

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аксел 5 mg таблетки
Accel 5 mg tablets
Аксел 10 mg таблетки
Accel 10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Аксел 5 mg съдържа 5 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат).
Всяка таблетка Аксел 10 mg съдържа 10 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Аксел 5 mg: Таблетките са кръгли и бели, с диаметър приблизително 8 mm.

Аксел 10 mg: Таблетките са кръгли и бели, с делителна черта едностранно и диаметър приблизително 10,5 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония.

Хронична стабилна стенокардия.

Вазоспастична ангина (на Prinzmetal).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Обичайната начална доза при хипертония и стенокардия 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 амлодипин се използва в комбинация с тиазиден диуретик, алфа-блокер, бета-блокер или инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. При стенокардия амлодипин 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 амлодипин при едновременно приложение с тиазидни диуретици, бета-блокери и инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим.

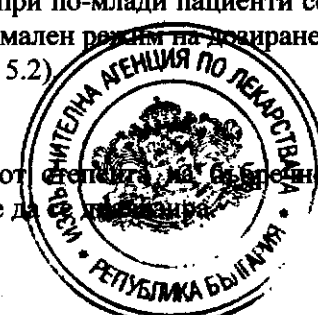
Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Амлодипин, 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 нормален режим на дозиране, но покачването на дозата, трябва да се прави с внимание (вижте точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са зависими от степента на бъбречно увреждане и затова се препоръчва обичайна дозировка. Амлодипин не може да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане.



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 (вижте точки 4.4 и 5.2). Фармакокинетичните свойства на амлодипин при тежко чернодробно увреждане не са проучвани. При пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва да се започне с най-ниската доза и да се титрира бавно.

Педиатрична популация

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

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

Деца на възраст под 6 години

Липсват данни.

Начин на приложение

Таблетки за перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Амлодипин е противопоказан при пациенти с:

- Свръхчувствителност към амлодипин, 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)
- Хемодинамична нестабилна сърдечна недостатъчност след инфаркт на миокарда.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не е установена безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонични кризи.

Пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с внимание. При дългосрочно плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас по NYHA III и IV), съобщената честота на белодробен оток е по-висока за групата, лекувана с амлодипин, в сравнение с плацебо групата (вижте 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.

Употреба при пациенти с увредена чернодробна функция

При пациенти с увредена чернодробна функция полуживотът на амлодипин се удължава, а стойностите на AUC са по-високи; не са установени препоръки за дозиране. Затова 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.

Употреба при пациенти в старческа възраст

В старческа възраст повишението на дозата трябва да става с внимание (вижте точки 4.2 и 5.2).

Пациенти с бъбречна недостатъчност



При такива пациенти може да се прилагат обичайните дози амлодипин. Промените в плазмените нива на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка, т.е. се счита, че 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 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 (например рифампицин, жълт кантарион).

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

Дантролен (инфузия)

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

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Понижаващия кръвното налягане ефект на амлодипин засилва понижаващия кръвното налягане ефект на други лекарствени средства с антихипертензивен ефект.

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. Амлодипин при здрави доброволци или при други популации, с изключение на пациенти с бъбречно-транспортираща 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 варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на амлодипин при бременни жени не е установена.

В проучвания при животни при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3).

Употребата при бременност се препоръчва само когато липсва по-безопасно алтернативно лечение и когато заболяването носи по-голям риск за майката и фетуса.

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 не е известен. Решение дали да се продължи/ прекъсне терапията с амлодипин трябва да се взема 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 (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Амлодипин може да повлияе в малка до умерена степен на способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин, страдат от замаяност, главоболие, умореност или гадене може да бъде увредена способността им да реагират. 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

Наблюдавани са и са докладвани следните нежелани лекарствени реакции при употребата на амлодипин със следната честота: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1000$, но $\leq 1/100$), Редки ($\geq 1/10000$, но $\leq 1/1000$), Много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни).

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

Система, орган, клас	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на кръвта и лимфната	Много редки	Левкоцитопения, тромбоцитопения



система		
Нарушения на имунната система	Много редки	Алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хипергликемия
Психиатрични нарушения	Нечести	Безсъние, промяна в настроението (вкл. тревожност), депресия
	Редки	Обърканост
Нарушения на нервната система	Чести	Сънливост, замаяност, главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия
	Много редки	Хипертония, периферна невропатия
	С неизвестна честота	Екстрапирамидно нарушение
Очни нарушения	Чести	Нарушения на зрението (включително диплопия)
Нарушения на ухото и вътрешното ухо	Нечести	Тинитус
Кардиологични нарушения	Чести	Палпитации
	Нечести	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
	Много редки	Инфаркт на миокарда
Васкуларни нарушения	Чести	Зачервяване на лицето
	Нечести	Хипотония
	Много редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея
	Нечести	Кашлица, ринит
Гастроинтестинални нарушения	Чести	Болки в корема, гадене, диспепсия, промяна в чревните функции (включително диария и запек),
	Нечести	Повръщане, 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, обезцветяване на кожата, хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзантема, уртикария
	Много редки	Ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, Синдром на Стивънс-Джонсън, оток на Квинке, фоточувствителност
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	Чести	Подуване на глезените, мускулни крампи
	Нечести	Артралгия, миалгия, болки в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Нарушения в уринирането, ноктурия, по-често уриниране
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Нечести	Импотентност, гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Умора, астения
	Нечести	Болки в



		неразположение
Изследвания	Нечести	Повишаване на теллото, понижаване на теллото

*най-често свързано с холестазата.

