

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Ръв. № 20080099/100

Разрешение №

B6/M776-60894-5

15-11-2022

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амлотерон 5 mg таблетки

Amloteron 5 mg tablets

Амлотерон 10 mg таблетки

Amloteron 10 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

*Амлотерон 5 mg таблетки*

Всяка таблетка съдържа 5 mg амлодипин (amlodipine), като безилат (besilate).

*Амлотерон 10 mg таблетки*

Всяка таблетка съдържа 10 mg амлодипин (amlodipine), като безилат (besilate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

*Амлотерон 5 mg таблетки*

Бели, кръгли таблетки с диаметър 8 mm. Едната страна е леко вдлъбната с делителна черта и релефно означение "A5". Другата страна е леко изпъкнала и гладка.

*Амлотерон 10 mg таблетки*

Бели, кръгли таблетки с диаметър 11 mm. Едната страна е леко вдлъбната с делителна черта и вдлъбнато релефно означение "A10". Другата страна е леко изпъкнала и гладка.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Хипертонична болест

Хронична стабилна ангина пекторис

Вазоспастична (на Prinzmetal) ангина

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

##### *Възрастни*

Началната доза за лечение на хипертония и стенокардия е 5 mg амлодипин веднъж дневно, която може да бъде повишена до максимална доза от 10 mg дневно в зависимост от индивидуалния отговор на пациента. При пациенти с хипертония амлодипин се използва в комбинация с тиазидни диуретици, алфа блокер, бета блокер или инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. За ангина амлодипин може да се използва като монотерапия или в



комбинация с други антиангинозни лекарствени продукти при пациенти със стенокардия, рефрактерна на лечение с нитрати и/или адекватни дози бета-блокери.

При едновременното приложение с тиазидни диуретици, бета-блокери или АСЕ-инхибитори не се налага адаптиране на дозата.

#### *Специални популации*

##### *Пациенти в старческа възраст*

Използван в сходни дози при пациенти в старческа възраст или по-млади пациенти, амлодипин е имал сходен профил на поносимост. За пациенти в старческа възраст се препоръчва нормалната доза, все пак при повишаване на дозата е необходимо внимание (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### *Пациенти с чернодробно увреждане*

При пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане, не са определени препоръки за дозиране. Поради това определянето на дозата трябва да става предпазливо и трябва да се започва с доза в долния край на дозовия интервал (вж. точки 4.4 и 5.2). При тежко чернодробно увреждане, фармакокинетиката на амлодипин не е проучвана. Лечението с амлодипин трябва да започва с най-ниската доза и да се титрира постепенно при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Промените в плазмените концентрации на амлодипин не корелират със степента на бъбречно увреждане, поради което се препоръчва нормална дозировка. Амлодипин не се диализира.

##### *Педиатрична популация*

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

Препоръчителната антихипертензивна перорална доза при педиатрични пациенти между 6-17 години е 2,5 mg веднъж дневно като начална доза, с постепенно титриране до 5 mg веднъж дневно, при условие че прицелното артериално налягане не се постигне в рамките на четири седмици. Дози по-високи от 5 mg дневно не са проучени при педиатрични пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2).

##### *Деца под 6-годишна възраст*

Няма налични данни.

#### Начин на приложение

Таблетка за перорално приложение.

### **4.3 Противопоказания**

Амлодипин е противопоказан при пациенти с:

- свръхчувствителност към активното вещество, други дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- тежка хипотония
- шок (включително кардиогенен шок)
- обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза)
- хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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



#### Пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани предпазливо. В едно дългосрочно, плацебо контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV), докладваната честота на белодробен оток е била по-висока в групата на лечение с амлодипин, в сравнение с групата на лечение с плацебо, но това не е било вследствие на влошаване на сърдечната недостатъчност (вж. точка 5.1). Калциевите антагонисти, включително амлодипин трябва да се прилагат предпазливо при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като може да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови инциденти и смъртност.

#### Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с увредена чернодробна функция, полуживотът на амлодипин е удължен, а AUC е повишена: няма установени препоръки за дозиране. Затова амлодипин трябва да се започва в ниския край на дозовия интервал и да се използва предпазливо, както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да е необходимо бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.

