

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zeppeliton 5 mg, tabletki

Zeppeliton 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletką zawiera 5 mg lub 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki o mocy 5 mg są białe lub prawie białe, okrągłe, niepowlekane, dwuwypukłe, o średnicy 8 mm.

Tabletki o mocy 10 mg są białe lub prawie białe, okrągłe, niepowlekane, dwuwypukłe, o średnicy 11 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze
Amlodypina może być stosowana w monoterapii lub, jeśli istnieje potrzeba, w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne lub inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI).
- Dusznicą bolesną stabilną i naczynioskurczową (typu Prinzmetal).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa w leczeniu zarówno nadciśnienia tętniczego krwi, jak też dusznicą bolesną wynosi 5 mg amlodypiny raz na dobę; dawkę tę można następnie zwiększyć do dawki maksymalnej wynoszącej 10 mg, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania tiazydowych leków moczopędnych, leków blokujących receptory beta-adrenergiczne i inhibitorów ACE.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku zalecane są zazwyczaj stosowane dawki. Zarówno pacjenci młodszy jak i osoby w podeszłym wieku dobrze tolerują podobną dawkę amlodypiny.

Stosowanie u dzieci

Dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 17 lat

Zalecana doustna dawka w leczeniu nadciśnienia u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat wynosi 2,5 mg raz na dobę w dawce początkowej, zwiększana do 5 mg raz na dobę, jeżeli docelowe ciśnienie krwi nie zostanie osiągnięte po 4 tygodniach. Stosowanie dawki powyżej 5 mg na dobę nie było badane u dzieci (patrz punkt 5.1 - Właściwości farmakodynamiczne i punkt 5.2 - Właściwości farmakokinetyczne). Wpływ amlodypiny na ciśnienie krwi u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest znany.

Nie jest możliwe uzyskanie dawki 2,5 mg za pomocą produktu Zeppeliton 5 mg, tabletki, ponieważ tabletki te są produkowane w sposób uniemożliwiający przełamanie na dwie połowy.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Patrz punkt 4.4. – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Pacjentom z zaburzeniami czynności nerek można podawać zazwyczaj stosowaną dawkę amlodypiny. Różnice stężenia amlodypiny w osoczu nie są związane ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypina nie jest usuwana podczas dializy.

4.3. Przeciwwskazania

Stosowanie amlodypiny jest przeciwwskazane u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na amlodypinę, dihydropirydyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Amlodypiny nie należy stosować u pacjentów we wstrząsie kardiogennym, ze znacznym zwężeniem aorty, z niestabilną dusznicą bolesną (wyłączając dusznicę typu Prinzmetal), z ciężkim niedociśnieniem tętniczym, u pacjentów z niewydolnością serca po ostrym zawale mięśnia sercowego (w ciągu pierwszych 28 dni).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca.

W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2) dotyczącym stosowania amlodypiny u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień III i IV według NYHA) wykazano zwiększenie częstości występowania obrzęku płuc u pacjentów leczonych amlodypiną, chociaż nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości nasilenia niewydolności serca w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1. – Właściwości farmakodynamiczne).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono dawki dla tych pacjentów. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania amlodypiny w tej grupie pacjentów.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkt 5.2.).

Stosowanie u dzieci

Zalecana doustna dawka u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat wynosi 2,5 mg. Nie jest możliwe uzyskanie dawki 2,5 mg za pomocą produktu Zeppeliton 5mg, tabletki, ponieważ tabletki te są produkowane w sposób uniemożliwiający przełamanie na dwie połowy.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zalecanych dawkach. Stopień niewydolności nerek nie wpływa na zmianę stężenia amlodypiny w osoczu. Amlodypina nie podlega dializie.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Amlodypina może być bezpiecznie podawana jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami blokującymi receptory alfa- lub beta-adrenergiczne, inhibitorami konwertazy angiotensyny, azotanami o przedłużonym działaniu, nitrogliceryną podawaną podjęzykowo, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Dane uzyskane w badaniach *in vitro*, przeprowadzonych z zastosowaniem osocza ludzkiego, nie wykazały wpływu badanych leków na wiązanie z białkami osocza (digoksyna, fenytoina, warfaryna lub indometacyna).

