

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
NORVASC® 5 mg and 10 mg tablets

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NORVASC 5 mg таблетки
NORVASC 10 mg таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20 000 435

Разрешение № 8024 / 09.03.2010

Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: амлодипин (*amlodipine*).
Таблетките съдържат амлодипин безилат (*amlodipine besylate*), еквивалентен на 5 и 10 mg амлодипин.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Таблетките от 5 mg са бели с форма на смарагд, маркирани "AML-5" от едната страна и "Pfizer" от другата..

Таблетките от 10 mg са бели с форма на смарагд, маркирани "AML-10" от едната страна и "Pfizer" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Хипертония

Амлодипин е показан като средство на първи избор при лечение на хипертония и може да се използва самостоятелно за контрол на кръвното налягане при повечето пациенти. При пациенти, при които не може да се постигне адекватен контрол на кръвното налягане с едно антихипертензивно лекарство (различно от амлодипин), може да е от полза добавянето на амлодипин, който е прилаган в комбинация с тиазидни диуретици, алфа-блокери, бета-адренергични блокери или АСЕ-инхибитори.

Хронична стабилна angina pectoris

Амлодипин е средство на избор при лечение на исхемия на миокарда, дължаща се на постоянна обструкция (стабилна ангина) и/или вазоспазъм/вазоконстрикция (ангина на Prinzmetal или вариантна ангина) на коронарните съдове. Амлодипин може да се използва в случаите, когато клиничната картина предполага вероятен вазоспастичен/вазоконстрикторен компонент, но вазоспазмът/вазоконстрикцията не са потвърдени. Амлодипин може да се прилага самостоятелно като монотерапия или в комбинация с други антиангинозни лекарства при пациенти с ангина, рефрактерна на нитрати и/или адекватни дози бета-блокери.

4.2. Дозирание и начин на приложение

Обичайната начална доза и за стенокардия, и за хипертония е 5 mg амлодипин веднъж дневно, като може да се увеличи до максимална доза от 10 mg според терапевтичното повлияване на пациента.

При съвместно приложение с тиазидни диуретици, бета-блокери и АСЕ-инхибитори не се налага промяна в дозата на амлодипин.



Приложение при пациенти в напреднала възраст

Препоръчва се нормален дозов режим. Амлодипин, използван в сходни дози при по-млади пациенти или пациенти в напреднала възраст, се понася еднакво добре.

Приложение при деца

Деца с хипертония то 6 до 17 годишна възраст

Препоръчителната антихипертензивна перорална доза при педиатрични пациенти на възраст 6-17 години е 2,5 mg еднократно дневно като начална доза, титрирана в последствие до 5 mg еднократно дневно, ако не се достигне желаното кръвно налягане след 4 седмици. Дози над 5 mg дневно не са проучвани при педиатрични пациенти (виж точка 5.1 Фармакодинамични свойства и точка 5.2 Фармакинетични свойства). Ефектът на амлодипин върху кръвното налягане при пациенти под 6 години не е известен.

Дозата от 2,5 mg не може да се получи от Norvasc 5 mg, тъй като тези таблетки не са произведени, за да се разделят на две еднакви половини.

Приложение при пациенти с нарушена чернодробна функция

Вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.

Приложение при бъбречна недостатъчност

Амлодипин може да се прилага при такива пациенти в нормални дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не корелират със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не подлежи на диализа.

4.3. Противопоказания

Амлодипин е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към дихидропиридови производни, амлодипин или някое от помощните вещества
- тежка хипотония
- шок (включително кардиогенен шок)
- обструкция на изхода на лява камера (напр. високостепенна аортна стеноза)
- хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

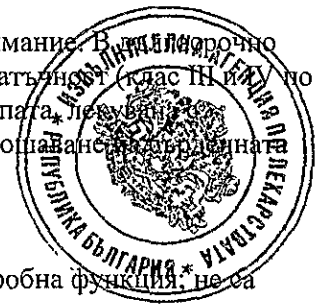
Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не е установена.

Пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с внимание. В рандомизирано 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, но това не е било свързано с влошаване на сърдечната недостатъчност (вж. точка 5.1).

Приложение при пациенти с увредена чернодробна функция

Полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с нарушена чернодробна функция, не са установени препоръки за дозиране. Следователно амлодипин трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.



✓ *Приложение при пациенти в старческа възраст*

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

Приложение при бъбречна недостатъчност

При такива пациенти амлодипин може да се прилага в нормални дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не корелират със степента на бъбречното увреждане. Амлодипин не се диализира.

