

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apo-Amlo 5, 5 mg, tabletki

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych  
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
ul. Zabkowska 41, 03-736 Warszawa  
REGON: 015249801

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 5 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezyłanu.

Substancje pomocnicze: 60 mg laktozy jednowodnej w każdej tabletki.

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub prawie białe, okrągłe, niepodzielne tabletki z oznaczeniem „APO” po jednej stronie i „AML” nad „5” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Samoistne nadciśnienie tętnicze.

Przewlekła stabilna i naczynioskurczowa dławica piersiowa.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Dorośli

Dawka początkowa, w nadciśnieniu tętniczym i w dławicy piersiowej wynosi 5 mg raz na dobę. Jeśli pożądane działanie terapeutyczne nie wystąpi w okresie od 2 do 4 tygodni stosowania preparatu, dawka dobową może zostać zwiększona do maksymalnie 10 mg raz na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

U pacjentów z dławicą piersiową amlodypinę można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi.

##### Dzieci z nadciśnieniem w wieku od 6 do 17 lat

U dzieci w wieku od 6 do 17 lat zalecana doustna dawka początkowa w nadciśnieniu tętniczym wynosi 2,5 mg raz na dobę, stopniowo zwiększana do 5 mg raz na dobę, jeśli prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi nie wystąpi po 4 tygodniach. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania dawki dobowej większej niż 5 mg na dobę u dzieci (patrz punkt 5.1 „Właściwości farmakodynamiczne” i punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”). Działanie amlodypiny na ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest znane.

Amlodypiny w dawce 2,5 mg nie można uzyskać z produktu Apo-Amlo 5, ponieważ tabletek tych nie można dzielić na dwie równe części.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Zaleca się zwykle stosowane dawkowanie, jednakże należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkt 5.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się zwykle stosowane dawkowanie. Amlodypina nie ulega dializie (patrz punkt 5.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono schematu dawkowania amlodypiny u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Podczas stosowania amlodypiny należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków, popijając szklanką wody.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Amlodypina jest przeciwwskazana u pacjentów:

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

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę u pacjentów z małą rezerwą czynnościową serca. Brak danych na temat stosowania amlodypiny w monoterapii u pacjentów z zawałem serca w okresie miesiąca od jego wystąpienia. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

#### Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością serca. Długotrwałe badania kliniczne wykazały, że u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV stopnia wg NYHA) przyjmujących amlodypinę częściej występuje obrzęk płuc niż u pacjentów przyjmujących placebo. Nie wskazuje to jednak na nasilenie niewydolności mięśnia sercowego (patrz punkt 5.1).

#### Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony. Nie ustalono schematu dawkowania. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę u tych pacjentów.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Jeśli u pacjentów w podeszłym wieku konieczne jest zwiększenie dawki amlodypiny, należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występuje przedłużony okresu półtrwania amlodypiny. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są skorelowane z nasileniem zaburzeń czynności nerek. Amlodypina nie ulega hemodializie.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Preparat nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złęgo wchłaniania glukozy i galaktozy.

#### 4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

##### Wpływ innych produktów leczniczych na stężenie amlodypiny w osoczu

Inhibitory CYP3A4: przy jednoczesnym stosowaniu inhibitora CYP3A4, erytromycyny u młodych pacjentów i diltiazemu u pacjentów podeszłym wieku stężenie amlodypiny w osoczu zwiększało się o odpowiednio 22% i 50%. Jednak znaczenie kliniczne tej zależności jest niepewne.

Nie można wykluczyć, iż silniejsze inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir) bardziej niż diltiazem zwiększają stężenie amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie amlodypinę z inhibitorami CYP3A4. Nie wykazano jednak żadnych niekorzystnych interakcji z tym związanymi.

