

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

NORMODIPINE 5 mg tabletki
NORMODIPINE 10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

NORMODIPINE 5 mg:

1 tabletki zawiera 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci bezyłanu amlodypiny.

NORMODIPINE 10 mg:

1 tabletki zawiera 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci bezyłanu amlodypiny.

Substancje pomocnicze, patrz: pkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze.
Amlodypina może być stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.
- Stabilna choroba wieńcowa.
- Naczynioskurczowa dławica piersiowa typu Prinzmetal.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych:

Zalecana dawka początkowa w leczeniu nadciśnienia tętniczego i dławicy piersiowej wynosi 5 mg raz na dobę.

Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg. Dawkowanie należy ustalić każdemu pacjentowi indywidualnie.

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat):

U osób w podeszłym wieku stosowanie amlodypiny nie wymaga szczególnego dostosowania dawki.

Dawkowanie u osób z niewydolnością nerek:

Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu są niezależne od stopnia wydolności nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności zmiany dawkowania amlodypiny. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu metodą dializy.

Dawkowanie u osób z niewydolnością wątroby:

U pacjentów z niewydolnością wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony. Dlatego u takich pacjentów amlodypinę należy stosować ostrożnie.

Sposób podawania

Tabletki najlepiej podawać o tej samej porze dnia.

Amlodypina jest przeciwwskazana do stosowania u dzieci. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania amlodypiny u dzieci nie zostały udokumentowane.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nasilone niedociśnienie.

Wstrząs.

Niewydolność serca w przebiegu ostrego zawału serca (pierwsze 28 dni po zawale).

Stenoza aortalna dużego stopnia.

Niestabilna choroba wieńcowa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas długookresowego, kontrolowanego placebo badania klinicznego amlodypiny (PRAISE-2) u pacjentów z niewydolnością krążenia w przebiegu choroby wieńcowej, w grupie przyjmującej amlodypinę odnotowano zwiększoną częstość występowania obrzęku płuc przy jednoczesnym braku różnicy częstości występowania zaostrzenia niewydolności krążenia.

Podczas stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością wątroby należy zachować ostrożność, ponieważ okres półtrwania amlodypiny (jak wszystkich blokerów kanału wapniowego) w osoczu tych pacjentów jest wydłużony.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym, gdyż nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

Preparaty amlodypiny są bezpieczne w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, długo działającymi azotanami, nitrogliceryną podawaną podjęzykowo, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami i doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Badania *in vitro* z ludzkim osoczem wykazały brak wpływu amlodypiny na wiązanie z białkami osocza: digoksyny, fenytoiny, warfaryny i indometacyny.

Cymetydyna

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z cymetydyną nie wpływa na farmakokinetykę amlodypiny.

Sok grejpfrutowy

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki dobowej amlodypiny 10 mg z 240 ml soku grejpfrutowego w badaniu u 20 zdrowych ochotników nie wiązało się z istotną zmianą farmakokinetyki amlodypiny.

Sildenafil

Podczas jednoczesnego stosowania sildenafilu i amlodypiny można spodziewać się addycyjnego działania hipotensyjnego obu leków.

Atorwastatyna

Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek dobowych 10 mg amlodypiny i 80 mg atorwastatyny pozostawało bez wpływu na parametry farmakokinetyczne atorwastatyny w stanie stacjonarnym.

Digoksyna

Amlodypina w skojarzeniu z digoksyną w badaniu u zdrowych ochotników nie zmieniała stężenia digoksyny w surowicy krwi ani klirensu nerkowego digoksyny.

Warfaryna

W badaniach przeprowadzonych w grupie zdrowych ochotników płci męskiej podawanie amlodypiny w skojarzeniu z warfaryną pozostawało bez istotnego wpływu na czas protrombinowy.

Cyklosporyna

Badania farmakokinetyki cyklosporyny stosowanej w skojarzeniu z amlodypiną wykazały brak istotnego wpływu amlodypiny na parametry farmakokinetyczne cyklosporyny.

Wpływ na wyniki oznaczeń laboratoryjnych

Nie stwierdzono.

4.6 Ciąża lub laktacja

Ciąża

Ze względu na brak doświadczeń klinicznych nie zaleca się podawać amlodypiny kobietom w ciąży oraz kobietom w wieku rozrodczym nie stosującym skutecznej antykoncepcji. Chociaż stwierdzano teratogenność niektórych pochodnych dihydropirydyny u zwierząt, w badaniach przedklinicznych nie wykazano takiego wpływu dla amlodypiny u królików i szczurów.

Laktacja

Nie należy podawać kobietom karmiącym piersią. Nie ustalono, czy amlodypina przenika do mleka kobiecego.

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

Produkt NORMODIPINE nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które wystąpiły w badaniach klinicznych z amlodypiną opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz konwencją MedDRA dotyczącą częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$);

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);

Bardzo rzadko ($< 10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki).