(Ако е приложимо:

Този продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този продукт.)

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

Употреба на амлодипин с грейпфрут или сок грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и това да доведе до засилване на хипертензивните ефекти.

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

СУРЗА4 инхибитори: При едновременно приложение с СУРЗА4 инхибитора еритромицин при млади пациенти и дилтиазем при пациенти в старческа възраст плазмената концентрация на амлодипин се повишава съответно с 22% и 50%. Въпреки това клиничната значимост на тези данни не е изяснена. Не може да се изключи възможността силните инхибитори на СУРЗА4 (напр. катоназол, итраконазол, ритонавир) да повишат плазмената концентрация на амлодипин в по-голяма степен отколкото дилтиазем. Амлодипин трябва да се използва с внимание едновременно с СУРЗА4 инхибитори. Въпреки това не са съобщавани нежелани лекарствени реакции, свързани с такова взаимодействие.

СУРЗА4 индуктори: Няма налични данни, отнасящи се до ефекта на СУРЗА4 индуктори върху амлодипин. Едновременната употреба на СУРЗА4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва с внимание едновременно с СУРЗА4 индуктори.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите върху понижаване на артериалното налягане на амлодипин се добавят към тези ефекти на други антихипертензивни лекарствени средства.

При клинични проучвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, етанол (алкохол), варфарин или циклоспорин.

Амлодипин няма ефект върху лабораторните параметри.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.

Репродуктивни проучвания при плъхове не са показали токсичност освен приносване и удължаване на родовия процес в доза на амлодипин около 50 пъти по-висока от максимално препоръчаната доза при хора.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

NORVASC® 5 mg and 10 mg tablets

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

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 на детето и ползата от терапията с амлодипин за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Амлодипин може да оказва слаб до умерен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, получаващи амлодипин, имат оплаквания от замаяване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена.

4.8. Нежелани лекарствени 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: ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); Нечести: ($\geq 1/1000$ и $\leq 1/100$); Редки: ($\geq 1/10,000$ и $\leq 1/1000$); Много редки: ($\leq 1/10,000$).

Системо-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, замаяване, главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия
	Много редки	Хипертония, периферна невропатия
Нарушения на очите	Нечести	Зрително нарушение (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Шум в ушите
Сърдечни нарушения	Нечести	Сърцебиене
	Много редки	Миокарден инфаркт, аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия, предсърдна тахикардия)
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Нечести	Хипотония
	Много редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Диспнея
	Много редки	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Абдоминална болка, гадене

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

NORVASC® 5 mg and 10 mg tablets

	Нечести	Повръщане, диспепсия, промяна в обичайната перисталтика на червата(включително диария и запек), сухота в устата
	Много редки	Панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците
Хепато-билиарни 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
	Много редки	Ангиоедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens Johnson, оток на Quincke
	Много редки	Фоточувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Оток на глезена
	Нечести	Атралгия, миалгия, мускулни крампи, 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	Чести	Оток, умора
	Нечести	Гръдна болка, астения, болка, неразположение
Изследвания	Нечести	Увеличаване на телесното тегло, намаляване на телесното тегло

*най-често свързано с холестаза

4.9. Предозиране

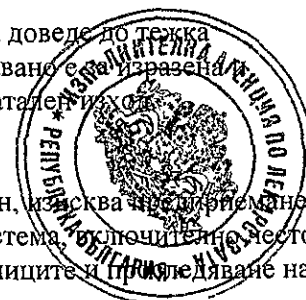
Опитът при хора с предумишлено предозиране е ограничен.

Симптоми:

Наличните данни предполагат, че значителното предозиране би могло да доведе до тежка периферна вазодилатация и възможно до рефлексна тахикардия. Съобщавано е за изразена и вероятно продължителна системна хипотония до шок, включително с фатален изход.

Лечение:

Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква често временно на активни мерки за поддържане на функциите на сърдечно-съдовата система. Ключително често мониториране на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и прилагане на циркулаторния обем и диурезата.



За възстановяване на тонуса на съдовете и кръвното налягане може да се приложи вазоконстриктор при условие, че няма противопоказания за приложението му. Калциев глюконат интравенозно 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 два часа след прием на 10 mg амлодипин е намалило степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висок процент с плазмените протеини, диализата вероятно няма има полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевия йон), който потиска трансмембранното навлизане на калциевы 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 вероятно също така включва дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли в нормалните и исхемичните области. Тази дилатация увеличава доставянето на кислород при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия) и намалява коронарната вазоконстрикция, която възниква при пушене.