Działanie amlodypiny polegające na obniżaniu ciśnienia krwi sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie krwi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Badania specjalne: wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: badanie z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazało, że diltiazem hamuje metabolizm amlodypiny, prawdopodobnie przez CYP3A4, ponieważ stężenie amlodypiny w osoczu zwiększyło się o około 50% oraz nasiliło się jej działanie. Nie można wykluczyć, że inne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, inhibitory proteazy HIV, klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna, nefazodon) również zwiększają stężenie amlodypiny w osoczu. W przypadku silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol, itrakonazol lub rytonawir, stężenie amlodypiny może być zwiększone bardziej niż podczas stosowania diltiazemu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i inhibitorów CYP3A4.

Induktory CYP3A4: brak danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyny, ziela dziurawca, deksametazonu, fenobarbitalu, fenytoiny, karbamazepiny, newirapiny, ryfabutyny) na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie może prowadzić do zmniejszenia stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania amlodypiny i preparatów indukujących CYP3A4.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, sok grejpfrutowy, cymetydyna, glin/magnez (związek zobojętniający kwas żołądkowy) oraz syldenafil nie wpływały na właściwości farmakokinetyczne amlodypiny.

Badania specjalne: wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny, etanolu (alkohol), warfaryny lub cyklosporyny.

Interakcje z lekami produktami leczniczymi/wpływ na wyniki badań diagnostycznych: nieznane.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny w czasie ciąży i laktacji u ludzi. W badaniach dotyczących rozmnażania, przeprowadzonych na zwierzętach, amlodypina nie wykazywała toksycznego działania poza opóźnieniem i wydłużeniem porodu u szczurów po zastosowaniu dawki 50-krotnie większej niż dawka maksymalna zalecana dla ludzi. Dlatego stosowanie tego leku w czasie ciąży zalecane jest tylko wówczas, gdy nie ma możliwości innego, bardziej bezpiecznego leczenia, a choroba sama w sobie stanowi większe ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amlodypina jest wydzielana do mleka matki. Decyzję o kontynuowaniu/zaprzestaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu/zaprzestaniu leczenia amlodypiną należy podejmować po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz leczenia amlodypiną dla matki.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na możliwe działania niepożądane, takie jak ból głowy, zmęczenie, nudności i zawroty głowy, amlodypina wykazuje niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, szczególnie na początku leczenia.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych i zgłoszonych w związku ze stosowaniem amlodypiny uszeregowano według następujących kryteriów: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukocytopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja

	Rzadko	Dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Senność, zawroty głowy, bóle głowy (zwłaszcza w początkowym okresie leczenia)
	Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica, parestezja, neuropatia obwodowa
	Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenia)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca
	Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nagłe zaczerwienienie twarzy
	Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność, nieżyt błony śluzowej nosa
	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, nudności
	Niezbyt często	Wymioty, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcia), suchość w ustach
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, nieżyt żołądka, przerost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łysienie, plamica, zmiana koloru skóry, wzmoczona potliwość, świąd, wysypka, wykwit skórny
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Obrzęk kostek
	Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, ból pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia mikcji, moczenie nocne, zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Obrzęki, zmęczenie
	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

*w większości przypadków odpowiadające cholestazie.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Dostępne dane wskazują, że przedawkowanie może prowadzić do rozszerzenia obwodowych naczyń krwionośnych i ewentualnej odruchowej tachykardii. Opisano przypadki znacznego i potencjalnie przedłużonego niedociśnienia tętniczego, ze wstrząsem i zakończone zgonem.

Leczenie

Wykazano, że podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom niezwłocznie lub w ciągu dwóch godzin od zażycia 10 mg amlodypiny wyraźnie zmniejsza wchłanianie amlodypiny. W niektórych przypadkach można rozważyć płukanie żołądka.

Klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga podtrzymywania czynności układu krążenia, w tym monitorowania czynności serca i oddychania, uniesienia kończyn dolnych oraz kontrolowania objętości wewnątrznaczyniowej i ilości wydalanego moczu. W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i normalizacji ciśnienia tętniczego pomocne mogą być środki zwężające naczynia krwionośne, jeśli ich zastosowanie nie jest przeciwwskazane. W celu zniesienia blokady kanałów wapniowych korzystne może być dożylne podanie glukonianu wapnia. Ponieważ amlodypina wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza dializa nie przyniesie większych korzyści w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści wapnia, pochodne dihydropirydyny.
Kod ATC: C 08 CA 01

Amlodypina jest antagonistą wapnia, hamującym transport jonów wapnia do komórek przez wolne kanały wapniowe. Amlodypina hamuje przez błonowy napływ jonów wapnia do mięśnia serca i mięśni gładkich naczyń. Hipotensyjne działanie amlodypiny wynika ze zwiótczenia mięśni gładkich tętnic obwodowych. Działanie przeciwdławicowe wynika ze zmniejszenia niedokrwienia mięśnia sercowego w dwojaki sposób:

- Amlodypina rozszerza najmniejsze tętniczki, co powoduje zmniejszenie oporu obwodowego (afterload). Ponieważ częstość pracy serca pozostaje niezmienną

powoduje to zmniejszenie zużycia energii i zapotrzebowania na tlen przez mięsień serca.

- Mechanizm działania amlodypiny obejmuje prawdopodobnie również rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach prawidłowych jak i uszkodzonych w wyniku niedokrwienia. Rozszerzenie naczyń krwionośnych powoduje zwiększenie dopływu tlenu i zmniejszenie skurczu tętnic wieńcowych, będącego następstwem palenia papierosów u pacjentów z dusznicą bolesną typu Prinzmetala.

W przeciwieństwie do innych leków z tej grupy (np. nifedypiny) w środowisku o stosunkowo niskim pH, które występuje w czasie niedokrwienia mięśnia sercowego, amlodypina ma postać zjonizowaną, co dodatkowo zwiększa jej powinowactwo do receptora.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dawkowanie raz na dobę powoduje klinicznie istotne zmniejszenie ciśnienia tętniczego, zarówno w pozycji leżącej, jak też stojącej, utrzymujące się 24 godziny. Ponieważ działanie to rozpoczyna się powoli, podanie amlodypiny nie wywołuje ostrego niedociśnienia tętniczego.

U pacjentów z dusznicą bolesną podawanie amlodypiny raz na dobę powoduje wydłużenie czasu trwania wysiłku fizycznego, opóźnienie pojawienia się napadu dusznicy oraz opóźnienie pojawienia się 1-milimetrowego obniżenia odcinka ST. Amlodypina zmniejsza zarówno częstość występowania napadów dusznicy, jak i zużycie triazotanu glicerolu.

W badaniach *in vitro* wykazano, że około 97,5% krążącej we krwi amlodypiny wiąże się z białkami osocza.

Po zastosowaniu amlodypiny nie stwierdzono niepożądanego wpływu na metabolizm lub na profil lipidowy. Amlodypinę można stosować u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą lub zapaleniem stawów.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne i próby wysiłkowe z udziałem pacjentów z niewydolnością serca klasy II - IV wg NYHA wykazały, że stosowanie amlodypiny nie pogarsza stanu klinicznego pacjentów, ocenianego na podstawie tolerancji wysiłku, wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory i nasilenia objawów klinicznych.

W badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE) z udziałem pacjentów z niewydolnością serca klasy III - IV wg NYHA, leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny wykazano, że stosowanie amlodypiny nie zwiększało ryzyka zgonu lub złożonego ryzyka zgonu i zachorowalności u pacjentów z niewydolnością serca. W tym samym badaniu wykazano, że w grupie pacjentów bez objawów klinicznych niewydolności serca, którym podawano amlodypinę w sposób statystycznie istotny zmniejszyło się ryzyko zgonu i złożone ryzyko zgonu i zachorowalności.

W innym długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2) z udziałem pacjentów z niewydolnością serca klasy III - IV wg NYHA, bez objawów klinicznych i bez rozpoznania choroby niedokrwiennej, którzy otrzymywali stałe dawki inhibitorów ACE, glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych wykazano, że stosowanie amlodypiny nie wpływa na śmiertelność ogólną pacjentów z niewydolnością serca.

W tej samej grupie pacjentów częstość obrzęku płuc była większa wśród osób leczonych amlodypiną, ale nie wskazuje to na nasilenie niewydolności serca w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo.

