

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AGEN 5 5 mg tabletki
AGEN 10 10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Agen 5: jedna tabletki zawiera 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezyłanu.
Agen 10: jedna tabletki zawiera 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezyłanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Agen 5: białe lub prawie białe, owalne tabletki, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i wytłoczonym oznakowaniem „A” i „5”.

Agen 10: białe lub prawie białe, owalne tabletki, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i wytłoczonym oznakowaniem „A” i „10”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Agen można stosować w monoterapii oraz w terapii skojarzonej u tych pacjentów, u których nie osiągnięto prawidłowej kontroli ciśnienia krwi po zastosowaniu jednego leku przeciwnadciśnieniowego. Amlodypinę można stosować w skojarzeniu z diuretykami tiazydowymi, lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne, lekami blokującymi receptory beta-adrenergicznych lub inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Choroba niedokrwienna serca - zapobieganie wystąpienia bólu w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca oraz leczenie dławicy naczynioskurczowej Prinzmetala

Amlodypinę można zastosować nawet w tych przypadkach, gdy objawy kliniczne wskazują na występowanie skurczu naczyń lub ich zwężenia, jednakże bez potwierdzenia występowania tego stanu. Amlodypina może być podawana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi preparatami, jako dodatkowy lek u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oporną na leczenie odpowiednimi dawkami azotanów i (lub) leków blokujących receptory beta-adrenergiczne.

Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zwykle dawka początkowa w leczeniu zarówno nadciśnienia, jak i choroby niedokrwiennej serca, wynosi 5 mg amlodypiny raz na dobę; możliwe jest jej zwiększenie, aż do maksymalnej dawki 10 mg raz na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania amlodypiny w przypadku równoczesnego leczenia tiazydami moczopędnymi, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne i inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Stosowanie leku u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie leku u dzieci

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u dzieci. Nie zaleca się stosowania leku u dzieci.

Stosowanie leku u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

Patrz punkt 4.4.

Stosowanie leku u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

Nie wykazano, aby stosowanie amlodypiny nasilało istniejące wcześniej zaburzenia czynności nerek, dlatego u tych pacjentów nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. Amlodypina nie poddaje się dializie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na amlodypinę, dihydropirydyny lub substancje pomocnicze zawarte w preparacie. Wstrząs kardiogeny, klinicznie znaczące zwężenie aorty, niestabilna choroba niedokrwienna serca. Ciąża i okres karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby okres półtrwania leku wydłuża się, podobnie jak to ma miejsce w przypadku wszystkich innych antagonistów wapnia. Nie ustalono przedziału zalecanej dawki dobowej u tych pacjentów. Podając amlodypinę pacjentom z zaburzoną czynnością wątroby, należy zachować nadzwyczajną ostrożność.

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością układu krążenia

Zalecana jest szczególna ostrożność podczas stosowaniu amlodypiny u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym, u pacjentów z zaporową przerostową kardiomiopatią i u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV stopień wg NYHA).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Badania kliniczne u zdrowych ochotników wykazały, że równoczesne stosowanie amlodypiny i digoksyny nie prowadzi do zmiany stężenia digoksyny w surowicy lub jej klirensu nerkowego. Stwierdzono również, że jednoczesne podawanie z cymetydyną nie wpływa na farmakokinetykę amlodypiny.

Dane uzyskane w badaniach *in vitro*, przeprowadzonych z zastosowaniem ludzkiego osocza, nie wskazują na jakikolwiek wpływ amlodypiny na wiązanie badanych leków (digoksyny, fenytoiny, warfaryny lub indometacyny) z białkami osocza.

Jednoczesne podawanie amlodypiny z warfaryną nie miało istotnego znaczenia dla wpływu warfaryny na czas protrombinowy u zdrowych ochotników płci męskiej.

Badania farmakokinetyczne z cyklosporyną udowodniły, że amlodypina nie zmienia w sposób znaczący farmakokinetyki tego leku immunosupresyjnego.

Podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i syldenafilu, dla każdej z tych substancji obserwowano nasilenie działania obniżającego ciśnienie tętnicze krwi.

Jednoczesne podanie 20 zdrowym ochotnikom 240 ml soku grejpfrutowego i pojedynczej, doustnej dawki 10 mg amlodypiny nie wpłynęło znacząco na farmakokinetykę amlodypiny.

4.6. Ciąża i laktacja

Bezpieczeństwo stosowania leku u ludzi w czasie ciąży i karmienia nie zostało dostatecznie udowodnione. Niemniej jednak nie zaobserwowano działań toksycznych leku w badaniach reprodukcyjnych na zwierzętach, z wyjątkiem opóźnienia i wydłużenia porodu u szczurów po zastosowaniu dawki 50-krotnie wyższej niż maksymalna dawka zalecana u ludzi. Uwzględniając fakt, że nie udowodniono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży, jak również to, że niektóre pochodne dihydropirydyny wykazują działanie teratogenne, amlodypiny nie należy podawać w okresie ciąży. Nie wiadomo czy amlodypina przenika do mleka kobiecego. Zaleca się przerwanie karmienia piersią podczas stosowania amlodypiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia bólów głowy, zmęczenia lub zawrotów głowy, co może czasem wpływać na czynności wymagające zwiększonej uwagi, koordynacji ruchów i szybkiego podejmowania decyzji (np. w czasie prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn w ruchu lub pracy na wysokości, itp.), zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub chorobą niedokrwienną serca, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy, obrzęki (szczególnie wokół kostek), nasilone zmęczenie, senność, nudności, ból brzucha, uderzenia gorąca, kołatanie serca i zawroty głowy.

