

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неодипин 5 mg таблетки
Neodipin 5 mg tablets

Неодипин 10 mg таблетки
Neodipin 10 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рез. № <u>20250299/300</u>	
Разрешение № <u>70232-3</u> , 22-10-2025	
BG/MA/MP - <u>/</u>	
Одобрение № <u>/</u>	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за перорално приложение.

5 mg: Бели до почти бели, 7,0 мм, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с вдлъбнато релефно означение „J“ от едната страна и „20“ от другата страна.

10 mg: Бели до почти бели, 8,0 мм, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с вдлъбнато релефно означение „J“ от едната страна и „21“ от другата страна.

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 е 5 mg Неодипин еднократно дневно, като може да се увеличи до максимална доза от 10 mg според терапевтичното повлияване на пациента.

При пациенти с хипертония Неодипин се използва в комбинация с тиазиден диуретик алфа-блокатор, бета-блокатор или инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. При стенокардия Неодипин може да се използва като монотерапия или в комбинация с други антистенокардни лекарствени продукти при пациенти със стенокардия, която не се повлиява от нитрати и/или съответни дози бета-блокери.



Не се налага корекция на дозата на Неодипин, при едновременно приложение с тиазидни диуретици, бета-блокери и инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Неодипин, 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 стане 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 доза трябва да бъде направен внимателно, като трябва 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 се диализира.

Педиатрична популация

Няма налични данни за деца под 6-годишна възраст.

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, титрирана впоследствие до 5 mg еднократно дневно, ако след 4 седмици не се достигне желаното артериално налягане. 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 дихидопиридинови производни, амлодипин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- тежка хипотония
- шок (включително кардиогенен шок)
- обструкция на изхода на лява камера (напр. високостепенна аортна стеноза)
- хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани предпазливо. При дългосрочно плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) съобщаваната честота на белодробен оток е била по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в плацебо групата (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.

Пациенти с чернодробно увреждане

Полуживотът на амлодипин е удължен, а 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 прояви внимание, 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.

Пациенти в старческа възраст

Повишаване на дозата при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва с внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

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 бъбречното увреждане. Амлодипин не може се диализира.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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 пациенти в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.

CYP3A4 индуктори

При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмените концентрации на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време



едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

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 малигна хипертермия и при овладяване на малигна хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите на понижаване на артериалното налягане на амлодипин се наслагват към понижавашите кръвното налягане ефекти на други лекарствени средства с антихипертензивни свойства.

Такролимус

Съществува риск от повишени нива на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин, но фармакокинетичният механизъм на това взаимодействие не е напълно проучен. За да се избегне токсичност с такролимус, приложението на амлодипин на пациент, лекуван с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и при необходимост, коригиране на дозата на такролимус.

Инхибитори на протеин, таргетен за рапамицин (mTOR)

Инхибиторите на mTOR като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременната употреба на mTOR инхибитори амлодипин може да повиши експозицията на mTOR инхибиторите.

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 с 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, а 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 варафин.

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).

Приложение 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

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. 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. При 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, оток и умора.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани и съобщавани по време на лечението с амлодипин със следните честоти: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани 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	Депресия,



		настроението (включително тревожност), безсъние
	Редки	Обърканост
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	Чести	Зрително нарушение (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Шум в ушите
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации
	Нечести	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
	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	Абдоминална болка, гадене, диспепсия, промяна в обичайната перисталтика на червата (включително диария и запек)
	Нечести	Повръщане, 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, уртикария
	Много редки	Ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит синдром на Johnson, оток на Quincke, фоточувствителност
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза



		некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Оток на глезена, мускулни крампи
	Нечести	Артралгия, миалгия, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Нарушено уриниране, нощно уриниране, увеличена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Импотентност, гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Умора, астения
	Нечести	Гръдна болка, болка, неразположение
Изследвания	Нечести	Увеличено телесно тегло, намалено телесно тегло

*най-често свързано с холестаза

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. +359 2 8903 417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Опитът при хора със съзнателно предозиране е ограничен.

