

RGD: 63151/E/1
RGD: 61079/H/1
03.03.2005

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Normodipine 5 mg and 10 mg tablets

Нормодипин таблетки 5 mg и 10 mg



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	08.11.06 11-14749-50
704/03.10.06	<i>Med</i>

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NORMODIPINE 5 mg tablets
НОРМОДИПИН таблетки 5 mg

NORMODIPINE 10 mg tablets
НОРМОДИПИН таблетки 10 mg

2. КАЧЕСТЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

таблетки 5 mg:

Всяка таблетка съдържа 5.00 mg amlodipine (под формата на 6.944 mg amlodipine besilate).

таблетки 10 mg:

Всяка таблетка съдържа 10.00 mg amlodipine (под формата на 13.889 mg amlodipine besilate).

За помощните вещества виж раздел 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

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

таблетки 10 mg: Бели или почти бели, продълговати, двойно изпъкнали таблетки с гравирен знак "10" върху едната страна на таблетката и разделителна линия върху другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хипертония: Нормодипин е показан като терапия на пръв избор, самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства като бета-блокери, АСЕ инхибитори или тиазидни диуретици.

Миокардна исхемия: Нормодипин е също показан за лечение на стабилна ангина, ангина при натоварване (коронарна стеноза), и при ангина на Принцметал (вазоспастична ангина), като самостоятелна терапия или в комбинация с други антиангинозни лекарства, дори при пациенти, които не се повлияват от терапия с нитрати и/или бета блокери.



4.2. Дозировка и начин на приложение

Обичайната начална доза, както за хипертония така и за ангина е 5 mg веднъж дневно, а максималната дневна доза е 10 mg веднъж дневно.

В повечето случаи дозировката трябва да бъде определена индивидуално според нуждите на всеки пациент. Най-общо, титрирането на дозата трябва да продължи над 7 до 14 дни, така че лекарят да може да определи напълно как реагира пациента към всяко ниво на дозата.

Амлодипин е предписван успешно в комбинация с тиазиди, АСЕ инхибитори, бета-блокери, дълго-действащи и/или сублингвални нитрати.

Приложение при пациенти в напреднала възраст и при пациенти със сърдечна недостатъчност

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация на амлодипин е една и съща, както при пациенти в напреднала възраст, така и при по-млади пациенти. При пациенти в напреднала възраст клирънсът на амлодипин има склонност към понижаване с последващо повишаване на AUC и увеличаване на времето на полуживот. В случаите със сърдечна недостатъчност, повишаването на AUC и увеличаването на времето на полуживот съответствува на възрастта на изследваната група.

Амлодипин се понася еднакво добре, както от пациенти в напреднала възраст, така и от по-млади пациенти.

Пациенти с понижена чернодробна функция

Амлодипин се метаболизира в черния дроб. Както при всички калциеви антагонисти, плазмения полуживот е удължен при пациенти с понижени чернодробни функции, поради което препоръчителни дози не са установени. Това изисква да се проявява повишено внимание, когато се назначава Амлодипин на пациенти с понижени чернодробни функции.

Пациенти с понижена бъбречна функция

На пациенти с понижени бъбречни функции се препоръчва обичайната доза, тъй като амлодипин се метаболизира предимно до неактивни метаболити в черния дроб, а 10 % се екскретира като непроменена субстанция с урината. Промените в плазмената концентрация на амлодипин не са свързани със степента на понижаване на бъбречната функция. Амлодипин не се поддава на диализа.

4.3. Противопоказания

- Амлодипин е противопоказан в случаи на свръхчувствителност към амлодипин или към други дихидропиридинови производни



- Нормодипин не трябва да бъде назначаван при кардиогенен шок, клинично изразена аортна стеноза, нестабилна ангина (с изключение на ангина на Принцметал).
- *Бременност*: Нормодипин не трябва да се приема по време на бременност.
- *Кърмене*: Не е известно дали амлодипин се екскретира чрез кърмата. Поради това, приемът на назначения Нормодипин трябва да се преустанови по време на кърмене. (Виж раздел 4.6)
- *Приложение в педиатрията*: Безопасността и ефикасността на амлодипин при деца не е установена.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Тъй като вазодилатацията причинена от Нормодипин е с постепенно начало, рядко са съобщавани случаи на остра хипотония след пероралното му приложение. Повишено внимание трябва да се проявява когато амлодипин се назначава заедно с някой друг периферен вазодилататор.