При пациенти с хипертония еднократното дневно дозиране осигурява клинично значимо понижаване на кръвното налягане в легнало и в изправено положение за целия 24-часов интервал. Поради бавното начало на действие на амлодипин острата хипотония не се среща при неговото приложение.

Приложението на амлодипин веднъж дневно при пациенти със стенокардия увеличава времето на физическо натоварване, времето до провокиране 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 нитроглицерин.

Амлодипин не води до никакви метаболитни нежелани реакции 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

Ефектите на амлодипин върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност, в сравнение с плацебо, при коронарната атеросклероза и каротидната атеросклероза са изследвани в клиничното проучване PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc). Това мултицентрово, проспективна рандомизирана оценка на съдовите ефекти на Norvasc). В това мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване за три години са



проследени 825 пациента с ангиографски доказани атеросклеротични промени на коронарните артерии. Популацията включва пациенти с прекаран миокарден инфаркт (МИ) (45%), перкутанна транслюменална коронарна ангиопластика (ПТКА) преди проучването (42%) или с анамнеза за angina pectoris (69%). Степента на засягане на коронарните артерии варира от едноклоново (45% от пациентите) до многоклоново (три и повече съда) засягане (21% от пациентите). Пациенти с неконтролирана хипертония (диастолно кръвно налягане >95 mm Hg) са изключени от проучването. Оценката на големите сърдечносъдови инциденти е направена от експертен съвет, който не е имал информация за това дали пациентите са получавали съответно амлодипин или плацебо. Въпреки че няма демонстративни ефекти върху скоростта на прогресия на коронарните лезии, амлодипин спира прогресията на задебеляване на интимата и медията на каротидните артерии. При пациентите, лекувани с амлодипин, е наблюдавано значимо намаление (-31%) на комбинирания показател, включващ сърдечна смърт, миокарден инфаркт, инсулт, ПТКА, аорто-коронарен байпас (АКБ), хоспитализация за нестабилна стенокардия и влошаване на застойна сърдечна недостатъчност. Също така при пациентите, лекувани с амлодипин, се отчита значително намаляване (- 42%) на реваскуларизационните процедури (ПТКА и АКБ). По-малко са били и хоспитализациите (- 33%) по повод на нестабилна стенокардия при пациентите на амлодипин, отколкото в групата на плацебо.

Ефективността на амлодипин в профилактиката на клинични инциденти при пациенти с ИБС е оценена в независимо, мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – Сравнение на амлодипин спрямо еналаприл за ограничаване на появата на тромбоза). Проучването включва 1991 пациента с ИБС, доказана чрез ангиография, и с добре контролирано кръвно налягане. Пациентите са били рандомизирани към амлодипин 10 mg, еналаприл 20 mg или плацебо в допълнение към стандартното лечение, включващо аспирин (89%), статини (83%), бета-блокери (74%), нитроглицерин (50%), антикоагуланти (40%) и диуретици (32%), но изключващо друг блокер на калциевите канали. Периодът на проследяване е бил с продължителност от 2 години. Първичната крайна цел била времето до първа поява на едно от следните събития: хоспитализация за стенокардия, коронарна реваскуларизация, миокарден инфаркт, сърдечно-съдова смърт, ресусцитиран сърдечен арест, хоспитализация за сърдечна недостатъчност, инсулт/преходно нарушение на мозъчното кръвообращение или периферна съдова болест. Общо 110 (16.6%) и 151 (23.1%) първични събития са се появили съответно при групите на амлодипин и плацебо със сигнификантна редукция на относителен риск от 31% ($p=0.003$). Общо 110 (16.6%) и 136 (20.2%) първични събития са се появили съответно при групите на амлодипин и еналаприл и тази разлика достига статистическа значимост ($p=0.097$.) Основните резултати за ефикасността от лечението са представени в Табл.1. Резултатите показват, че лечението с амлодипин е свързано с по-малко хоспитализации за стенокардия и процедури за реваскуларизация при пациенти с ИБС.

Табл. 1 Честота на значимите клинични събития при CAMELOT

Клинични събития N (%)	CAMELOT		Намаляване на риска (p-value)
	Амлодипин (N=663)	Плацебо (N=655)	
Комбинирана сърдечно-съдова крайна цел*	110 (16.6)	151 (23.1)	31% (0.003)
Хоспитализация за стенокардия	51 (7.7)	84 (12.8)	
Коронарна реваскуларизация	78 (11.8)	103 (15.7)	



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

NORVASC® 5 mg and 10 mg tablets

- * 1). Определена в CAMELOT като сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, ресусцитиран сърдечен арест, коронарна реваскуларизация, хоспитализация за стенокардия, хоспитализация за застойна сърдечна недостатъчност, фатален или нефатален инсулт или преходно нарушение на мозъчното кръвообращение, всяка новодиагностицирана периферна съдова болест или хоспитализация за процедура за лечение на периферна съдова болест.
- 2). Комбинираната сърдечно-съдова крайна цел е първичната крайна цел по отношение на ефикасността при CAMELOT.

Клинично проучване за лечение за профилактика на остър сърдечен пристъп (ALLHAT) Рандомизирано, двойно сляпо, оценяващо заболяемостта и смъртността клинично проучване ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial- Антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп) е проведено, за да сравни по-новите лекарствени терапии с амлодипин 2,5 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 г. са били рандомизирани и проследени средно за 4.9 години. Пациентите са имали най-малко още един рисков фактор за ИБС, включително миокарден инфаркт или инсулт > 6 месеца 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 електрокардиографски или ехокардиографски (20.9%), тютюнопушене (21.9%).

Първичната крайна цел е комбинация от фатална ИБС или нефатален миокарден инфаркт. Не се наблюдава значима разлика в първичната крайна цел между терапията с амлодипин и хлорталидон: RR 0.98 95% CI [0.90-1.07] $p=0.65$. В допълнение, няма значима разлика и в общата смъртност между амлодипин и хлорталидон: RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] $p=0.20$.

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 амлодипин не предизвиква клинично влошаване, оценено чрез толеранса към физическо 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, получаващи дигоксин, диуретици и АСЕ-инхибитори, е показало, че амлодипин не повишава риска за смъртност или комбинирана смъртност и заболяемост 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 подлежаща исхемична болест на сърцето, на стабилна терапия с АСЕ-инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата или сърдечно-съдовата смъртност. При същата група пациенти приложението на амлодипин е свързано с увеличена честота на случаите на белодробен сток, въпреки че няма значителна разлика в честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност в сравнение с групата на плацебо.

При проучване, включващо 268 деца на възраст 6-17 години с предимно вторична хипертония, сравняването на доза от 2,5 mg и 5,0 mg амлодипин с плацебо показва, че амлодипин понижават систоличното кръвно налягане сигнификантно повече от плацебо. Разликата между групите 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 за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност при възрастни също не е установена.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин се резорбира добре, като максималните плазмени концентрации се достигат между 6 – 12 ч. 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. Равновесни плазмени концентрации се достигат след 7 – 8 дена при ежедневно 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.

Употреба при пациенти в 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, което води до увеличаване на AUC и времето на полуелиминиране. Нарастването на AUC (площта под кривата време-концентрация) и времето на полуелиминиране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за съответната възрастова група (вж. точка 4.4).

Популационно фармакокинетично проучване е проведено при 74 деца с хипертония на възраст от 12 месеца до 17 години (34 пациента на възраст от 6 до 12 години и 28 пациента на възраст от 13 до 17 години), получаващи амлодипин в дози между 1,25 mg и 20 mg, приемани еднократно или два пъти 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 в експозицията между индивидите. Съобщаваните данни при деца под 6 години са ограничени.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Карциногенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани с амлодипин в диетата за две години 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 максималната толерирана доза за мишки, но не и за плъхове.

Мутагенеза

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

Нарушения във фертилитета

Няма никакъв ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки за 14 дни преди оплождане) и женски за 14 дни преди оплождане) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максималната препоръчителна за хора доза от 10 mg/m², изчислена на база mg/m²).

*изчислена за пациенти с тегло 50 kg



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Microcrystalline cellulose, dibasic calcium hydrogen phosphate anhydrous, sodium starch glycollate type A, magnesium stearate

6.2. Физико-химични несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

4 години

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C

6.5. Вид и съдържание на опаковката

PVC/алуминиеви блистери в картонена кутия, съдържаща 30 таблетки

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални инструкции.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, England CT13 9NJ

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Norvasc 5 mg – 20000435

Norvasc 10 mg – 20000436

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

05.01.1993

Пререгистрация: 26.07.2000

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