Leki aktywujące CYP3A4: brak danych dotyczących wpływu produktów leczniczych aktywujących CYP3A4 na metabolizm amlodypiny. Jednoczesne stosowanie leków aktywujących CYP3A4 (np. ryfampicyny, ziela dziurawca) może zmniejszyć stężenie amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie amlodypinę i leki aktywujące CYP3A4.

W badaniach klinicznych interakcji sok grejpfrutowy, cymetydyna, preparaty glinu/magnezu (preparaty zobojętniające kwas solny w żołądku) i sildenafil nie wpływały na farmakokinetykę amlodypiny.

##### Wpływ amlodypiny na stężenie innych leków w osoczu

Amlodypina może nasilać działanie innych preparatów przeciwnadciśnieniowych.

W badaniach klinicznych interakcji, nie wykazano, że amlodypina wpływa na farmakokinetyczne własności atorwastatyny, digoksyny, etanolu (alkoholu), warfaryny i cyklosporyny.

Stosowanie amlodypiny nie wpływa na wyniki badań laboratoryjnych.

#### 4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### *Ciąża*

Brak danych dotyczących stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na szczurach wykazały brak toksyczności z wyjątkiem opóźnienia i wydłużenia porodu po zastosowaniu dawki 50-krotnie większej niż maksymalna dawka zalecana u ludzi.

Zaleca się zastosowanie produktu leczniczego w ciąży wyłącznie kiedy nie ma bezpiecznej alternatywy i kiedy leczona choroba powoduje większe ryzyko dla matki i płodu.

##### *Laktacja*

Nie ustalono czy amlodypina przenika do pokarmu kobiecego. Decyzję, czy należy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub czy kontynuować/przerwać leczenie amlodypiną należy podjąć po uwzględnieniu korzyści dla dziecka wynikających z karmienia go piersią oraz korzyści dla matki wynikających ze stosowania amlodypiny.

#### 4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amlodypina może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów, u których występują zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność reakcji może być zaburzona.

#### 4.8. Działania niepożądane

Podczas leczenia amlodypiną stwierdzono występowanie następujących działań niepożądanych z częstością:

bardzo często: ( $\geq 1/10$ )

często: ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

niezbyt często: ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

rzadko: ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

bardzo rzadko: (< 1/10 000).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	bardzo rzadko	leukopenia, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	bardzo rzadko	reakcje alergiczne
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	bardzo rzadko	hiperglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	niezbyt często	bezsenna, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja
	rzadko	dezorientacja
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	często	senność, zawroty głowy, ból głowy (szczególnie w początkowym okresie stosowania)
	niezbyt często	drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, osłabienie czucia powierzchniowego, parestezja
	bardzo rzadko	Hipertonia, neuropatia obwodowa
<i>Zaburzenia oka</i>	niezbyt często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	niezbyt często	szumy uszne
<i>Zaburzenia serca</i>	niezbyt często	kołatanie serca
	bardzo rzadko	Zawał serca, arytmia (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	często	uderzenia gorąca
	niezbyt często	niedociśnienie tętnicze
	bardzo rzadko	zapalenie naczyń
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	niezbyt często	duszność, katar
	bardzo rzadko	kaszel
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	często	ból brzucha, mdłości
	niezbyt często	wymioty, niestrawność, zaburzona czynność jelit (w tym biegunka i zaparcie), suchość błon śluzowych jamy ustnej,
	bardzo rzadko	zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, obrzęk dziąseł
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	bardzo rzadko	zapalenie wątroby, żółtaczka i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	niezbyt często	łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, wykwity na skórze
	bardzo rzadko	obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na światło

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	często	obrzęk stawów
	niezbyt często	ból stawów, ból mięśniowy, skurcze mięśni, ból pleców
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	niezbyt często	zaburzenia w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	niezbyt często	impotencja, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	często	obrzęk, uczucie zmęczenia
	niezbyt często	ból w klatce piersiowej, astenia, ból, złe samopoczucie
<i>Badania diagnostyczne</i>	niezbyt często	zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała

\* w większości przypadków jako konsekwencja cholestazy.