Миокарден инфаркт и/или ангина

Няма данни, които да подкрепят приложението на Нормодипин по време или в рамките на един месец след миокарден инфаркт.

Рядко, пациенти, в частност тези с тежка обструктивна артерио-коронарна болест, в началото на терапията с блокери на калциевите канали или по време на повишаването на дозата, с повишена честота са развили продължителна и тежка ангина или остър миокарден инфаркт.

Приложение при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност

Най-общо блокерите на калциевите канали трябва да бъдат прилагани с повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност. Амлодипин (5-10 mg дневно) е проследен при пациенти с II-ри или IV-ти NYHA – клас конгестивна сърдечна недостатъчност, с постоянна доза ACE инхибитор, дигоксин, и диуретици. В това проучване няма доказателства за влошаване на сърдечната недостатъчност (оценена според поносимостта на физическите натоварвания, NYHA класификацията и симптомите).

Прекратяване приема на бета-блокери

Нормодипин не предпазва от рисковете съществуващи при внезапно прекратяване приема на бета-блокери (всяко прекратяване трябва да бъде извършено чрез постепенно понижаване на дозата на бета-блокера).

4.5. Лекарствени и други взаимодействия



Данните *ин-витро* в човешка плазма, показват че амлодипин не повлиява свързването с протеините на тестваните лекарствени средства: дигоксин, фенитоин, варфарин и индометацин.

Проучвания със здрави доброволци показват, че съвместното приложение на амлодипин и дигоксин не променя серумното ниво на дигоксин или бъбречният клирънс на дигоксин; съвместното приложение с циметидин не изменя фармакокинетиката на амлодипин; а също така съвместното приложение с варфарин не променя ефекта на варфарин върху протромбиновото време.

В клинични проучвания амлодипин успешно е прилаган съвместно с тиазидни диуретици, бета-блокери, АСЕ инхибитори, дълго действащи нитрати и сублингвален нитроглицерин, дигоксин, варфарин, НСПВС, антибиотици и орални хипогликемични лекарства.

Фармакокинетични проучвания с циклоспорин са показали, че амлодипин не променя значително фармакокинетиката на циклоспорин.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Въпреки че при животни е установен тератогенен ефект на някои дихидропиридинови компоненти, данните при плъхове и зайци не са доказали тератогенен ефект на амлодипин. Не съществува обаче клиничен опит с лекарството при бременни жени. Следователно Нормодипин не трябва да се прилага по време на бременност. (Виж също раздел 4.3)

Кърмене

Не е известно дали амлодипин се екскретира чрез кърмата. Поради това, приложението на Нормодипин трябва да се преустанови по време на кърмене.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Клиничният опит с Нормодипин показва, че е малко вероятно терапията да намали способността на пациентите да шофират и да работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-общо лечението с амлодипин се понася добре в дозировка до 10 mg дневно. Повечето нежелани лекарствени реакции проявили се по време на терапия с амлодипин са били с лека или умерена тежест. По-голямата част от наблюдаваните нежелани лекарствени реакции обикновено са били главоболие, оток, умора, сомнолентност, гадене, абдоминална болка, зачервяване и виене на свят.



Промяната в лабораторните показатели откриват: терапията с амлодипин не е била свързана с чувствителни промени в рутинните лабораторни тестове.

При честата употреба на амлодипин, биха могли да се проявят следните нежелани лекарствени реакции: промяна на чревните навици, артралгия, астения, диспнеа, диспепсия, хиперплазия на гингивата, гинекомастия, импотентност, често уриниране, промени в настроението, миалгия, сърбежи, кожни обриви, смущения в зрението и рядко мултиформена еритема.

