

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amloratio, 5 mg, tabletki

Amloratio, 10 mg, tabletki

1.2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amloratio, 5mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Amloratio, 10 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

1.3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Amloratio, 5 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, okrągłe, jednostronnie wypukłe tabletki, z oznaczeniem „A” i „5” wytłoczonym po stronie z linią podziału.

Amloratio, 10 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, okrągłe, jednostronnie wypukłe tabletki, z oznaczeniem „A” i „10” wytłoczonym po stronie z linią podziału.

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

1.4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

1.4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne.

Przewlekła stabilna dławica piersiowa i dławica piersiowa naczynioskurczowa.

1.4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć, popijając szklanką płynu (np. szklanką wody), z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dorośli

W leczeniu nadciśnienia tętniczego, jak i dławicy piersiowej, dawka początkowa wynosi zwykle 5 mg raz na dobę. Jeśli po 2-4 tygodniach stosowania nie uzyskano pożądanego efektu terapeutycznego, dawka może zostać zwiększona do dawki maksymalnej 10 mg na dobę (w dawce pojedynczej) w zależności od

odpowiedzi pacjenta na leczenie. Amlodypina może być stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi u pacjentów z dławicą piersiową.

Dzieci w wieku od 6 do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym

W leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci w wieku 6-17 lat zalecana doustna dawka początkowa wynosi 2,5 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 5 mg raz na dobę, jeśli w ciągu 4 tygodni nie uzyskano pożądanego ciśnienia tętniczego. Nie badano stosowania dawek większych niż 5 mg na dobę w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.1 i 5.2). Wpływ amlodypiny na ciśnienie tętnicze u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest znany.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zwykły schemat dawkowania, należy jednak zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaleca się zwykły schemat dawkowania (patrz punkt 5.2). Amlodypina nie jest usuwana przez dializę. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania amlodypiny u pacjentów poddawanych dializie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Schemat dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie został ustalony, dlatego podczas stosowania amlodypiny należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

1.4.3 Przeciwwskazania

Amlodypina jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- z ciężkim niedociśnieniem;
- we wstrząsie (w tym wstrząsie kardiogenym);
- ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. z istotnym zwężeniem zastawki aortalnej);
- z niestabilną hemodynamicznie niewydolnością serca po przebytym ostrym zawałe mięśnia sercowego.

1.4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności amlodypiny u pacjentów z przełomem nadciśnieniowym.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, w którym stosowano amlodypinę u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (stopień III i IV według NYHA), zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku płuc w grupie leczonej amlodypiną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, lecz nie towarzyszyło temu nasilenie objawów niewydolności serca (patrz punkt 5.1).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Dlatego też, 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 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

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

1.4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: jednoczesne stosowanie z inhibitorem CYP3A4, erytromycyną u młodych pacjentów i diltiazemem u pacjentów w podeszłym wieku, zwiększało stężenie amlodypiny w osoczu odpowiednio o 22% i 50%. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest wyjaśnione. Nie można wykluczyć, że inne silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir) mogą zwiększać stężenie amlodypiny w osoczu w większym stopniu niż diltiazem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i inhibitorów CYP3A4. Nie odnotowano jednak występowania działań niepożądanych, które wynikałyby z takiej interakcji.

Induktory CYP3A4: nie ma danych dotyczących wpływu produktów indukujących CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyny, ziela dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i produktów indukujących CYP3A4.

W klinicznych badaniach dotyczących interakcji nie wykazano wpływu soku grejpfrutowego, cymetydyny, leków zobojętniających zawierających glin lub magnez oraz syldenafile na farmakokinetykę amlodypiny.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Hipotensyjne działanie amlodypiny nasila działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych.

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

Amlodypina nie wpływa na wyniki badań diagnostycznych.