#### 4.9. Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania amlodypiny u ludzi są ograniczone.

##### *Objawy przedawkowania*

Dostępne dane wskazują, iż po znacznym przedawkowaniu zwiększa się ryzyko nadmiernego rozszerzenia naczyń obwodowych, co może wywołać odruchową tachykardię. Opisano silne i długotrwanie utrzymujące się niedociśnienie tętnicze co prowadziło do wstrząsu i śmierci.

##### *Leczenie przedawkowania*

W przypadku wystąpienia znacznego niedociśnienia tętniczego po przedawkowaniu konieczne jest podtrzymywanie czynności układu sercowo-naczyniowego w tym monitorowanie czynności serca i układu oddechowego, uniesienie kończyn, kontrola objętości płynów ustrojowych i objętości wydalanego moczu.

W celu przywrócenia właściwego napięcia naczyniowego i odpowiedniego ciśnienia tętniczego może być pomocny lek zwężający naczynia, pod warunkiem, że nie występują przeciwwskazania do jego zastosowania. Można podać dożylnie glukonian wapnia, który hamuje działanie preparatów blokujących kanały wapniowe.

W niektórych przypadkach korzystne może być płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywowanego do 2 godzin po przyjęciu 10 mg amlodypiny zmniejsza jej wchłanianie.

Ze względu na fakt, że amlodypina silnie wiąże się z białkami osocza, skuteczność dializy prawdopodobnie będzie niewielka.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne dihydropirydyny.

Kod ATC: C08C A01

Amlodypina jest antagonistą kanału wapniowego. Hamuje napływ jonów wapniowych do komórek mięśnia sercowego oraz do komórek mięśni gładkich naczyń. Mechanizm działania

przeciwnadciśnieniowego amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego zmniejszenia napięcia mięśni gładkich naczyń.

Mechanizm działania w dławicy piersiowej nie został w pełni wyjaśniony. Przypuszcza się, że jest dwojaki:

1. amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe zmniejszając całkowity opór obwodowy pokonywany przez serce (obciążenie następcze). Powoduje to zmniejszenie zużycia energii i zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen,
2. rozszerzenie najważniejszych naczyń wieńcowych i tętniczek wieńcowych jest prawdopodobnie związane z mechanizmem działania amlodypiny. Rozszerzenie to zwiększa dopływ tlenu do mięśnia sercowego u pacjentów z dławicą piersiową Prinzmetala.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie amlodypiny raz na dobę zapewnia klinicznie znaczące zmniejszenie ciśnienia krwi (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej), utrzymujące się przez 24 godziny. Amlodypina podawana raz na dobę u pacjentów z dławicą piersiową zwiększa całkowity czas wysiłku, opóźnia wystąpienie napadu dławicy i jednomilimetrowego obniżenia odcinka ST. Amlodypina zmniejsza zarówno częstość napadów dławicy piersiowej, jak i zażywania tabletek nitrogliceryny.

#### ***Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca:***

Badania hemodynamiczne i badania kliniczne oparte na próbie wysiłkowej u pacjentów z niewydolnością serca (klasa II - IV wg NYHA), wykazały, że amlodypina nie prowadziła do klinicznego nasilenia niewydolności serca ocenianej za pomocą tolerancji wysiłkowej, wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory serca oraz objawów klinicznych.

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE) wykazano, że u pacjentów z niewydolnością serca klasy III - IV wg NYHA, stosujących digoksynę, leki moczopędne lub inhibitory konwertazy angiotensyny, amlodypina nie zwiększała umieralności ani łącznego ryzyka umieralności i chorobowości związanego z niewydolnością serca.

W długotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2) wykazano, że u pacjentów z niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA bez klinicznych objawów lub z obiektywnymi wynikami przypominającymi lub wskazującymi chorobę niedokrwienną, stosujących stałe dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny, digoksyny i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na całkowitą umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W badaniu tym stwierdzono, że stosowanie amlodypiny zwiększa częstość występowania obrzęku płuc, choć nie było to skorelowane ze zwiększonym nasileniem niewydolności serca w porównaniu z placebo.