#### Пациенти в старческа възраст

При хора в старческа възраст, повишаването на дозата трябва да се извършва предпазливо (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Пациенти с бъбречно увреждане

При тези пациенти амлодипин може да се използва в обичайните дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречна недостатъчност. Амлодипин не 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

##### *Инхибитори на CYP3A4*

Едновременна употреба на амлодипин с мощни или умерено силни инхибитори на CYP3A4 (протеазни инхибитори, азолови антифунгални вещества, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значимо повишаване на експозицията на амлодипин, което води до повишен риск от хипотония. Клиничните изяви на тези вариации на РК може да са по-ясно изразени при пациенти в старческа възраст. Затова се налага клинично мониториране и адаптиране на дозата.

Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, които получават кларитромицин и амлодипин. Препоръчва се задълбочено наблюдение на пациентите при едновременна употреба на амлодипин и кларитромицин.

##### *Индуктори на CYP3A4*

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).

Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти може да доведе до повишаване на бионаличността и усилен хипотоничен ефект.



### *Дантролен (инфузия)*

При животни след приложението на верапамил и интравенозен дантролен, са били наблюдавани камерно мъждене и сърдечно-съдов колапс в комбинация с хиперкалиемия. Поради риска от хиперкалиемия се препоръчва едновременното приложение на блокери на калциевите канали като амлодипин да се избягва при пациенти податливи на малигнена хипертермия и при лечение на малигнена хипертермия.

### Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Амлодипин може да потенцира антихипертензивния ефект на други лекарствени продукти, които понижават артериалното налягане.

### *Такролимус*

Съществува риск от повишени нива на такролимус в кръвта при едновременна употреба с амлодипин, но фармакокинетичният механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичността на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и коригиране на дозата, когато е необходимо.

### *Инхибитори на таргета за рапамицин (mTOR)*

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

### *Циклоспорин*

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, където са наблюдавани променливи повишения на най-ниските концентрации на циклоспорин. Трябва да се обмисли проследяване на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани с амлодипин и дозата на циклоспорин трябва да се намали, когато е необходимо.

### *Симвастатин*

Едновременното приложение на многократни дози амлодипин от 10 mg и симвастатин от 80 mg води до 77% повишение на експозицията 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 е повлиял фармакокинетичните свойства на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

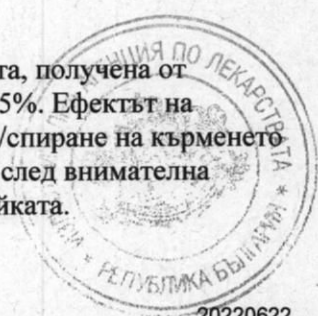
### Бременност

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена. В проучванията при животни, при високи дози е била наблюдава репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Употребата по време на бременност се препоръчва, само ако няма друга по-безопасна алтернатива и когато заболяването представлява 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. Решението за продължаване/спиране на кърменето или продължаване/спиране на терапията с амлодипин трябва да се вземе след внимателна преценка на ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.



## Фертилитет

При някои пациенти лекувани с калциеви антагонисти е било докладвано за обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни относно потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване при плъхове са били установени нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

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

Амлодипин има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин получават световъртеж, главоболие, отпадналост или гадене, тяхната способност за работа с машини може да е нарушена. Препоръчва се предпазливост, особено в началото на лечението.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-често докладваните нежелани реакции по време на лечението с амлодипин са сомнолентност, замаяност, главоболие, палпитации, зачервяване, коремни болки, гадене, подуване на глезените, оток и отпадналост.

#### Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

По време на терапията с амлодипин са били наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции, със съответната честота: 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).

Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в зависимост от тяхната степен на тежест в низходящ ред.

Системо-органи класове	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, промени в настроението (включително тревожност), безсъние
	Редки	Обърканост
Нарушения на нервната система	Чести	Сънливост, замаяност, главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Тремор, дисгезия, синкоп, хипестезия, парестезия
	Много редки	Хипертония, периферна невропатия
	С неизвестна честота	Екстрапирамидални нарушения
Нарушения на очите	Чести	Зрителни нарушения (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус



<b>Сърдечни нарушения</b>	Чести	Палпитации
	Нечести	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
	Много редки	Инфаркт на миокарда
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Зачервяване
	Нечести	Хипотония
	Много редки	Васкулит
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Чести	Диспнея
	Нечести	Кашлица, ринит
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Чести	Коремна болка, гадене, диспепсия, промени в чревната перисталтика (включително диария и констипация)
	Нечести	Повръщане, сухота в устата
	Много редки	Панкреатит, гастрит, гингивална хиперплазия
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	Много редки	Хепатит, жълтеница, повишение на чернодробните ензими*
<b>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</b>	Нечести	Алоpecia, пурпура, промяна в оцветяването на кожата, хиперхидроза, пруритус, обрив, екзантем, уртикария
	Много редки	Ангиедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, оток на Quincke, фоточувствителност
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Чести	Перималеоларни отоци, мускулни крампи
	Нечести	Артралгия, миалгия, болка в гърба
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	Нечести	Микционни нарушения, никтурия, полакиурия
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	Нечести	Импотентност, гинекомастия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Много чести	Оток
	Чести	Отпадналост, астения
	Нечести	Болка в гърдите, болка, изтощение
<b>Изследвания</b>	Нечести	Повишаване или понижаване на телесното тегло

\* предимно дължащи се на 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 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

#### **4.9 Предозиране**

При хора опитът с предумишлено предозиране е ограничен.

##### Симптоми

Наличните данни подсказват, че тежкото предозиране може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и вероятно рефлекторна тахикардия. Получени са съобщения за подчертана и вероятно продължителна системна хипотония, достигаща и включваща 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-съдовата система, включващо често мониториране на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и непосредствен контрол на циркулиращия обем кръв и диурезата.

Прилагането на вазоконстриктор би могло да бъде ефективно при възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане при условие, че употребата му не е противопоказана. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е полезно за премахване на ефектите от блокадата на калциевите канали.

В някои случаи може би ще е полезен стомашен лаваж. При здрави доброволци е установено, че прилагането на активен въглен до два часа след приемането на 10 mg амлодипин, намалява скоростта на абсорбцията му.

Тъй като амлодипин се свързва в голяма степен с плазмените протеини, диализата вероятно ще има малък ефект.

#### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

##### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Блокери на калциевите канали, селективни калциеви антагонисти с предимно съдови ефекти.

АТС код: C08CA01

##### Фармакодинамични ефекти и механизъм на действие

Амлодипин е инхибитор на навлизането на калциев и йони от дихидропиридиновата група (блокери на бавните калциеви канали или калциев йонен антагонист) и инхибира трансмембранното преминаване на калциевите йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура.



Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура.

Точният механизъм, по който амлодипин облекчава симптомите на стенокардия (*angina pectoris*) все още не е напълно определен, но амлодипин намалява тоталния исхемичен товар чрез следните две действия:

1. Амлодипин дилатира периферните артериоли и по този начин редуцира общото периферно съдово съпротивление (след натоварването) срещу което работи сърцето. Тъй като сърдечната честота остава стабилна това разтоварва сърдечното обременяване, намалява консумацията на енергия от миокарда и на кислородните нужди.
2. Механизмът на действие на амлодипин освен това вероятно включва дилатация на главните коронарни артерии и коронарните артериоли както в нормалните, така и в исхемичните участъци. Тази дилатация повишава доставката на кислород до миокарда при пациенти със спазми на коронарните артерии (страдащи от ангина на Prinzmetal или вариантна ангина).

#### Клинична ефикасност и безопасност

При пациенти с хипертония, еднократното дневно прилагане води до клинично значимо понижение на артериалното налягане както в легнало, така и в изправено положение в продължение на 24-часов интервал. Благодарение на бавното начало на действие, внезапното развитие на хипотония не е характерно за приложението на амлодипин.

При пациенти със стенокардия, еднократното дневно прилагане на амлодипин повишава общия физически капацитет, удължава времето до поява на стенокардията и времето до снижаване на ST-сегмента с 1 mm и намалява както честотата на ангинозните пристъпи, така и употребата на таблетки глицеролов тринитрат.

Амлодипин не води до нежелани метаболитни ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба от пациенти с астма, диабет и подагра.

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

Ефикасността на амлодипин за профилактика на клинични събития при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) е оценена в едно независимо, многоцентрово, рандомизирано, двойно слепо, плацебо контролирано проучване, включващо 1997 пациенти; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). 663 от тези пациенти 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 стандартната терапия включваща статини, бета-блокери, диуретици и аспирин в продължение на 2 години. Ключовите резултати за ефикасност са представени в Таблица 1. Резултатите показват, че лечението с амлодипин е съпътствано от по-малко хоспитализации по повод ангина и процедури за ревакуларизация сред пациентите с ИБС.

**Таблица 1 Честота на значими клинични резултати за CAMELOT**

Изход	Честота на сърдечно-съдови събития No. (%)			Амлодипин спрямо плацебо	
	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Съотношение на риска (95% CI)	P стойност
<b>Първична крайна точка</b>					
Нежелани СС събития	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Отделни показатели</b>					
Коронарна ревакуларизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Хоспитализация	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002



ция по повод ангина					
Нефатален ИМ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсулт или преходно НМК	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
Хоспитализа ция по повод ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Ресусцитация по повод сърдечен арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Новопоявило се периферно съдово заболяване	5 (0,8)	2. (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Абревиатури: ЗСН – застойна сърдечна недостатъчност, CI – интервал на доверителност; ИМ – инфаркт на миокарда; НМК – нарушение на мозъчното кръвообращение

#### Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Проучванията на хемодинамиката и контролирани клинични проучвания, базирани на физическия капацитет на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA са показали, че амлодипин не води до клинично влошаване измерено като физически капацитет, фракция на изтласкване на лява камера и клинична симптоматика.

Плацебо контролирано клинично проучване (PRAISE), предназначено да оцени пациенти със сърдечна недостатъчност, функционален клас III-IV по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и ACE инхибитори е показало, че амлодипин не води до повишен риск от смъртност или комбиниран риск от заболяемост и смъртност при пациентите със сърдечна недостатъчност.

В едно дългосрочно плацебо контролирано клинично проучване за проследяване на резултатите (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA без клинични симптоми или обективна находка, предполагаща за подлежаща исхемична болест, на стабилни дози ACE-инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин е проявил ефект върху общата сърдечно-съдова смъртност. В същата популация, амлодипин е бил свързан с повишена честота на съобщенията за белодробен оток.

#### Лечение за предотвратяване на сърдечни пристъпи (ALLHAT)

Едно рандомизирано, двойно сляпо, оценяващо заболяемостта и смъртността клинично проучване наречено ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) е било проведено с цел да се сравнят нови лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg дневно (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg дневно (ACE-инхибитор) като първа линия лечение спрямо тиазидните диуретици, хлорталидон 12,5-25 mg дневно при лека до умерено тежка хипертония.

Общо са рандомизирани и проследени в продължение средно на 4,9 години 33 357 пациенти с хипертония на възраст на и над 55 години. Пациентите са имали поне един допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор включващ: предшестваш инфаркт на миокарда или инсулт (> 6 месеца преди включването) или диагностицирани други прояви на атеросклеротична ИБС (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), хипертрофия на лява камера, установена с ЕКГ или ехокардиография (20,9%), активно тютюнопушене (21,9%).

Първичната крайна точка е била съставена от фатални случаи на ЗСН или не-фатален инфаркт на миокарда. Не са установени съществени различия в първичната крайна точка между групите лекувани с амлодипин и тази с хлорталидон: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. При вторичните крайни точки честотата на сърдечната недостатъчност (елемент на съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна точка) е била значително по-висока в групата пациенти на лечение с амлодипин в сравнение с групата пациенти на лечение с хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Все пак не са били установени съществени различия в общата смъртност между групата пациенти на лечение с амлодипин и тази на лечение с хлорталидон. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

#### Употреба при деца (на възраст 6 години или повече)

В едно клинично проучване, включващо 268 деца на възраст между 6-17 години с преобладаващо вторична хипертония, сравнението на амлодипин в дози от 2,5 mg и 5,0 mg с плацебо е показало, че двете дози понижават систолното артериално налягане в значително по-голяма степен от плацебо. Разликата между двете дози не е била статистически значима.

Дългосрочните ефекти на амлодипин по отношение на растежа, пубертетното и общото развитие не са били проучвани. Дългосрочната ефикасност на лечението с амлодипин в детска възраст за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост 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 с пикови нива в кръвта между 6-12 часа след дозирането. Абсолютната бионаличност е определена че е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. pKa на амлодипин е 8,6. *In vitro* проучване е показало, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Бионаличността на амлодипин не се влияе от приема на храна.

### Биотрансформация/елиминиране

Терминалният плазмен елиминационен полуживот е около 35-50 часа и се постига при еднократно дневно приложение.

Амлодипин се метаболизира в голяма степен в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от изходното съединение и 60% от метаболитите се екскретират с урината.

### Чернодробно увреждане

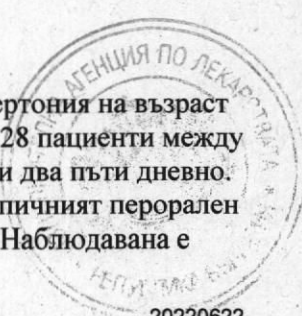
По отношение приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане са налични много ограничени данни. Пациентите с чернодробна недостатъчност са с намален клирънс на амлодипин, което води до удължен полуживот и повишена AUC с приблизително 40-60%.

