

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lofral-10, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny benzylanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub prawie białe, okrągłe niepowlekane tabletki z oznaczeniami „A” i „10” wrytymi na stronie z linią podziału i „mp” wrytym na stronie wypukłej.

Tabletkę można podzielić na połowy w celu ułatwienia połknięcia.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne.

Przewlekła stabilna i naczynioskurczowa dławica piersiowa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Tabletki należy przyjmować, popijając szklanką płynu (np. szklanką wody), w trakcie posiłku lub niezależnie od posiłku.

Dorośli

W leczeniu nadciśnienia tętniczego i dławicy piersiowej dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. Jeżeli w ciągu 2 – 4 tygodni nie uda się osiągnąć pożądanego skutku terapeutycznego, dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę (w dawce pojedynczej), w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. U pacjentów z dławicą piersiową amlodypinę można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem przeciwdławicowym.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie zaleca się podawania amlodypiny dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczających danych odnośnie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku zaleca się dawkę zazwyczaj stosowaną, jednakże należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaleca się zazwyczaj stosowaną dawkę (patrz punkt 5.2). Amlodypina nie podlega dializie. Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania amlodypiny pacjentom dializowanym (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie określono schematu dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożności (patrz punkt 4.4) podczas podawania amlodypiny.

4.3 Przeciwwskazania

Amlodypina jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na amlodypinę, inne pochodne dihydropirydyny lub którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- z ciężkim niedociśnieniem,
- ze wstrząsem, w tym wstrząsem kardiogennym,
- z niewydolnością serca po ostrym zawale mięśnia sercowego (w ciągu pierwszych 28 dni),
- ze zwężeniem zastawki aortalnej znacznego stopnia,
- z niestabilną dławicą piersiową.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas podawania amlodypiny pacjentom z niewydolnością serca.

Brak danych uzasadniających stosowanie amlodypiny w monoterapii podczas zawału serca lub w ciągu miesiąca po zawale. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat)

Nie należy stosować amlodypiny u dzieci ze względu na niedostateczne doświadczenie kliniczne.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożności podczas zwiększania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Amlodypina nie podlega dializie. Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania amlodypiny pacjentom dializowanym.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby końcowy okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony; dotychczas nie ustalono zaleceń odnośnie dawkowania. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas podawania amlodypiny pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca.

Długoterminowe badanie przeprowadzone wśród pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień III i IV wg NYHA) wykazało zwiększoną częstość występowania obrzęku płuc u pacjentów leczonych amlodypiną, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Jednakże, nie wskazywało to na nasilenie niewydolności serca (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4. W badaniu z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazano, że diltiazem hamuje metabolizm amlodypiny, prawdopodobnie przez CYP3A4, ponieważ stężenie amlodypiny w osoczu krwi zwiększyło się o około 50%, a działanie było nasilone. Nie można wykluczyć, że inne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, inhibitory proteazy HIV, klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna i nefazodon) także zwiększają stężenie amlodypiny w osoczu krwi. W przypadku silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol, itraconazol lub rytonawir, stężenie amlodypiny może zwiększyć się bardziej niż w przypadku diltiazemu. Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania amlodypiny i inhibitorów CYP3A4.

Substancje indukujące CYP3A4. Brak informacji odnośnie wpływu substancji indukujących CYP3A4 (np. ryfampicyny, preparatów ziela dziurawca, deksametazonu, fenobarbitalu, fenytoiny, karbamazepiny, newirapiny i ryfabutyliny) na amlodypinę. Leczenie skojarzone może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu krwi. Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania amlodypiny i substancji indukujących CYP3A4.

W badaniach klinicznych interakcji, sok grejpfrutowy, cymetydyna, preparaty glinu i (lub) magnezu (zobojętniające) i sildenafil nie wpływały na farmakokinetykę amlodypiny.

Wpływ amlodypiny na inne leki

Amlodypina może nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie innych leków, które obniżają ciśnienie krwi (np. leków blokujących receptory beta - adrenergiczne, inhibitorów konwertazy angiotensyny, leków blokujących receptory alfa1- adrenergiczne i leków moczopędnych). U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem (np. po zawale mięśnia sercowego), leczenie skojarzone antagonistą wapnia i lekiem blokującym receptory beta - adrenergiczne może prowadzić do niewydolności serca, niedociśnienia i (kolejnego) zawału mięśnia sercowego.