Stosowanie u dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 17 lat

W badaniu obejmującym 268 dzieci w wieku 6-17 lat z przeważającym wtórnym nadciśnieniem tętniczym, porównanie amlodypiny w dawce 2,5 mg i 5,0 mg z placebo wykazało, że obie dawki zmniejszały ciśnienie skurczowe znacząco bardziej niż placebo. Różnica pomiędzy tymi dwiema dawkami nie była statystycznie istotna. Nie badano długoterminowego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowego wpływu amlodypiny podawanej w dzieciństwie na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności po osiągnięciu dorosłości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amlodypina jest powoli, ale dobrze wchłaniana. Amlodypina podlega mechanizmowi pierwszego przejścia, jej biodostępność wynosi 64-80%. Dostępne dane wykazują, że pokarm nie wpływa na wchłanianie amlodypiny.

Maksymalne stężenie amlodypiny w osoczu jest osiągane po 6 - 12 godzinach od podania. Maksymalne stężenie po podaniu doustnym jest osiągane po tym samym czasie, wynoszącym średnio 7,3 godziny, u pacjentów młodszych i w podeszłym wieku.

Stan stacjonarny, tj. stałe średnie stężenie, jest osiągany po 7–8 dniach stosowania leku. Początek działania amlodypiny jest powolny. Istotny wpływ na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi zaobserwowano po 6 godzinach od podania pierwszej dawki leku. Działanie hipotensyjne utrzymuje się przez 24 godziny po doustnym podaniu leku.

Dystrybucja

Amlodypina wiąże się z białkami osocza w 98%. Dystrybucja amlodypiny w tkankach jest słabo poznana. Objętość dystrybucji wskazuje, że amlodypina ma duże powinowactwo do tkanek. Objętość dystrybucji amlodypiny wynosi około 21 l/kg i według jednych autorów jest taka sama u ludzi młodych, jak też u osób w podeszłym wieku, a według innych znacząco zmniejsza się wraz z wiekiem.

Biotransformacja

Amlodypina jest metabolizowana przede wszystkim w wątrobie, głównie przez utlenianie do nieczynnych metabolitów.

Wydalanie

Okres półtrwania w osoczu w końcowej fazie eliminacji wynosi 35 - 50 godzin, co umożliwia podawanie amlodypiny w pojedynczej dawce dobowej.

Amlodypina jest wydalana przede wszystkim z moczem (60%), tylko niewielka część podanej dawki wydalana jest w postaci niezmienionej. Pozostała część jest wydalana do żółci i następnie wydalana jest z kałem.

Klirens amlodypiny wynosi 7ml/min/kg i zmniejsza się z wiekiem.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne amlodypiny.

Biologiczny okres półtrwania u osób z zaburzeniami czynności wątroby wynosi 56 godzin.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Maksymalne stężenie amlodypiny w surowicy występuje u osób w podeszłym wieku po takim samym czasie jak u młodszych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje tendencja do zmniejszania się klirensu amlodypiny, co powoduje zwiększenie pola powierzchni pod krzywą AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z niewydolnością krążenia pole powierzchni pod krzywą AUC i okres półtrwania w fazie eliminacji wzrastały odpowiednio do wieku (patrz punkt 4.4.).

Stosowanie u dzieci

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w populacji 74 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) otrzymujących dawki amlodypiny pomiędzy 1,25 i 20 mg zarówno raz na dobę jak i dwa razy na dobę. U dzieci w wieku 6-12 lat i młodzieży w wieku 13-17 lat typowy klirens doustny (CL/F) wynosił odpowiednio u osób płci męskiej 22,5 i 27,4 l/h oraz u osób płci żeńskiej 16,4 i 21,3 l/h. Zaobserwowano dużą zmienność w ekspozycji między osobnikami. Dane zgłaszane dla dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności i rakotwórczości nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi.

W badaniach dotyczących rozmnażania, przeprowadzonych na zwierzętach, po zastosowaniu dużych dawek stwierdzono u szczurów opóźnienie porodu i zmniejszoną przeżywalność płodów oraz noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 30 sztuk (3 blistry po 10 tabletek).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh

Hafnerstraße 211

8054 Graz

Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zeppeliton 5 mg: 15013

Zeppeliton 10 mg: 15014

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

15.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Listopad 2011