Много рядко – главно свързано с холестазата – са били установени жълтеница или повишаване на чернодробните ензими. В някои индивидуални случаи се е наложила хоспитализация.

Както при другите блокери на калциевите канали, по-долу изброените нежелани лекарствени реакции са били рядко срещани и не могат да бъдат отличени от основното заболяване; това са миокарден инфаркт, аритмии (включително камерна тахикардия и предсърдно мъждене), гърдна болка.

4.9. Предозиране

При хора, наличният опит относно предозирането е ограничен. Може да се очаква, че предозирането би причинило последваща прекомерна периферна вазодилатация със значителна и вероятно системна хипотония, и възможна възвръщаща се тахикардия. След перорално приложение абсорбцията на амлодипин е бавна и може да се приложи гастрален лаваж. В случаи на значително предозиране се налага прилагането на мониториране на сърдечна и респираторна дейност. Ако тежката хипотония се обостри, се налага поддържане на сърдечно-съдовите функции, включително повдигане на крайниците, благоприятно е да започне приема на течности. В случай, че липсва достатъчен резултат от приложените консервативни мерки, трябва да се помисли за назначаването на периферни вазопресори (да се следи за обема на течностите и диурезата). Интравенозно приложение на калциев глюконат може да бъде от полза и да помогне чрез обратен ефект на блокираното навлизане на калций. Назначаването на хемодиализа не би било ефективно тъй като амлодипин е силно свързан с протеините.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

ATC code: C08CA01

Амлодипин е дихидропиридин калциев антагонист, който инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони селективно в съдовите и сърдечните гладко-мускулни клетки, с по-голям ефект върху съдовите гладко-мускулни клетки.



Механизъм на действие:

Амлодипин е периферен артериален вазодилататор, който повлиява директно съдовата гладка мускулатура, като причинява намаляване на периферното съдово съпротивление и спадане на кръвното налягане.

Понижавайки цялостното периферно съпротивление – отбременяване – срещу което сърцето работи, амлодипин понижава стойностите на налягането, а по този начин намалява и нуждата от кислород. Също така е доказано, че амлодипин блокира констрикцията и възвръщането на кръвния ток в коронарните артерии и артериоли. Дилатацията на коронарните артерии повишава нуждата от кислород на миокарда. Счита се, че тези механизми обясняват анти-исхемичното действие на амлодипин.

Фармакодинамика:

След прилагането на терапевтичната доза при пациенти страдащи от хипертония, амлодипин предизвиква вазодилатация, която се проявява с намаляване на кръвното налягане измерено, както в легнало така и в изправено положение на пациента. При продължителен прием понижаването на кръвното налягане не е съпроводено от повишаване на сърдечната честота или повишаване нивото на плазмените катехоламини. При перорален, еднократен дневен прием, антихипертензивният ефект се проявява в продължение на най-малко 24 часа. Тъй като началото на действието е постепенно, остра и/или ортостатична хипотония се проявява рядко.

В клинични проучвания оралният прием на амлодипин не води до значителни промени в сърдечната честота или кръвното налягане при нормотензивни пациенти с ангина.

При пациенти с ангина, амлодипин повишава поносимостта към физически натоварвания, намалява честотата на пристъпите от ангина пекторис, а също така понижава нуждата от приложението на сублингвален нитроглицерин.

Амлодипин не повлиява негативно метаболизма на плазмените липиди, гликемията и трябва да се назначава с повишено внимание при пациенти страдащи от астма, диабет и хиперурикемия.

Плацебо-контролирани проучвания върху преживяемостта на пациенти със сърдечна недостатъчност с III-ти до IV-ти NYHA клас, терапията с амлодипин не променя преживяемостта.

При бъбречна недостатъчност и диабет, микроалбуминурията се е понижила в хода на терапията с амлодипин, въпреки ефекта върху гломерулната хемодинамика.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция:



След пероралното приложение на терапевтичната доза на амлодипин, абсорбцията достига максимална плазмена концентрация между 6-12 час. Абсолютната бионаличност е приблизително между 64-80 %. Бионаличността на амлодипин не се променя от приема на храна.