Częstość występowania:	Układ/narząd	Działanie niepożądane:
Często	Zaburzenia układu nerwowego	Uczucie senności, zawroty głowy, ból głowy
	Zaburzenia serca	Uczucie bicia serca
	Zaburzenia naczyń	Zaczerwienienie twarzy
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ból brzucha, nudności
Niezbyt często	Zaburzenia psychiczne	Bezsennaś, zmiany nastroju
	Zaburzenia układu nerwowego	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, uczucie zmęczenia, parestezje
	Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia
	Zaburzenia ucha i błędnika	Szum w uszach
	Zaburzenia naczyń	Niedociśnienie
	Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, nieżyt nosa
	Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, niestrawność, biegunka lub zaparcia, uczucie suchości w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, plamica, przebarwienia skóry, zwiększona potliwość, świąd, wysypka	
	Zaburzenia mięśniowo-	Bóle stawowe, bóle

	szkieletowe i tkanki łącznej	mięśniowe, skurcze mięśni, ból pleców
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększona częstość oddawania małych ilości moczu, <i>nycturia</i>
	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja, ginekomastia
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej, astenia, złe samopoczucie
	Badania diagnostyczne	Wzrost masy ciała, spadek masy ciała
Bardzo rzadko	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość
	Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje uczuleniowe
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia
	Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa
	Zaburzenia serca	Zawał serca, arytmia, częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków
	Zaburzenia naczyniowe	Zapalenie naczyń krwionośnych
	Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel
	Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie trzustki, zapalenie śluzówki żołądka, przerost dziąseł
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby, żółtaczką i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (najczęściej związane z cholestazą)
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka

4.9 Przedawkowanie

Z dostępnych danych wynika, że przyjęcie dawki amlodypiny wielokrotnie przekraczającej dawkę terapeutyczną może wywołać nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i odruchową tachykardię. Donoszono o znacznych i utrzymujących się spadkach ciśnienia tętniczego przy przedawkowaniu, także takich, które doprowadziły do wystąpienia wstrząsu hipowolemicznego ze skutkiem śmiertelnym.

Wykazano u zdrowych ochotników, że przyjęcie węgla leczniczego wkrótce (do 2 godzin) po przyjęciu doustnym 10 mg amlodypiny spowodowało znaczny zmniejszenie wchłaniania amlodypiny w jelicie. W niektórych przypadkach przedawkowania można zastosować płukanie żołądka. W razie wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi po przedawkowaniu należy kontrolować czynność układu krążenia i oddechowego, ułożyć pacjenta w pozycji z uniesionymi kończynami oraz kontrolować diurezę i objętość krwi krążącej. Można próbować stosować leki naczynioskurczowe w celu przywrócenia prawidłowego napięcia ścian naczyń krwionośnych i prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi pod warunkiem, że nie są one przeciwwskazane u pacjenta. Podawany dożylnie glukonian wapnia może odwracać działanie naczyniorozszerzające antagonistów wapnia. Amlodypina w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie można jej usunąć za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywni antagoniści wapnia działający głównie na naczynia; pochodne dihydropirydyny
Kod ATC: C08CA01

Amlodypina jest antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny, hamującym napływ jonów wapnia do komórek mięśnia serca i mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania obniżającego ciśnienie tętnicze krwi polega na bezpośrednim wpływie amlodypiny na mięśniówkę gładką ściany naczyniowej.

Nie jest w pełni wyjaśnione korzystne działanie amlodypiny w dusznicy bolesnej, jednak proponowane są następujące mechanizmy:

1. Amlodypina, rozszerzając tętniczki obwodowe, obniża całkowity opór obwodowy (*afterload*). Ponieważ nie dochodzi przy tym do odruchowej tachykardii, praca mięśnia serca ulega zmniejszeniu, co skutkuje zmniejszeniem zapotrzebowania na tlen,
2. Dodatkowo dochodzi prawdopodobnie do rozszerzenia głównych tętnic i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach niedokrwienia jaki i prawidłowo ukrwionych. Rozszerzenie naczyń wieńcowych zwiększa dopływ tlenu do mięśnia serca u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (angina Prinzmetal).

Podawana raz na dobę amlodypina zapewnia całodobową kontrolę nadciśnienia tętniczego krwi u pacjentów w pozycji leżącej i stojącej. Po podaniu amlodypiny nie dochodzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi ze względu na powolny rozwój działania rozszerzającego naczynia.

Podawana raz na dobę amlodypina u pacjentów z dusznicą bolesną zwiększa tolerancję na wysiłek fizyczny, opóźnia czas wystąpienia bólu dławicowego, czas wystąpienia obniżenia

odcinka ST o 1 mm w testach wysiłkowych a także zmniejsza częstość ataków dławicowych i konsumpcję nitrogliceryny podjęzykowej.

Amlodypina nie wywiera metabolicznych działań niepożądanych ani nie wpływa niekorzystnie na profil lipidowy, dzięki czemu może być stosowana u pacjentów z astmą, cukrzycą i dną moczanową.

Zastosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością krążenia:

Zarówno w badaniach hemodynamicznych jak i kontrolowanych badaniach klinicznych z oceną tolerancji wysiłkowej amlodypina nie wywierała niekorzystnego wpływu na stan kliniczny pacjentów z niewydolnością krążenia II – IV stopnia wg NYHA, mierzony badaniem tolerancji wysiłku i wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory serca oraz oceniany klinicznie.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (PRAISE) oceniającym wpływ podawania digoksyny, leków moczopędnych i inhibitorów konwertazy angiotensyny na rokowanie u pacjentów z III – IV stopniem niewydolności krążenia wg NYHA amlodypina nie zwiększała umieralności oraz łącznej umieralności i chorobowości z powodu niewydolności krążenia.