1.4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

W badaniach na szczurach, amlodypina w dawkach przekraczających 50-krotnie dawkę zalecaną u człowieka nie wykazała toksycznego wpływu na reprodukcję, poza opóźnianiem i przedłużaniem porodu. Nie zaleca się stosowania amlodypiny w czasie ciąży poza sytuacjami, gdy nie ma innej, bezpieczniejszej metody leczenia lub, gdy korzyści z jej zastosowania przewyższają ryzyko dla matki i płodu.

Laktacja

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

1.4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reakcji może ulec zaburzeniu u pacjentów odczuwających zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności.

1.4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia amlodypiną obserwowano i zgłaszano wymienione działania niepożądane, które występowały z następującą częstością: 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 ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukocytopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje uczuleniowe
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 początkowym okresie leczenia)
	Niezbyt często	Drżenia, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica, parestezje
	Bardzo rzadko	Wzmożone napięcie, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca
	Bardzo rzadko	Zawał serca, zaburzenia rytmu (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Uderzenia gorąca
	Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń
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, zaburzenia jelit (w tym biegunka i zaparcia), suchota w jamie ustnej
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, nieżyt żołądka, przerost dziąseł

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łysienie, plamica, odbarwienia skóry, nadmierna potliwość, świąd, wysypka, wyprysk
	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 w okolicy kostek
	Niezbyt często	Bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
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 związane z zastojem żółci

1.4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące celowego przedawkowania amlodypiny u ludzi są ograniczone.

Objawy

Dostępne dane wskazują, że istotne przedawkowanie może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych z możliwością odruchowej tachykardii.. Donoszono o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym niedociśnieniu układowym, przebiegającym ze wstrząsem zakończonym zgonem.

Leczenie

Klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego kontrolowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn, kontrolowania objętości wewnątrznaczyniowej i ilości wydalanego moczu.

Podanie leku zwężającego naczynia może przywrócić napięcie ścian naczyń i ciśnienie tętnicze, o ile nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne dla odwrócenia blokady kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. Wykazano, że u zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywowanego w czasie do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszyło stopień wchłaniania amlodypiny.

Ponieważ amlodypina w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, dializa nie wydaje się skuteczną metodą usuwania jej z organizmu.

1.5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

1.5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Pochodne dihydropirydyny

Kod ATC: C08 CA01

Amlodypina jest antagonistą wapnia, który hamuje napływ jonów wapnia do komórek serca i mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm hipotensyjnego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczowego na mięśnie gładkie naczyń.

Mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej przez amlodypinę nie jest w pełni wyjaśniony; obejmuje on co najmniej dwa rodzaje działań:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe i tym samym zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi pokonać mięsień sercowy. Odciążenie serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.
2. Amlodypina prawdopodobnie rozszerza też duże tętnice i tętniczki naczyń wieńcowych. Powoduje to zwiększenie podaży tlenu w mięśniu sercowym u pacjentów z napadami dławicy typu Prinzmetala.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie amlodypiny raz na dobę powoduje klinicznie istotne zmniejszenie ciśnienia tętniczego (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej), utrzymujące się przez 24 godziny.

U pacjentów z dławicą piersiową, podawanie amlodypiny raz na dobę wydłuża całkowity czas wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm. Amlodypina zmniejsza zarówno częstość napadów dławicy, jak i zużycie tabletek trójzotanu glicerolu.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne u pacjentów z niewydolnością serca i badania kliniczne oparte na próbie wysiłkowej u pacjentów z niewydolnością serca stopnia II-IV według NYHA, wykazały, że amlodypina nie powodowała pogorszenia stanu klinicznego pacjentów ocenianego za pomocą tolerancji wysiłku, wielkość, frakcji wyrzutowej lewej komory i objawy kliniczne.

W badaniu kontrolowanym z użyciem placebo (PRAISE) u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III-IV wg NYHA, otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) wykazano, że amlodypina nie zwiększa umieralności lub łącznego ryzyka chorobowości i umieralności u pacjentów z niewydolnością serca.

W długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym przy użyciu placebo (PRAISE 2) przeprowadzonym u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III-IV wg NYHA bez klinicznych lub przedmiotowych objawów choroby niedokrwiennej serca, otrzymujących stałe dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny, naporstnicy i leków moczopędnych, wykazano, że amlodypina nie wpływała na śmiertelność ogólną lub śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów, stosowanie amlodypiny wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania obrzęku płuc, lecz nie stwierdzono znaczących różnic w częstości występowania incydentów zaostrzenia niewydolności serca w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Stosowanie u dzieci z nadciśnieniem tętniczym

W badaniu klinicznym obejmującym 268 dzieci w wieku 6-17 lat, w większości z wtórnym nadciśnieniem tętniczym, porównanie amlodypiny w dawce 2,5 mg i 5 mg z placebo wykazało, że obie dawki zmniejszały ciśnienie skurczowe krwi znacząco bardziej niż placebo. Różnica między 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 zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w wieku dorosłym.

1.5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych, amlodypina wchłania się powoli z przewodu pokarmowego. Równoczesne przyjmowanie pożywienia nie wpływa na biodostępność amlodypiny. Całkowita biodostępność niezmienionej substancji czynnej wynosi około 64-80%. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 6-12 godzinach po podaniu leku. Objętość dystrybucji wynosi około 20 l/kg. Stała pKa dla amlodypiny wynosi 8,6. Wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 98%

Metabolizm i wydalanie

Okres półtrwania w osoczu waha się od 35 do 50 godzin. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się po 7-8 dniach.

Amlodypina w znacznym stopniu ulega przemianie do nieczynnych metabolitów. Około 60% podanej dawki jest wydalane w moczu, z czego 10% w postaci niezmienionej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Maksymalne stężenie amlodypiny w osoczu występuje u osób w podeszłym wieku po takim samym czasie jak u młodszych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ulega zmniejszeniu, co powoduje wzrost pola pod krzywą stężenia leku w czasie (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca pole pod krzywą stężenia leku w czasie i okres półtrwania w fazie eliminacji wzrastały odpowiednio do wieku (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Amlodypina w znacznym stopniu ulega przemianie do nieczynnych metabolitów. Dziesięć procent substancji czynnej jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są skorelowane ze stopniem zaburzeń czynności nerek. Dlatego w tej grupie pacjentów zaleca zwykle stosowane dawkowanie. Amlodypina nie ulega dializie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu.

Dzieci z nadciśnieniem tętniczym

Przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyki, którym objęto, 74 dzieci z nadciśnieniem, w wieku od 12 miesięcy do 17 lat (34 dzieci w wieku od 6 do 12 lat i 28 dzieci w wieku od 13 do 17 lat) przyjmujących amlodypinę w dawce wynoszącej od 1,25 mg do 20 mg, podawanej raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat i młodzieży w wieku od 13 do 17 lat pozorny klirens całkowity (CL/F) wynosił odpowiednio 22,5 i 27,4 l/h u chłopców i 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Obserwowano dużą zmienność osobniczą w ekspozycji u poszczególnych pacjentów. Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

1.5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmakologiczne na zwierzętach dotyczące bezpieczeństwa oraz badania dotyczące toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczności i rakotwórczości nie wykazały występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję po podaniu dużych dawek amlodypiny obserwowano opóźnienie i ciężki przebieg porodu, oraz zwiększoną umieralność płodów i noworodków.

1.6 DANE FARMACEUTYCZNE

1.6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Wapnia wodorofosforan (E341)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian (E470b)

1.6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

1.6.3 Okres ważności

3 lata

1.6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

1.6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium
Wielkość opakowań: 10, 14, 20, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100, 100x1, 200, 250 tabletek

Butelka HDPE
100 tabletek, 250 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

1.6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

1.7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Niemcy

1.8 NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amloratio, 5 mg, tabletki – 12919

Amloratio, 10 mg, tabletki – 12918

1.9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Amloratio, 5 mg, tabletki – 17.05.2007r.

Amloratio, 10 mg, tabletki – 17.05.2007r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO