

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlonor 5 mg, tabletki

Amlonor 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletki zawiera 5 mg lub 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezylanu.

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe lub prawie białe okrągłe jednostronnie wypukłe tabletki z rowkiem dzielącym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania:

- nadciśnienie tętnicze,
- stabilna dławica piersiowa,
- naczynioskurczowa postać dławicy piersiowej (dławica Prinzmetal).

Amlodypina może być stosowana w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami hipotensyjnymi i/lub przeciwdławicowymi.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Do podawania doustnego.

Amlonor można przyjmować niezależnie od jedzenia i picia.

Nadciśnienie tętnicze

Początkowo zaleca się 5 mg amlodypiny jeden raz na dobę. W niektórych przypadkach (niska masa ciała, podeszły wiek, zaburzenia czynności wątroby, stosowanie innych leków hipotensyjnych) leczenie można rozpocząć od 2,5 mg raz na dobę. Maksymalna dawka wynosi 10 mg raz na dobę.

Stabilna dławica piersiowa lub dławica Prinzmetala

Zalecana dawka amlodypiny wynosi 5-10 mg jeden raz na dobę. Większość pacjentów wymaga podawania 10 mg na dobę.

U pacjentów w podeszłym wieku lub z zaburzeniami czynności wątroby wskazane jest rozpoczęcie leczenia od 5 mg na dobę. Lek nie wymaga zmiany dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek.

Stosowanie u dzieci: brak danych na temat stosowania amlodypiny u dzieci.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na amlodypinę, pochodne dihydropirydyny lub którykolwiek składnik produktu.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Amlodypina nie powinna być stosowana w przebiegu wstrząsu kardiogenego, klinicznie istotnej stenozы aortalnej, niestabilnej dławicy piersiowej (z wyłączeniem dławicy Prinzmetala).

Sporadycznie, zwłaszcza u pacjentów ze znacznym zwężeniem tętnic wieńcowych, zastosowanie antagonistów wapnia lub zwiększenie ich dotychczas stosowanej dawki może spowodować pogorszenie przebiegu dławicy lub ostrego zawału mięśnia serca.

Ze względu na stopniowo rozwijające się działanie hipotensyjne rzadko występuje ostra hipotonia po amlodypinie. Niemniej zaleca się ostrożność, zwłaszcza u pacjentów ze znacznym zawężeniem drogi odpływu z lewej komory serca. Nie wykazano pogorszenia wydolności krążenia u pacjentów z niewydolnością serca leczonych amlodypiną.

Wystąpienie obrzęków kończyn dolnych (objaw niewydolności serca) w czasie stosowania amlodypiny wymaga konsultacji lekarskiej. Ze względu na biotransformację leku w wątrobie oraz długi okres półtrwania zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów z ciężkim uszkodzeniem tego narządu. Amlodypina nie chroni mięśnia serca przed następstwami nagłego odstawienia beta-adrenolityków.

Amlodypinę można bezpiecznie stosować u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, wyrównaną niewydolnością krążenia (w dawkach leczniczych), chorobami naczyń obwodowych, cukrzycą, dną oraz z nieprawidłowym profilem lipidowym. Jakkolwiek nie obserwowano efektu z odbicia po przerwaniu leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie

dawki amlodypiny przed odstawieniem. W przypadku wystąpienia napadu dławicy piersiowej w trakcie przyjmowania amlodypiny, należy podać podjęzykowo nitroglicerynę. W trakcie stosowania amlodypiny obserwowano skórne reakcje niepożądane, które jeśli się przewlekają to mają tendencje do przejścia w rumień wielopostaciowy lub złuszczone zapalenie skóry.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Węgiel aktywowany hamuje prawie całkowicie (przy równoczesnym podaniu) lub zmniejsza (zastosowany nawet po 2 godzinach od podania amlodypiny) wchłanianie amlodypiny z przewodu pokarmowego. Amlodypina nie wpływa na stopień wiązania z białkami digoksyny, indometacyny, fenytoiny i warfaryny. Nie wpływa istotnie na stężenie i klirens nerkowy digoksyny. Spożywanie soku grejpfrutowego przez pacjentów leczonych amlodypiną (5 mg na dobę) zwiększa C_{max} oraz AUC, nie wpływając istotnie na T_{max} , ciśnienie tętnicze oraz częstość akcji serca. Cymetydyna nie zmienia parametrów farmakokinetycznych amlodypiny. Nie stwierdzono zmian wskaźnika protrombinowego u pacjentów otrzymujących amlodypinę i warfarynę. Amlodypinę można kojarzyć z diuretykami tiazydowymi, beta-adrenolitykami, inhibitorami konwertazy angiotensyny, długo działającymi azotanami, nitrogliceryną podawaną podjęzykowo, digoksyną, warfaryną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami oraz doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Amlodypina może powodować dodatkowo efekt hipotensyjny w skojarzeniu z lekami do znieczulenia ogólnego oraz wzięwnymi węglowodorami. Amlodypina może wywoływać działanie antyagregacyjne, jeżeli stosowana jest w okresie okołoperacyjnym równocześnie z lekami do znieczulenia ogólnego. Kojarzenie produktów litu z amlodypiną może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań neurotoksycznych pod postacią nudności, wymiotów, biegunki, ataksji, drżenia i szumów usznych. Równoczesne podawanie sympatykomimetyków może zmniejszać efekt hipotensyjny amlodypiny. Amlodypina zmniejsza nefrotoksyczne działanie cyklosporyny A, może jednak powodować wzrost stężenia cyklosporyny we krwi. Sildenafil nie wpływa na farmakokinetykę amlodypiny, ale równoczesne stosowanie obu leków powoduje addycyjnie niewielkie obniżenie ciśnienia tętniczego. Amlodypina nie wpływa na wyniki rutynowych badań laboratoryjnych.

4.6. Cięża i laktacja

Bezpieczeństwo stosowania leku w ciąży - kategoria C wg FDA. Nie stwierdzono działania teratogennego w badaniach przeprowadzonych na ciężarnych samicach szczurów i królików, jakkolwiek odnotowano zmniejszenie wielkości miotów (o około 50%) oraz wzrost śmiertelności wewnątrzmacicznej u szczurów, którym podawano amlodypinę w dawce 10 mg/kg mc. Amlodypina, w dawce 10 mg/kg mc., powodowała również wydłużenie czasu trwania ciąży i porodu u szczurów.

Nie przeprowadzono odpowiednio liczebnych, kontrolowanych badań u kobiet w ciąży.

Lek może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Nie ustalono czy amlodypina przenika do mleka matki. W związku z tym nie zaleca się karmienia piersią w przypadku przyjmowania amlodypiny.

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

Nie wykazano, aby amlodypina wpływała niekorzystnie na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy jednak zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych jak: zawroty głowy, wzmożona pobudliwość nerwowa, omdlenia.

4.8. Działania niepożądane

W badaniach przeprowadzonych na ponad 11 000 pacjentów amlodypina była dość dobrze tolerowana w dawce do 10 mg na dobę. Działania niepożądane, wśród których najczęściej występowały bóle głowy i obrzęki, charakteryzowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. W grupie pacjentów przyjmujących ten lek (n=1730) tylko około 1,5% pacjentów wymagało przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, co w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (około 1%) nie różniło się istotnie.

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób:

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 ($< 1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi przypadkami.

Zaburzenia serca

Często: kołatanie serca.

Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca, w tym częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków, bradykardia, ból w klatce piersiowej, omdlenie, tachykardia, zawroty głowy zależne od pozycji ciała.

Rzadko: niewydolność krążenia, nieregularne tętno, skurcze dodatkowe serca.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie (hipotonia), niedokrwienie obwodowe.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: leukopenia, plamica, małopłytkowość.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, bóle głowy, senność

Niezbyt często: osłabienie czucia, neuropatia obwodowa, przeczulica, drżenie, suchość w ustach, nadmierna potliwość, osłabienie, złe samopoczucie.

