

Проведените хемодинамични изследвания и контролирани клинични проучвания с физическо натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA показват, че амлодипин не предизвиква клинично влошаване, оценено чрез толеранса към физическото натоварване, фракцията на изтласкване на лявата камера и клиничната симптоматика.

Плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE), в което са проучвани пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, които получават дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, е показало, че амлодипин не води до повишаване на риска за смъртност или комбинирана заболяемост и смъртност при пациенти със сърдечна недостатъчност.

В проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA без клинични симптоми или обективни данни, предполагащи възможна или налична исхемична болест на сърцето, на постоянна терапия с ACE инхибитори, дигоксин и диуретици, амлодипин не е показал ефект върху общата или сърдечно-съдова смъртност. При същата популация, приложението на амлодипин е било свързано с увеличена честота на съобщения за белодробен оток.



Изпитване на лечение за профилактика на сърдечен пристъп (ALLHAT)

Проведено е рандомизирано, двойнослепо, оценяващо заболяемостта и смъртността клинично проучване – Изпитване на антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – ALLHAT), за сравнение на по-новите лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg дневно (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg дневно (ACE инхибитор), като терапии от първа линия, спрямо лечение с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg дневно, при лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония, на възраст 55 години или по-възрастни, са рандомизирани и проследени средно за 4,9 години. Пациентите са с най-малко още един рисков фактор за ИБС, включително предходен миокарден инфаркт или инсулт (> 6 месеца преди включване в проучването) или документирана друга атеросклеротична коронарна съдова болест (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана с електрокардиограма или ехокардиографски (20,9%), тютюнопушене (21,9%).

Първичната крайна точка е съчетание от фатална ИБС или нефатален миокарден инфаркт. Няма значима разлика в първичната крайна точка между терапията с амлодипин и хлорталидон: RR 0.98 95% ДИ [0,90-1,07] $p = 0,65$. Според вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната сърдечно-съдова крайна точка) е значително по-висока в групата на амлодипина, в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% срещу 7,7%, RR 1.38, 95% ДИ [1,25-1,52] $p < 0,001$). Все пак няма значима разлика в общата смъртност между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: RR 0.96 95% ДИ [0,89-1,02] $p = 0,20$.

Приложение при деца (на възраст 6 години и повече)

При проучване, включващо 268 деца на възраст 6-17 години, предимно с вторична хипертония, сравняването на доза от 2,5 mg и 5,0 mg амлодипин с плацебо показва, че и двете дози понижават систолното кръвно налягане значително повече от плацебо. Разликата между двете дози не е статистически значима.

Дългосрочните ефекти на амлодипин върху растежа, пубертета и общото развитие не са проучвани. Дългосрочната ефикасност на амлодипин при терапия в детска възраст и за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност при възрастни също не е установена.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция, разпределение, свързване с плазмените протеини

След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин се абсорбира добре, като максималните плазмени концентрации се достигат между 6-12 часа след приема.

Абсолютната бионаличност е между 64 и 80%.

Абсорбцията на амлодипин не се влияе от приема на храна. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. pK_a на амлодипин е 8,6. При *in vitro* изследвания е определено, че около 97,5% от циркулиращия амлодипин се свързват с плазмените протеини.

Биотрансформация/елиминиране

Плазменият полуживот е около 35-50 часа и се достига при еднократен дневен прием. Амлодипин се метаболизира в значителна степен в черния дроб до неактивни метаболити, като в урината се екскретират 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите.

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно нарушение. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат понижен клирънс на амлодипин, водещ до по-дълъг полуживот и повишаване стойностите на AUC с приблизително 40-60%.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации е сходно при пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти.



При пациентите в старческа възраст, клирънс на амлодипин е с тенденция към намаляване, което води до увеличение на AUC и на елиминационния полуживот. Нарастването на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за съответната възрастова група.

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), получаващи амлодипин в дози между 1,25 mg и 20 mg, приемани еднократно или двукратно дневно. При децата от 6 до 12 години и при юношите от 13 до 17 години типичният перорален клирънс (CL/F) е бил съответно 22,5 и 27,4 l/час при момчета и 16,4 и 21,3 l/час при момичета. Наблюдавана е голяма вариабилност на експозицията между индивидите. Съобщените данни при деца под 6 години са ограничени.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на потомството при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни, и женски – 14 дни преди оплождане) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максималната препоръчителна за хора доза от 10 mg на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижени плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиевите клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в диетата в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5; 1,25 и 2,5 mg/kg/ден.

Най-високата доза (при мишки – близка до, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутаенност не показват лекарствено обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

*Изчислена за пациенти с тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза

Калциев хидроген фосфат, безводен

Натриев нишестен гликолат

Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност



3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25° C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Нордипин 5 mg таблетки

30 таблетки, поставени в картонена кутия, съдържаща 3 блистера по 10 таблетки.

90 таблетки, поставени в картонена кутия, съдържаща 9 блистера по 10 таблетки.

Нордипин 10 mg таблетки

30 таблетки, поставени в картонена кутия, съдържаща 3 блистера по 10 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства“ АД
бул. „Г. М. Димитров“ № 1
гр. София 1172, България
тел.: +359 2 962 54 54
факс: +359 2 9603 703
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Нордипин 5 mg – рег. № 2000600082

Нордипин 10 mg – рег. № 2000600083

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

Дата на първо разрешаване: 23.02.2006

Дата на последно подновяване: 27.06.2011



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни, 2022

