

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 24060629/30
Разрешение № 19275-8, 21. 08. 2012
Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нормодипин 5 mg таблетки
Нормодипин 10 mg таблетки

Normodipine 5 mg tablets
Normodipine 10 mg tablets

2. КАЧЕСТЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 mg таблетки:

Всяка таблетка съдържа 5,00 mg амлодипин (*amlodipine*) (под формата на 6,944 mg амлодипин безилат).

10 mg таблетки:

Всяка таблетка съдържа 10,00 mg амлодипин (*amlodipine*) (под формата на 13,889 mg амлодипин безилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте. точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

5 mg таблетки: Бели или почти бели, продълговати, двойно изпъкнали таблетки с гравирани знак "5" върху едната страна.

10 mg таблетки: Бели или почти бели, продълговати, двойно изпъкнали таблетки с гравирани знак "10" върху едната страна на таблетката и делителна черта върху другата. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Хипертония
- Хронична стабилна стенокардия
- Вазоспастична стенокардия (ангина на Prinzmetal)

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни



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

При пациенти с хипертония Нормодипин се използва в комбинация с тиазиден диуретик, алфа-блоккер, бета-блоккер или инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. При стенокардия, Нормодипин 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.

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

Специални популации

Напреднала възраст

Нормодипин, използван в сходни дози при пациенти в напреднала възраст или по-млади пациенти, се понася еднакво добре.

При пациенти в напреднала възраст се препоръчва обичайния дозов режим, но повишаването на дозата трябва да става внимателно (вж. точки 4.4 и 5.2).

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.

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 от 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 (вж. точки 5.1 и 5.2).

Доза от 2,5 mg амлодипин при този лекарствен продукт не е възможна.

Деца на възраст под 6 години

Няма налични данни.

Начин на приложение

Таблетка за перорално приложение.



4.3. Противопоказания

Амлодипин е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към дихидропиридинови производни, 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 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 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, но това не е било свързано с влошаване на сърдечната недостатъчност (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 увредена чернодробна функция

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.

Приложение при пациенти в напреднала възраст

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

Приложение при бъбречна недостатъчност

При такива пациенти, амлодипин може да се прилага в обичайни дози. Промените в плазмената концентрация на амлодипин не са свързани със степента на понижение на бъбречната функция. Амлодипин не се поддава на диализа.

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. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в напреднала възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.

CYP3A4 индуктори: Няма налични данни, отнасящи се до ефекта на CYP3A4 индуктори върху амлодипин. Едновременната употреба на CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва с внимание едновременно с CYP3A4 индуктори.

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.

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

Симвастатин: Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин води до 77% увеличение на експозицията на симвастатин в сравнение със симвастатин приложен самостоятелно. При пациенти, приемащи амлодипин, дозата на симвастатин е ограничена до 20 mg дневно.

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

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.

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. Ефект 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 ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ и $\leq 1/1\ 000$); много редки ($\leq 1/10\ 000$).

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

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкоцитопения 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, Главоболіе (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	Чести	Сърцебиене
	Много редки	Миокарден инфаркт, Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия, предсърдно мъждене)
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Нечести	Хипотония
	Много редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и меднастинални 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
Хепато-билиарни 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, Екзантема
	Много редки	Ангиоедем, Еритема мултиформе, Уртикария, Ексфолиативен дерматит, Синдром на Stevens-Johnson, оток на Quincke, Фоточувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Оток на глезена
	Нечести	Артралгия, Милагия, 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

Съобщавани са отделни случаи на екстрапирамиден синдром.

4.9. Предозиране

При хора, наличният опит относно предозирането 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 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 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 да има полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Блокери на калциевите канали, Селективни блокери на калциевите канали с предимно съдово действие. АТС код: C08CA01

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциеви йони (блокери на бавните канали или антагонист на калциевия йон), който 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 натоварване), 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 артериоло в нормалните и исхемични области. Тази дилатация увеличава доставянето на кислород при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

При пациенти с хипертония еднократното дневно дозиране осигурява клинично значимо понижение 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 като 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 (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 1997 пациенти: Сравнение на амлодипин спрямо еналаприл за ограничаване на появата 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					
Честота на сърдечно-съдови събития, брой (%)				Амлодипин срещу плацебо	
Резултати	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Относителен 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)	,003
Отделни компоненти					
Коронарна реваскуларизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54- 0,98)	,03
Хоспитализация за стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41- 0,82)	,002
Нефатален МИ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37- 1,46)	,37
Исулт или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19- 1,32)	,15
Сърдечно-съдова смърт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48- 12,7)	,27
Хоспитализация за ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14- 2,47)	,46
Преживян сърдечен арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Новопоявила се периферна съдова болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50- 13,4)	,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 амлодипин 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), в което са проучвани пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и ACE-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 и IV по NYHA без клинични симптоми или обективни данни, предполагащи подлежаща исхемична болест



сърцето, на стабилна терапия с АСЕ инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата сърдечно-съдова смъртност. При същата група пациенти приложението на амлодипин е свързано с увеличена честота на случаите на белодробен оток.

Проучване за профилактично лечение на остър сърдечен пристъп (ALLHAT)

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, оценяващо заболяемостта и смъртността 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 терапията с хлорталидон: RR 0,96 95% ДИ [0,89-1,02] p=0,20.

Педиатрична популация (на възраст 6 години и повече)

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 и двете дози понижават систоличното кръвно налягане сигнификантно 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 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.

Бионаличността 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.

Употреба при чернодробно нарушение

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 напреднала възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации е сходно при индивиди в напреднала възраст и по-млади индивиди. При пациенти в напреднала възраст клирънсът на амлодипин е с тенденция към намаляване, което води до увеличаване на AUC и времето на елиминационен полуживот. Нарастване на AUC и елиминационният полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за съответната възрастова група.

Употреба при деца и юноши

Популационно фармакокинетично проучване е проведено при 74 деца с хипертония на възраст 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 и 20 mg, приемани еднократно или два пъти дневно. При децата от 6 до 12 години и при юношите от 13-17 години типичният перорален клирънс (CL/F) е бил съответно 22,5 и 27,4 l/h, при момчета и 16,4 и 21,3 l/h 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

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/m², изчислена 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 максималната толерирана 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

5 mg таблетки:

Целулоза, микрокристална
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат.

10 mg таблетки:

Целулоза, микрокристална
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат.

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение



Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Един PVC/Al блистер съдържа 10 таблетки. Три блистерни ленти са опаковани в сгъната картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Забележка: силно действие.

Лекарствен продукт по лекарско предписание

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
H-1103 Budapest X., Gyömrői út 19-21., Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Нормодипин 5 mg таблетки: 20060629
Нормодипин 10 mg таблетки: 20060630

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

Дата на първо разрешаване: 8 ноември 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