W badaniach klinicznych interakcji amlodypina nie wpływała na parametry farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny, warfaryny ani cyklosporyny.

Amlodypina nie wpływa na wyniki badań laboratoryjnych.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie podczas stosowania dużych dawek (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi jest nieznane. Nie należy stosować amlodypiny w ciąży, jeżeli korzyści terapeutyczne nie są większe od potencjalnych zagrożeń związanych z leczeniem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amlodypina przenika do mleka matki. Zaleca się przerwanie karmienia piersią w trakcie leczenia amlodypiną.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu amlodypiny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych. U pacjentów, u których występują zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności zdolność reakcji może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Bardzo częste: $\geq 1/10$
Częste: $\geq 1/100$ i $< 1/10$
Niezbyt częste: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Rzadkie: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
Bardzo rzadkie: $< 1/10\ 000$, częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadkie: leukopenia, małopłytkowość

Zaburzenia endokrynologiczne:

Niezbyt częste: ginekomastia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo rzadkie: hiperglikemia

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt częste: zaburzenia snu, drażliwość, depresja

Rzadkie: splątanie, zmiany nastroju, w tym lęk

Zaburzenia układu nerwowego:

Częste: ból głowy (szczególnie na początku leczenia), senność, zawroty głowy, osłabienie

Niezbyt częste: złe samopoczucie, suchość błony śluzowej jamy ustnej, drżenia, parestezje, nasilone pocenie się

Rzadkie: zaburzenia smaku

Bardzo rzadkie: neuropatia obwodowa

Zaburzenia oka:

Niezbyt częste: zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt częste: szum uszny

Zaburzenia serca

Częste: kołatania serca

Niezbyt częste: omdlenia, częstoskurcz, ból w klatce piersiowej, nasilenie dławicy piersiowej (może występować na początku leczenia).

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca odnotowano pojedyncze przypadki zawału serca i zaburzeń rytmu serca (w tym skurcze dodatkowe, częstoskurcz komorowy, bradykardię i arytmie przedsionkowe) oraz dławicy piersiowej, ale nie ustalono jednoznacznie ich związku ze stosowaniem amlodypiny.

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt częste: niedociśnienie, zapalenie naczyń

Zaburzenia klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt częste: duszność, nieżyt błony śluzowej nosa

Bardzo rzadkie: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Częste: nudności, niestrawność, ból brzucha

Niezbyt częste: wymioty, biegunka, zaparcia, rozrost dziąseł

Bardzo rzadkie: zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadkie: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, żółtaczka, zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo częste: obrzęk wokół kostek

Częste: zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca (szczególnie na początku leczenia)

Niezbyt częste: wysypka, świąd, pokrzywka, łysienie, odbarwienia skóry, plamica

Bardzo rzadkie: obrzęk naczynioruchowy

Odnotowano pojedyncze przypadki reakcji alergicznych, w tym rumień wielopostaciowy wysiękowy, złuszczone zapalenie skóry i zespół Stevensa-Johnsona.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Niezbyt częste: skurcze mięśni, ból pleców, ból mięśni i ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt częste: zwiększona częstość oddawania moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt częste: impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt częste: zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała

4.9. Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące celowego przedawkowania amlodypiny u ludzi jest niewielkie. Dostępne dane sugerują, że przedawkowanie (>100 mg) może prowadzić do nadmiernego rozszerzenia naczyń obwodowych, a następnie nasilonego i prawdopodobnie długotrwałego niedociśnienia układowego.

Klinicznie istotne niedociśnienie będące wynikiem przedawkowania amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i płuc, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości wewnątrznaczyniowej i ilości wydalonego moczu. W celu przywrócenia napięcia naczyń oraz

ciśnienia tętniczego krwi użyteczne może być zastosowanie leku zwężającego naczynia, pod warunkiem, że nie jest to przeciwwskazane. W celu przeciwdziałania blokadzie kanałów wapniowych korzystne może być dożylne podanie glukonianu wapnia. W niektórych przypadkach może być pomocne płukanie żołądka. Wykazano, że podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom w ciągu 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny, zmniejszało szybkość wchłaniania amlodypiny. Ponieważ amlodypina w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, dializa będzie prawdopodobnie nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne dyhydropirydyny

Kod ATC: C 08 CA 01

Amlodypina jest antagonistą wapnia, który hamuje napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie tętnic.

Mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej przez amlodypinę nie został całkowicie wyjaśniony, ale dwa następujące rodzaje działań są uwzględniane:

- 1) Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, w ten sposób zmniejszając całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze). Odciążenie serca prowadzi do zmniejszenia zużycia energii przez mięsień sercowy oraz jego zapotrzebowania na tlen.
- 2) Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje rozszerzenie głównych tętnic i tętniczek wieńcowych. Rozszerzenie zwiększa ilość tlenu dostarczanego do mięśnia sercowego u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala.

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

Ponieważ działanie leku rozwija się powoli, amlodypina nie jest wskazana w leczeniu ostrego nadciśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową podawanie amlodypiny raz na dobę wydłuża całkowity czas trwania wysiłku, opóźnia wystąpienie bólu dławicowego i obniżenia odcinka ST o 1 mm. Amlodypina zmniejsza zarówno częstość napadów dławicy, jak i zużycie tabletek trójazotanu glicerolu.

Badania hemodynamiczne przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca oraz badania kliniczne oparte na próbie wysiłkowej u pacjentów z niewydolnością serca stopnia II – IV wykazały, że amlodypina nie powoduje pogorszenia stanu klinicznego, ocenianego na podstawie tolerancji wysiłku, wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory oraz objawów klinicznych.

W badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE), którego celem była ocena pacjentów z niewydolnością serca stopnia III – IV wg NYHA, leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny, wykazano, że amlodypina nie

zwiększała ryzyka śmiertelności ani łącznego ryzyka śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

Badanie kontrolne (PRAISE 2) wykazało, że amlodypina nie wywiera wpływu na całkowitą śmiertelność ani na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III – IV o etiologii innej niż niedokrwienne. W badaniu tym leczeniu amlodypiną towarzyszyła większa częstość występowania obrzęku płuc, aczkolwiek nie korelowała z nasileniem objawów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych amlodypina powoli wchłania się z przewodu pokarmowego. Pokarm nie wpływa na biodostępność amlodypiny. Całkowita biodostępność niezmięnionej substancji czynnej wynosi od 64% do 80%. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 6 do 12 godzin po podaniu leku. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Stała pKa dla amlodypiny wynosi 8,6. Wiązanie *in vitro* z białkami osocza wynosi około 98%.

Metabolizm i wydalanie

Okres półtrwania w osoczu krwi wynosi od 35 do 50 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnięte są po 7 - 8 dniach leczenia.

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu krwi jest taki sam, jak u osób młodszych.

Istnieje tendencja do zmniejszenia klirensu, co prowadzi do zwiększenia pola powierzchni pod krzywą (AUC) i wydłużenia okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji. Zalecana dawka dla pacjentów w podeszłym wieku jest taka sama, jak dla osób młodszych, ale konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana do nieczynnych metabolitów. 10% związku macierzystego jest wydalane z moczem w postaci niezmięnionej. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu krwi nie korelują ze stopniem zaburzeń czynności nerek. Takich pacjentów należy leczyć stosując zazwyczaj zalecane dawki amlodypiny. Amlodypina nie podlega dializie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach nie wskazują na szczególne zagrożenie dla ludzi. Wniosek ten opiera się na danych pochodzących z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz danych odnośnie toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i działania rakotwórczego. Badania dotyczące rozmnażania przeprowadzone na zwierzętach wykazały opóźnienie porodu, ciężki przebieg porodu i zwiększoną umieralność płodów i noworodków podczas stosowania dużych dawek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz składników pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Wapnia wodorofosforan bezwodny

Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/ PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania po 30 i 60 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania leku

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mepha Lda

Lagoas Park

Edificio 5-A

Piso-2

2740-298 Porto Salvo

Portugalia

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

14373

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2009-08-25

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