#### ***Stosowanie u dzieci:***

W badaniu u 268 dzieci w wieku od 6 do 17 lat, u których przeważało nadciśnienie wtórne wykazano, że dawki 2,5 mg i 5 mg amlodypiny znacząco zmniejszały ciśnienie skurczowe w porównaniu z placebo. Różnice pomiędzy obiema dawkami nie były statystycznie istotne.

Nie przeprowadzono badań dotyczących długotrwałego działania amlodypiny na wzrost, pokwitanie i rozwój ogólny. Nie ustalono również skuteczności długotrwałego leczenia amlodypiną w okresie dzieciństwa, w celu zmniejszenia chorobowości sercowo-naczyniowej i umieralności u dorosłych.

## **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

### **Wchłanianie i dystrybucja**

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych, amlodypina wchłania się powoli z przewodu pokarmowego. Obecność pokarmu nie wpływa na jej biodostępność. Dostępność biologiczna nie zmienionej substancji czynnej wynosi od 64 do 80%. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 6 do 12 godzinach od podania. Objętość dystrybucji wynosi ok. 20 l/kg mc., a  $pK_a = 8,6$ . Amlodypina wiąże się z białkami osocza w około 98%.

### **Metabolizm i eliminacja**

Okres półtrwania amlodypiny wynosi od 35 do 50 godzin.

Stężenie w stanie stacjonarnym w osoczu występuje po 7 - 8 dobach stosowania.

Amlodypina w znacznym stopniu jest metabolizowana do nieczynnych metabolitów. Około 60% podanej dawki wydalane jest z moczem, z czego około 10% w postaci nie zmienionej.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku maksymalne stężenie amlodypiny w osoczu występuje po takim samym czasie jak u młodych pacjentów. Ze względu na zmniejszony klirens, okres półtrwania może być dłuższy, a powierzchnia pod krzywą AUC większa. W tej grupie pacjentów z zastoinową niewydolnością serca spodziewano się zwiększenia powierzchni pod krzywą AUC i dłuższego okresu półtrwania. (Patrz punkt 4.4)

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Amlodypina w znacznym stopniu jest metabolizowana do nieczynnych metabolitów. Około 10% podanej dawki jest wydalane z moczem w postaci nie zmienionej. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie zależą od stopnia nasilenia niewydolności nerek. Dlatego zaleca się zwykle stosowane dawki. Amlodypina nie ulega dializie.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony.

#### Dzieci i młodzież

Badanie farmakokinetyczne przeprowadzono w grupie 74 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 1 miesiąca do 17 lat (u 34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat i 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat), którzy otrzymywali amlodypinę w dawkach od 1,25 mg do 20 mg podawanych raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat i młodzieży w wieku 13-17 lat klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił zazwyczaj odpowiednio 22,5 i 27,4 l/h u mężczyzn i 16,4 i 21,3 l/h u kobiet. Stwierdzono dużą zmienność wpływu leku na każdego pacjenta. Dane dotyczące badań u dzieci w wieku poniżej 6 lat są niewystarczające.

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach oparte o wyniki badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i działania rakotwórczego nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach dotyczących wpływu na reprodukcję wykazano, iż po podaniu dużych dawek amlodypina może opóźniać lub komplikować poród, jak również zwiększać śmiertelność płodów i młodych zwierząt.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Magnezu stearynian.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### 6.3. Okres ważności

3 lata.

### 6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

### 6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 4, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100 lub 120 tabletek.

Butelki HDPE z polipropylenową nakrętką, które zawierają 30, 90, 100 lub 1000 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych zaleceń.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**Apotex Europe B.V.**

Darwinweg 20

2333 CR Leiden

Holandia

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

Pozwolenie nr 12011

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

10.01.2006

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.09.2010