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych związanych ze stosowaniem amlodypiny.

Wszystkie działania niepożądane podsumowano w poniższej tabeli, uwzględniającej częstość ich występowania jako: bardzo często (> 10%), często (1%-10%), niezbyt często (0,1%-1%), rzadko (0,01%-0,1%) i bardzo rzadko (< 0,01%).

Klasyfikacja układów narządowych MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	niezbyt często	leukopenia, trombocytopenia, płamica
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	niezbyt często	hiperglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	niezbyt często	zmiany nastroju
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	często	ból głowy, zawroty głowy, senność
	niezbyt często	neuropatia obwodowa, omdlenia, osłabione czucie,

		parestezja, zaburzenia smaku, drżenia
<i>Zaburzenia oka</i>	niezbyt często	zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	niezbyt często	szumy uszne
<i>Zaburzenia serca</i>	często	kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyń</i>	często	uderzenia gorąca
	niezbyt często	zapalenie naczyń
	rzadko	niedociśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	niezbyt często	duszność, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>	często	nudności, ból brzucha
	niezbyt często	niestrawność, rozrost dziąseł, zapalenie trzustki, suchość w jamie ustnej, zaburzenia perystaltyki jelit
	bardzo rzadko	zapalenie błony śluzowej żołądka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	bardzo rzadko	cholestaza, żółtaczką, zapalenie wątroby*
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	niezbyt często	zwiększona potliwość, łysienie, przebarwienia skóry
	rzadko	skórne reakcje alergiczne, świąd, wysypka, obrzęk naczynioruchowy, rumień wysiękowy wielopostaciowy
	bardzo rzadko	pokrzywka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</i>	niezbyt często	ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, ból pleców
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	niezbyt często	zwiększona częstość oddawania moczu, zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	niezbyt często	impotencja, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	często	obrzęk, obrzęki obwodowe, uczucie zmęczenia
	niezbyt często	złe samopoczucie, osłabienie, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała
<i>Badania</i>	bardzo rzadko	zwiększona aktywność aminotransferaz

* Zapalenie wątroby, żółtaczkę i zwiększoną aktywność aminotransferaz odnotowywano bardzo rzadko (w większości przypadków jako konsekwencje cholestazy). U kilku pacjentów objawy były na tyle ciężkie, że konieczna była hospitalizacja. W większości przypadków związek przyczynowy nie jest jasny.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia pojawiają się doniesienia o sporadycznie występujących działaniach niepożądanych amlodypiny, niemożliwych do odróżnienia od choroby podstawowej: zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia komorowa oraz migotanie przedsionków) oraz ból w klatce piersiowej.

4.9 Przedawkowanie

Opisano niewielką liczbę przypadków umyślnego przedawkowania amlodypiny u ludzi. Dostępne dane wskazują, że przedawkowanie większego stopnia może prowadzić do rozszerzenia obwodowych naczyń krwionośnych z odruchową tachykardią i nasilonym, długotrwałym niedociśnieniem tętniczym, mogącym prowadzić do wstrząsu, a nawet śmierci.

Postępowanie po przedawkowaniu

W niektórych przypadkach konieczne jest wykonanie płukania żołądka.

W razie wystąpienia klinicznie istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego na skutek przedawkowania amlodypiny, konieczne jest wspomaganie czynności układu krążenia oraz monitorowanie czynności serca i czynności oddechowej; należy ułożyć pacjenta w pozycji z uniesionymi kończynami dolnymi oraz prowadzić bilans płynów. W celu przywrócenia prawidłowej czynności naczyń i normalizacji ciśnienia tętniczego pomocne mogą być również środki obkurczające naczynia krwionośne w sytuacji, gdy ich zastosowanie nie jest przeciwwskazane. Korzystne może być dożylne podanie glukonianu wapnia w celu zahamowania działania blokującego kanał wapniowy. Dializa nie ma istotnego znaczenia, gdyż amlodypina wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści wapnia, pochodne dihydropirydyny
Kod ATC: C08CA01

Amlodypina jest inhibitorem transportu jonu wapniowego (blokującym wolne kanały wapniowe), hamującym transport jonów wapniowych przez błony do komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych i komórek mięśnia sercowego.