Симптоми

Наличните данни предполагат, че значителното предозиране би могло да доведе до тежка периферна вазодилатация и вероятно до рефлекторна тахикардия. Съобщавано е за изразена и вероятно продължителна системна хипотония до шок, 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 значимата хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква активно поддържане на сърдечно-съдовите функции, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функции, повдигане на крайниците и поддържане на циркулаторния обем и диурезата.

При условие, че няма противопоказания, за възстановяване на тонуса на съдовете и кръвното налягане, може да е от полза приложението на вазоконстриктор. Интравенозен калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта на блокада на калциевите канали.



В някои случаи може да е от полза стомашната промивка. 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 вероятно няма да има полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: калциеви антагонисти, селективни калциевите антагонисти с предимно съдово действие, дихидропиридинови производни. АТС код: C08CA01.

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 съдовата гладка мускулатура.

Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директен релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. 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 отбременяване на сърцето намалява енергийната консумация и кислородните нужди на миокарда.

2) Механизмът на действие на амлодипин също така вероятно включва дилатация на главните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните области. Тази дилатация повишава доставката на кислород на миокарда при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

При пациенти с хипертония, приложението еднократно дневно, осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение, за интервал от 24-часа. Поради бавното начало на действие, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

Еднократното дневно приложение на амлодипин при пациенти със стенокардия повишава общото време на физическо натоварване, времето до началото на ангинозен пристъп и времето за депресия на ST-сегмента с 1 mm и намалява, както честотата на стенокардните пристъпи, така и приема на таблетки нитроглицерин.

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)

Ефективността на амлодипин за профилактика на клинични инциденти при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) е оценена в независимо, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при пациенти: Сравнение на амлодипин спрямо еналаприл за ограничаване на проявите на



тромбоза (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) (CAMELOT). От тези пациенти, 663 са лекувани с амлодипин 5-10 mg, 673 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 реваскуларизация	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, доверителен интервал; МИ, миокарден инфаркт; ТИА, транзиторни исхемични атаки.

Приложение при пациенти със сърдечна недостатъчност

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

Плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE), предназначено за оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, получаващи диуретици и ACE-инхибитори, е показало, че Неодипин не води до повишаване на риска за смъртност или комбинирана смъртност и заболяемост при сърдечна недостатъчност.



В проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE-2) с Неодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA без клинични симптоми или обективни находки за възможна или налична исхемична болест на сърцето, на постоянна терапия с АСЕ-инхибитори, дигиталис и диуретици, Неодипин няма ефект върху общата сърдечно-съдовата смъртност. При същата популация, приложението на Неодипин е свързано с увеличена честота на съобщения за белодробен оток.

Изпитване на лечение за профилактика на сърдечен пристъп (ALLHAT)

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, 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 сравняване на по-новите лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg дневно (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg дневно (АСЕ-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 били рандомизирани и проследени средно за 4,9 години. Пациентите са имали 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. Сред 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 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 систоличното 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 резорбира добре, като максималните плазмени концентрации се достигат между 6-12 часа след приема. Установено е, че абсолютната бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. Данните от *in vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.



Абсорбцията на амлодипин не се влияе от приема на храна.

Биотрансформация/елиминиране

Крайният плазмен полуживот е около 35-50 часа и се достига при еднократно дневно приложение. Амлодипин се метаболизира в значителна степен от черния дроб до неактивни метаболити, като в урината се екскретират 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите.

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%.

Старческа възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации е сходно при индивиди в старческа възраст и по-млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин е с тенденция към намаляване, която води до увеличаване 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 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 безилат 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 мутагенност 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 (Авицел РН 102)
Натриев нишестен гликолат (Тип А)
Колоидален силициев диоксид, безводен (Аерозил 200)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от Alu-White Opaque PVC/PVdC. 10 таблетки в блистер. 3 блистера в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Нео Балканика ЕООД
ул. "Земляне" 35
София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №:

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

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