W kontynuacji tej próby klinicznej – długookresowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (PRAISE-2) u pacjentów z III – IV stopniem niewydolności krążenia wg NYHA bez stwierdzonej klinicznie ani w badaniach choroby wieńcowej, u których stosowano przewlekłe inhibitory konwertazy angiotensyny, glikozydy naparstnicy i leki moczopędne stwierdzono brak wpływu amlodypiny na umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tym samym badaniu stwierdzono związek amlodypiny ze zwiększoną częstością występowania obrzęku płuc; w porównaniu z placebo nie stwierdzono istotnego wpływu amlodypiny na postęp niewydolności krążenia w populacji badanych pacjentów.

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepione badanie z oceną śmiertelności i chorobowości o nazwie: „Leczenie przeciwnadciśnieniowe i obniżające stężenie lipidów w celu zapobiegania zawałom serca” (ang. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack - ALLHAT*). Porównywano nowoczesne strategie leczenia łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego, oparte na podawaniu blokera kanału wapniowego (amlodypina 2,5 mg – 10 mg na dobę) lub inhibitora konwertazy angiotensyny (lizynopryl 10 mg – 40 mg na dobę) ze strategią opartą na podawaniu tiazydowego leku moczopędnego (chlortalidon 12,5 mg – 25 mg na dobę).

Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów w wieku ≥ 55 lat i obserwowano tę populację średnio przez 4,9 roku. U badanych pacjentów występował co najmniej jeden czynnik ryzyka choroby wieńcowej, włączając w to: zawał serca lub udar mózgu dokonany ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub obecność innych objawów miażdżycy tętnic wieńcowych (51,5% pacjentów objętych badaniem), cukrzycę typu 2 (26,1% pacjentów), stężenie HDL-C < 35 mg% (11,6% pacjentów), przerost lewej komory serca w badaniu EKG lub echokardiograficznym (20,9% pacjentów), palenie tytoniu (21,9% pacjentów).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było wystąpienie zawału serca zakończonego zgonem oraz zawału serca bez skutku śmiertelnego. Nie stwierdzono różnic we wpływie na punkt końcowy badania pomiędzy strategią leczenia z zastosowaniem amlodypiny i z zastosowaniem chlorotalidonu: RR 0,98 95% CI (0,90 – 1,07) $p = 0,65$. Jednym z drugorzędowych punktów końcowych badania było wystąpienie

niewydolności krążenia. Stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie częstości wystąpienia niewydolności krążenia u pacjentów w grupie leczonej amlodypiną w porównaniu do grupy leczonej chlorotalidonem (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38 95% CI (1,25 – 1,52) $p < 0,001$). Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności ogólnej pomiędzy leczeniem z zastosowaniem amlodypiny i z zastosowaniem chlorotalidonu: RR 0,96 95% CI (0,89 – 1,02) $p = 0,20$.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu amlodypiny maksymalne stężenie w osoczu występuje po 6-12 godzinach. Biodostępność wynosi 64-80%. Przyjmowanie posiłku nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Objętość względna dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Amlodypina wiąże się z białkami osocza w 97,5%.

Metabolizm

Amlodypina jest w znacznym stopniu przekształcana w nieaktywne metabolity w wątrobie.

Eliminacja

Amlodypina jest wydalana w 10% z moczem w postaci nie zmetabolizowanej i w 60% w postaci metabolitów. Eliminacja leku jest dwufazowa, okres półtrwania przy dawkowaniu wielokrotnym raz na dobę wynosi około 35-50 godzin. Stężenie stacjonarne w osoczu osiągnięte jest po 7-8 dniach podawania dawek leczniczych.

Wpływ wieku pacjenta na właściwości farmakokinetyczne amlodypiny

Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu doustnym młodszej osobie dorosłej i osobie w podeszłym wieku osiągnięte jest w podobnym czasie. Klirens amlodypiny ulega obniżeniu u osób w podeszłym wieku, co przejawia się w tej grupie pacjentów wzrostem powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) i wzrostem okresu półtrwania w fazie eliminacji.

W badaniach klinicznych zwiększenie powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia były odpowiednie do wieku pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie po dawkach przekraczających maksymalne dawki podawane ludziom w stopniu wystarczającym by uznać, że powinno to mieć niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Karboksymetyloskrobia sodowa,
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC w tekturowym pudełku.
30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek)

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

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

NORMODIPINE 5 mg: Pozwolenie nr 9930

NORMODIPINE 10 mg: Pozwolenie nr 9931

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

NORMODIPINE 5 mg:

30.07.2003 r.

21.04.2008 r.

NORMODIPINE 10 mg:

30.07.2003 r.

20.05.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010-05-17

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
05-825 Grodzisk Mazowiecki
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
NIP: 529-16-56-994
REGON: 015228616

- 10 -