Mechanizm wpływu amlodypiny na obniżenie ciśnienia tętniczego wynika z jej działania bezpośrednio zwiotczającego mięśnie gładkie ściany naczyń krwionośnych. Dokładny mechanizm, w którym amlodypina usuwa ból wieńcowy, nie został do tej pory w pełni określony. Wiadomo jednak, że amlodypina zmniejsza obszar niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia sercowego poprzez dwa mechanizmy:

1. Amlodypina działa rozkurczająco na obwodowe tętniczki, co powoduje redukcję całkowitego oporu obwodowego i prowadzi do zmniejszenia obciążenia następczego (ang. afterload) czyli siły, z jaką serce musi wypompowywać krew na obwód. Ponieważ utrzymuje się stała częstotliwość pracy serca, to zmniejszenie siły skurczu serca prowadzi do zmniejszenia zużycia energii przez mięsień sercowy, a przez to jego zapotrzebowania na tlen.
2. Mechanizm działania amlodypiny obejmuje prawdopodobnie również rozkurczanie dużych tętnic i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach niedokrwionych, jak i prawidłowo ukrwionych. Konsekwencją rozszerzenia naczyń jest poprawa dopływu tlenu do mięśnia serca u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica naczynioskurczowa Prinzmetal).

Amlodypina stosowana raz na dobę zmniejsza w sposób znaczący podwyższone ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Ponieważ to działanie rozpoczyna się powoli, podanie amlodypiny nie wywołuje ostrego niedociśnienia.

Amlodypina stosowana raz na dobę podwyższa próg wysiłkowy u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Amlodypina opóźnia wystąpienie bólu dławicowego i obniżenie o 1 mm odcinka ST w EKG, zmniejsza częstość napadów dławicowych i zużycie nitrogliceryny.

Po zastosowaniu amlodypiny nie stwierdzono jej niepożądanego wpływu na metabolizm lipidów ani zmian w ich stężeniu w osoczu. Amlodypinę można stosować u pacjentów z astmą, cukrzycą lub dną moczanową.

Badania hemodynamiczne i kontrolowane badania kliniczne, w których pacjentów z niewydolnością krążenia od II do IV stopnia wg NYHA poddawano testowi wysiłkowemu, wykazały, że stosowanie amlodypiny nie pogarsza stanu klinicznego pacjentów, ocenianego za pomocą: testu wysiłkowego, pomiaru frakcji wyrzutowej lewej komory i obserwacji objawów klinicznych.

Badanie kliniczne kontrolowane z placebo (PRAISE) u pacjentów z niewydolnością krążenia od III do IV stopnia wg NYHA, leczonych digoksyną, diuretykami i inhibitorami konwertazy angiotensyny, nie wykazało po zastosowaniu amlodypiny zwiększenia ryzyka śmierci lub połączonego ryzyka umieralności i zachorowalności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amlodypina dobrze się wchłania po podaniu doustnym w dawkach terapeutycznych, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 6 do 12 godzin po podaniu. Całkowita dostępność biologiczna zawiera się w przedziale od 64% do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Pokarm nie wpływa na wchłanianie amlodypiny.

Badania *in vitro* wykazały, że w przybliżeniu 97,5% krążącej we krwi amlodypiny wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm, eliminacja

Okres półtrwania w osoczu wynosi 35 do 50 godzin, co umożliwia podawanie amlodypiny w pojedynczej dawce dobowej. Stężenia terapeutyczne w stanie stacjonarnym są osiągane w osoczu po 7-8 dniach stosowania leku. Amlodypina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. 10% amlodypiny jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej, zaś 60% jest wydalane w postaci metabolitów.

Amlodypina nie poddaje się dializie.

Stosowanie leku u pacjentów w podeszłym wieku

Okres potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest jednakowy u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku wraz ze zmniejszaniem się klirensu kreatyniny rośnie wartość AUC i wydłuża się okres półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z niewydolnością krążenia zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji jest podobne jak u pacjentów w odpowiedniej grupie wiekowej bez niewydolności krążenia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W testach klinicznych przeprowadzonych na szczurach i myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego amlodypiny. Badania mutagenności nie wykazały żadnego wpływu zależnego od dawki, zarówno na poziomie genów, jak i chromosomów.

Dawki aż do 10 mg/kg mc. na dobę (do 8 razy większe niż maksymalna dawka zalecana dla ludzi) nie wywierały żadnego wpływu na płodność samic szczurów. Podobnie nie stwierdzono żadnego działania teratogennego ani toksycznego wpływu innego typu na zarodki szczurów i królików po podaniu dawek 8 do 23 razy wyższych niż dawka zalecana dla ludzi. Liczba żywych urodzeń u szczurów zmniejszyła się o około 50%, a liczba martwych płodów wewnątrzmacicznych wzrosła 5-krotnie po podaniu dawki 10 mg/kg mc. na 14 dni przed zapłodnieniem i podczas ciąży.

Amlodypina powodowała u samic szczurów wydłużenie okresu ciąży i porodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Przechowywać blistry w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al-PVC/PVDC w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 30 tabletek (3 blistry po 10 szt.), 90 tabletek (9 blisterów po 10 szt.).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., Dolni Mecholupy, U kabelovny 130, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

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

Pozwolenie nr 10989 (Agen 5), 10990 (Agen 10).

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

30.04.2004 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.07.2009