Rzadko: ataksja (zaburzenia koordynacji ruchów), zaburzenia smaku, opaczny węch, migrena, niepamięć.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność, wzmożona pobudliwość nerwowa, depresja, koszmary senne, lęk, depersonalizacja, zaburzenia seksualne u kobiet i mężczyzn.

Rzadko: apatia, podniecenie, nadmierne łaknienie.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek, podwójne widzenie, bóle gałki ocznej.

Rzadko: zaburzenia akomodacji, kseroftalmia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szumy uszne.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, bóle brzucha.

Niezbyt często: brak łaknienia, zaparcia, dyspepsja (niestrawność), biegunka, wzdęcie, wymioty, przerost dziąseł.

Rzadko: zapalenie żołądka, luźne stolce

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów, zwyrodnienie stawów, kurcze i bóle mięśni, ból pleców, zeszywnienie.

Rzadko: osłabienie mięśniowe, drżenie mięśni, wzmożone napięcie.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, krwawienie z nosa.

Rzadko: kaszel, nieżyt nosa.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: częstomocz, zaburzenia oddawania moczu, moczenie nocne.

Rzadko: dyzuria (bolesne lub utrudnione oddawanie moczu), poliuria (wielomocz).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: zaczerwienienie skóry, obrzęki

Niezbyt często: świąd, wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka grudkowo-plamista.

Rzadko: odbarwienie skóry, łysienie, pokrzywka, suchość skóry, zapalenie skóry.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: hiperglikemia, wzmożone pragnienie.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje alergiczne.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zwiększona aktywność aminotransferaz (enzymów wątrobowych),

żółtaczka, głównie cholestatyczna.

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko: ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: przyrost masy ciała, uderzenia gorąca, zmęczenie.

Rzadko: zimna i lepka skóra.

4.9. Przedawkowanie

Doświadczenia z przedawkowaniem amlodypiny u ludzi są niewielkie.

Przedawkowanie amlodypiny może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych ze spadkiem ciśnienia tętniczego oraz, prawdopodobnie, z odruchową tachykardią. Opisano dotychczas pojedyncze przypadki przedawkowania produktu u ludzi. U 2 pacjentów po doustnym przyjęciu amlodypiny odpowiednio w dawkach 250 i 120 mg nie stwierdzono żadnych objawów niepożądanych, w tym hipotonii. Natomiast u trzeciego pacjenta po spożyciu 105 mg produktu wystąpiła wyraźna reakcja hipotensyjna wymagająca podania osocza w warunkach szpitalnych. Opisano również przypadek pacjenta, u którego po przyjęciu 70 mg amlodypiny i trudnej do określenia dawki benzodiazepiny wystąpił wstrząs oporny na leczenie, w wyniku którego nastąpił zgon. Stwierdzono przy tym nadmiernie wysokie stężenie benzodiazepiny w osoczu. W wyniku przypadkowego spożycia 30 mg amlodypiny przez 19-letniego mężczyznę odnotowano częstoskurcz z częstością komór 180/min, bez hipotonii.

U pacjentów, którzy przedawkowali amlodypinę należy monitorować czynność oddechową, czynność serca oraz ciśnienie tętnicze. Ze względu na powolne wchłanianie produktu wskazane jest podanie doustne węgla aktywowanego. W razie hipotonii należy unieść kończyny dolne pacjenta powyżej poziomu tułowia, a następnie przetaczać płyny. Przy braku reakcji dołączyć leki wazopresyjne podawane dożylnie, jak np. fenylefrynę, ewentualnie dopaminę, dobutaminę, chlorek wapnia, izoproterenol, metaraminol czy noradrenalinę. Należy zachować ostrożność przy przetaczaniu płynów, opisano bowiem przypadek pacjentki, u której po przedawkowaniu amlodypiny wystąpiła hipotonia i tachykardia zatokowa, a po przetoczeniu 1,5 l płynów wystąpił przemijający obrzęk płuc. W przypadku zaburzeń rytmu serca, jak: tachykardia, szybki rytm komorowy u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków i dodatkowym szlakiem przewodzenia (zespół Wolffa-Parkinsona-White'a lub Lowna-Ganonga-Levine'a) zaleca się kardiowersję