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 националната система за съобщаване.

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Опитът с преднамеренно предозиране при хора е ограничен.

Симптоми

Наличните данни предполагат, че предозиране с високи дози може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и вероятна рефлексна тахикардия. Съобщавано е за изразена и вероятно продължителна системна хипотония достигаща до и включително шок с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение

Клинично значима хипотония, поради предозиране с амлодипин, налага активно поддържане на функцията на сърдечносъдовата система, включително често проследяване на сърдечносъдовата и дихателната функция, повдигане на крайниците, следене на циркулаторния обем и диурезата.

За възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане може да бъде от полза вазоконстриктор, при условие, че няма противопоказания за употребата му. Калциев глюконат, интравенозно, може да е от полза за преодоляване на ефектите от блокадата на калциевите канали.

В някои случаи може да е от полза стомашна промивка. При здрави доброволци, приложението на активен въглен до 2 часа след употребата на 10 mg амлодипин показва, че се намалява степента на резорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин е свързан с протеините във висока степен, диализата вероятно няма да бъде от 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

Механизъм на действие

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 калциев йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Механизмът на антихипертензивно действие на амлодипин се дължи на директен релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин



стенокардията не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване по следните два начина:

1. Амлодипин дилатира периферните артериоли и по този начин намалява общото периферно съпротивление (следнатоварване), срещу което работи сърцето. 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 вероятно включва дилатация на основните коронарни артерии и на коронарните артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните области. Тази дилатацията повишава снабдяването с кислород на миокарда при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

При пациенти с хипертония, веднъж дневното дозиране осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане, както в легнало, така и в изправено положение, в рамките на 24-часов интервал. Поради бавното начало на действие, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

При пациенти с ангина, приложение веднъж дневно на амлодипин, 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, двойнослепо, 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 и 655 пациенти са лекувани с плацебо в допълнение към стандартна терапия със статини, бета-блокери, диуретици и ацетилсалицилова киселина 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 ревакуларизация при възрастни с ИБС.

Таблица – Честота на значимите клинични събития при CAMELOT					
	Честота на сърдечно-съдовите събития, брой (%)			Амлодипин спрямо плацебо	
Клинични събития	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 ревакуларизация	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)	
Инсулт или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	



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
<i>Съкращения: ЗСН, застойна сърдечна недостатъчност; ДИ, доверителен интервал; МИ, миокарден инфаркт; ТИА, транзиторни исхемични атаки.</i>					

Пациенти със сърдечна недостатъчност

Хемодинамични изпитвания 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 лява камера и клиничната симптоматика.

Плацебо-контролирано проучване (PRAISE), с дизайн за оценяване на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и ACE-инхибитори показва, че амлодипин не води до повишаване на риска от смъртност или комбинирано между смъртност и заболяемост поради сърдечна недостатъчност.

При проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA без клинични симптоми или обективни данни, предполагащи съпътстваща исхемична болест на сърцето, на стабилни дози ACE-инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата сърдечносъдова смъртност. В същата популация, амлодипин се свързва с повишение на белодробния оток.

Изпитване на лечение за профилактика на сърдечен пристъп (ALLHAT)

Проведено е рандомизирано, двойносляпо, 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 (ACE инхибитор) като терапии от първа линия спрямо лечение с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg дневно при лека и 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% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% ДИ [1,25-1,52] p<0,001). Въпреки това, няма значима разлика в общата смъртност между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: RR 0,96 95% ДИ [0,89-1,02] p=0,20.

Приложение при деца (на възраст 6 години и повече)

При проучване, включващо 268 деца на възраст 6-17 години, предимно с вторична хипертония, сравняването на доза от 2,5 mg и 5,0 mg амлодипин с плацебо показва, че и двете дози понижават 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 максимални плазмени концентрации се достигат между 6 и 12 часа след приема. Абсолютната бионаличност се изчислява на 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg.

In vitro проучванията показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Биотрансформация/ Елиминиране

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

Старческа възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е сходно при индивиди в старческа възраст и при по-млади индивиди. Амлодипиновият клирънс е с тенденция към намаление, което води до повишение на „площта под кривата“ (AUC) и елиминационния полуживот при пациенти в старческа възраст. Повишенията в „площта под кривата“ и елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били, както се очаква при проучената възрастова група пациенти.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

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%.

Педиатрична популация

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония на възраст от 1 до 17 години (34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациенти на възраст от 13 до 17 години), получаващи амлодипин в дози между 1,25 mg и 20 mg, приемани еднократно или двукратно дневно. При децата от 6 до 12 години и при юношите от 13 до 17 години типичният перорален клирънс (CL/F) е бил съответно 22,5 и 27,4 l/час при момчета и 16,4 и 21,3 l/час при момичета. Наблюдавана е по-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 на фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни при 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 мъжките 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 понижена плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиевы 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

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

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PE/PVDC-алуминиеви блитери.
Брой в опаковка: 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos str., 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Аксел 5 mg: Рег. №: 20080045
Аксел 10 mg: Рег. №: 20080046

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 14 март 2008 г.
Дата на последно подновяване: 15 септември 2011 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2022