Разпределение:

Степента на разпределение е около 21 l/kg. Приблизително 97 % от циркулиращото лекарство е свързано с плазмените протеини.

Метаболизъм и елиминация:

По-голямата част от амлодипин (около 90%) се трансформира до неактивни метаболити чрез чернодробен метаболизъм, и 10 % от първичната съставка и 60 % от метаболитите се екскретират с урината. Отделянето от плазмата е двуфазно с крайно време на полуживот около 30-50 часа. Плазмено ниво на Steady-state на amlodipine се достига след 7 до 8 дни на последователно дневно дозиране.

Употреба при пациенти в напреднала възраст и особени групи от населението

Възраст, сърдечно и чернодробно увреждане:

Пациенти в напреднала възраст и такива с умерена до тежка сърдечна недостатъчност са склонни да проявяват намаляване клирънса на амлодипин, с последващо повишение на AUC до приблизително 40-60 %, поради което се налага по-малка начална доза. Подобно повишение на AUC е наблюдавано при пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане:

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значително от налично бъбречно увреждане.

Поради това пациенти с бъбречна недостатъчност могат да приемат обичайната първоначална доза.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Карциногенеза, мутагенеза, увреждане на фертилността:

Плъхове и мишки лекувани с амлодипин за срок от две години, в концентрации приравнени към нивата на дневната дозировка от порядъка на 0.5, 1.25, и 2.5 mg/kg/дневно, не са показали доказателства за карциногенезност.

Проучванията относно мутагенността разкриват, че не съществува свързано с лекарството повлияване нито върху гените, нито върху състоянието на хромозомите.



Не е наблюдавано повлияване на фертилността при плъхове лекувани с амлодипин (мъжки в продължение на 64 дни, женски в продължение на 14 дни преди чифтосване) в дозировка до 10 mg/kg/дневно (8 пъти максимално препоръчаната доза при хора от 10 mg върху mg/m^2 – базирана върху 50 kg тегло на пациент).

Бременност: Няма доказателства за проявена тератогенност или друга ембрио/фетална токсичност когато бременни плъхове или зайци са били третираны перорално с по-малко от 10 mg/kg амлодипин (респективно 8 пъти и 23 пъти максимално препоръчаната доза при хора от 10 mg върху mg/m^2 – базирана върху 50 kg тегло на пациент) по време на техния съответен период на първостепенна органогенеза. Въпреки това, обаче броя на родените е по-малък (с около 50 %) и броя на вътрематочната смърт също е бил повишен значително (около всяко 5-то) при плъхове, на които е прилаган амлодипин 10 mg/kg в продължение на 14 дни преди чифтосването, по време на чифтосването и бременността. Амлодипин приложен в тази дозировка е показал че удължава както бременността, така и родилния период при плъхове. Не съществуват аналогични, адекватни и добре-контролирани проучвания при бременни жени. (Виж също раздел 4.6)

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

5 mg таблетки:

Cellulose microcrystalline, calcium hydrogen phosphate, anhydrous, sodium starch glycolate (type A), magnesium stearate.

10 mg таблетки:

Cellulose microcrystalline, calcium hydrogen phosphate, anhydrous, sodium starch glycolate (type A), magnesium stearate.

6.2. Несъвместимости

Не са установени.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.



6.5. Данни за опаковката

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

6.6. Препоръки при употреба/манипулиране

Забележка: силно действие

Лекарствен продукт по лекарско предписание

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Gedeon Richter Ltd.

H-1103 Budapest X., Gyömrői út 19-21., Hungary

8. НОМЕР НА РЕГИСТРАЦИЯТА

OGYI-T-6878/01 (5 mg tablets) (Hungary)

OGYI-T-6879/01 (10 mg tablets) (Hungary)

9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

1999/ 9 ноември 2004

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА

1 март 2005