### Старческа възраст

Времето необходимо за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин при хора в старческа възраст е сходно с това при по-младите хора. Налице е тенденция за намаляване на клирънса, което води до повишаване на областта под кривата (AUC) и елиминационния полуживот при пациенти в старческа възраст. Увеличаването на AUC и елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, са били очаквани за пациентите в проучваната възрастова група.

### Педиатрична популация

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония на възраст между 12 месеца и 17 години (включващо 34 пациенти между 6-12 години и 28 пациенти между 13-17 години), получаващи амлодипин в дози между 1,25 и 20 mg веднъж или два пъти дневно. При деца на възраст между 6 и 12 години и при юношите на 13-17 години типичният перорален клирънс (CL/F) е бил 22,5 и 27,4 l/h за момчета и 16,4 и 21,3 l/h за момичета. Наблюдавана е



голяма интериндивидуална вариабилност в експозицията. Данните за деца под 6-годишна възраст са ограничени.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Репродуктивна токсичност

Проучванията за репродуктивна токсичност проведени при плъхове и мишки са установили по-късно раждане, продължително на раждане и повишена преживяемост на поколението при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза за хора на база mg/kg.

#### Нарушения на фертилитета

При плъхове третиран с амлодипин (мъжки, в продължение на 64 дни и женски в продължение на 14 дни преди оплождане) в дози до 10 mg/kg телесно тегло дневно (8 пъти\* по-висока от максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg на база mg/m<sup>2</sup>) не са установени ефекти върху фертилитета. В друго проучване при плъхове, при което на мъжките плъхове е прилаган амлодипин безилат в продължение на 30 дни, в доза сравнима с тази за хора (mg/kg) са установени понижени плазмени нива на фоликуло-стимулиращия хормон и тестостерон, както и намаляване вискозитета на семенната течност и броя на зрелите сперматозоиди и сертолиевите клетки.

#### Канцерогенеза, мутагенеза

При плъхове и мишки, на които в продължение на две години е даван амлодипин с храната в концентрации, които са изчислени да осигуряват дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg телесно тегло дневно, не са намерени доказателства за канцерогенност. Най-високата доза (за мишки близка до тази за плъхове – два пъти\* по-висока от максимално препоръчителната клинична доза от 10 mg на база mg/m<sup>2</sup>) е била близка до максимално поносимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не са показали свързани с лекарството ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

\* Като се има предвид пациент с телесно тегло 50 kg.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза  
Калциев хидрогенфосфат  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Магнезиев стеарат

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

### 6.3 Срок на годност

Блистер – 5 години  
HDPE бутилка – 2 години  
HDPE бутилки – Срок на годност след първо отваряне – 4 месеца

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.



Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

### 1. Бели непрозрачни PVC/PVdC-алуминиеви блистери в картонени кутии

#### Амлотерон 5 mg таблетки

Видове опаковки: 15, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 200, 250 и 300 (10x30) таблетки

Календарни опаковки: 28 таблетки

Болнична опаковка: 50 таблетки

#### Амлотерон 10 mg таблетки

Видове опаковки: 14, 15, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 50, 56, 84, 90, 98, 100 и 112, 120, 200 и 250 таблетки

Календарни опаковки: 28 таблетки

Болнична опаковка: 50 таблетки

### 2. HDPE бутилка с бяла непрозрачна полипропиленова защитена капачка тип twist-off

Бял непрозрачен полиетиленов контейнер:

#### Амлотерон 5 mg таблетки

35ml: 30, 98 и 100 таблетки/бутилка

75ml: 200 и 250 таблетки/бутилка

#### Амлотерон 10 mg таблетки

35ml: 30 таблетки

75ml: 98 и 100 таблетки/бутилка

150ml: 200 и 250 таблетки/бутилка

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem

Нидерландия

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Амлотерон 5 mg таблетки - Рег. № 20080099

Амлотерон 10 mg таблетки - Рег. № 20080100

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

Дата на първо разрешаване: 18 юни 2008 г.

Дата на подновяване: 27 декември 2012 г. (Амлотерон 5 mg таблетки)

04 януари 2013 г. (Амлотерон 10 mg таблетки)



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

04/07/2022