występowaniu skurczu tętnic wieńcowych, jak i go znosi. Efekt inotropowy ujemny obserwowany *in vitro* nie występuje *in vivo* przy stosowaniu dawek terapeutycznych. Amlodypina nie wywiera istotnego wpływu na czynność węzła zatokowego i przewodnictwo przedsionkowo-komorowe, jak również na czas trwania odstępów: PQ, QRS, A-H i H-V. W badaniach na zwierzętach wykazuje działanie przeciwmiażdżycowe. Hamuje agregację płytek krwi zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Amlodypina zwiększa przepływ nerkowy, szybkość filtracji kłębuszkowej oraz obniża opór naczyniowy nerkowy, co tłumaczy się przewagą działania na tętniczki doprowadzające kłębuszka nerkowego. Wykazuje przy tym niewielki efekt sodopędny oraz hamujący proliferację komórek mezangium. Nie wpływa istotnie na stężenie w osoczu: noradrenaliny, adrenaliny, aldosteronu i przedsionkowego czynnika natriuretycznego oraz aktywności reninowej osocza.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzono na zdrowych ochotnikach i pacjentach z nadciśnieniem tętniczym. Produkt podawano jedno- i wielokrotnie w dawkach od 5 do 20 mg. Stan stacjonarny stężenia leku w osoczu ustala się po 7-8 dniach stosowania amlodypiny.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym amlodypina wchłania się prawie w 100%. Ze względu na efekt pierwszego przejścia biodostępność wynosi 64-90%. Pokarm nie wpływa na biodostępność produktu. Maksymalne stężenie amlodypiny we krwi (C_{max}) po jednorazowym podaniu występuje po 6-12 godzinach. Stosunek stężeń C_{max}/C_{min} wynosi 1,5.

Dystrybucja

Amlodypina wiąże się w wysokim stopniu (93-98%) z białkami krwi. W środowisku o fizjologicznym pH występuje głównie (ponad 90%) w postaci zjonizowanej. Łatwo przechodzi do tkanek. Objętość dystrybucji wynosi 21 l/kg.

Metabolizm

Amlodypina jest w znacznym stopniu (ok. 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów.

Eliminacja

Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 30-50 godzin. Około 10% substancji macierzystej oraz 60% metabolitów jest

wydalanych z moczem. Około 20-25% dawki jest wydalane z żółcią i kałem. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat okres półtrwania amlodypiny wydłuża się do 69 ± 20 godzin.

U pacjentów z niewydolnością wątroby okres półtrwania produktu wydłuża się do około 60 godzin. W obu tych grupach pacjentów występuje zmniejszony klirens amlodypiny oraz wzrost wartości pola powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia leku od czasu (AUC) o około 40-60%. Podobny wzrost AUC występuje u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością serca.

U pacjentów z niewydolnością nerek farmakokinetyka amlodypiny nie ulega istotnym zmianom.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wykazano, że jednorazowe doustne dawki śmiertelne dla myszy i szczurów wynoszą odpowiednio 40 mg/kg mc. i 100 mg/kg mc. U psów po podaniu pojedynczej doustnej dawki 4 mg/kg mc. lub wyższej, stwierdzono wyraźne obwodowe działanie naczyniorozszerzające oraz niedociśnienie.

U szczurów i myszy, którym podawano amlodypinę z pokarmem przez 2 lata w dawkach 0,5, 1,25, 2,5 mg/kg mc. na dobę nie stwierdzono działania karcinogennego.

Nie stwierdzono również działania mutagennego. Amlodypina w dawce do 10 mg/kg mc. nie wpływała na płodność szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (12),
powidon (90),
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A),
magnezu stearynian.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła oranżowego z zatyczką z pierścieniem gwarancyjnym w tekturowym pudełku.

30 sztuk - 1 fiolka po 30 sztuk.

Blistry z folii PVC/PVDC 90 g/m²/Al

30 sztuk - 3 blistry po 10 sztuk

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości.

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5

95-200 Pabianice

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amlonor, 5 mg, tabletki

11171

Amlonor, 10 mg, tabletki

11172

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

05.04.2004 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -11- 04

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15