

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alortia, 50 mg + 5 mg, tabletki powlekane  
Alortia, 50 mg + 10 mg, tabletki powlekane  
Alortia, 100 mg + 5 mg, tabletki powlekane  
Alortia, 100 mg + 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Alortia, 50 mg + 5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego i 6,94 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 5 mg amlodypiny.

#### Alortia, 50 mg + 10 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego i 13,88 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 10 mg amlodypiny.

#### Alortia, 100 mg + 5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg losartanu potasowego i 6,94 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 5 mg amlodypiny.

#### Alortia, 100 mg + 10 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg losartanu potasowego i 13,88 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 10 mg amlodypiny.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza

|         | 50 mg + 5 mg,<br>tabletki<br>powlekane | 50 mg + 10 mg,<br>tabletki powlekane | 100 mg + 5 mg,<br>tabletki powlekane | 100 mg + 10 mg,<br>tabletki powlekane |
|---------|----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Laktoza | 51,95 mg                               | 51,95 mg                             | 103,88 mg                            | 103,88 mg                             |

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Alortia, 50 mg + 5 mg, tabletki powlekane: brązowawopomarańczowe, owalne (15 mm x 7 mm), lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane

Alortia, 50 mg + 10 mg, tabletki powlekane: czerwonoróżowe, owalne (15 mm x 7 mm), lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane

Alortia, 100 mg + 5 mg, tabletki powlekane: różowe, owalne (18 mm x 9 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane

Alortia, 100 mg + 10 mg, tabletki powlekane: jasnoróżowawożółte, owalne (18 mm x 9 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Produkt leczniczy Alortia jest wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Alortia to 1 tabletka na dobę.

Nie należy stosować produktu złożonego podczas rozpoczynania leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem złożonym Alortia, ciśnienie tętnicze musi być odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego podawania ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych. Dawkę produktu leczniczego Alortia należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych, przyjmowanych w momencie rozpoczęcia podawania produktu złożonego.

W razie konieczności modyfikacji dawki należy indywidualnie dostosować dawkę poszczególnych składników.

### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zazwyczaj stosowane dawkowanie, jednak należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Amlodypina stosowana w podobnych dawkach jest równie dobrze tolerowana przez pacjentów w podeszłym wieku jak i pacjentów młodszych.

Dostosowanie dawki losartanu w przypadku pacjentów w podeszłym wieku zazwyczaj nie jest konieczne, jednak należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg losartanu u pacjentów w wieku powyżej 75lat.

### Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (np. leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych) należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od 25 mg losartanu raz na dobę (patrz punkt 4.4).

### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej produktu leczniczego Alortia (patrz punkt 4.4).

Ponieważ zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem zaburzenia czynności nerek, zaleca się zwykłe dawkowanie. Amlodypiny nie można usunąć podczas dializy.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz poddawanych hemodializoterapii nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej losartanu.

### Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Alortia jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć stosowanie mniejszej dawki losartanu. Brak doświadczeń terapeutycznych w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dotychczas nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby; należy więc zachować ostrożność określając dawkę u tych pacjentów oraz rozpocząć leczenie od najmniejszej zalecanej dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Alortia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alortia u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Alortia można przyjmować niezależnie od posiłków. Zaleca się popijanie tabletek wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie niedociśnienie.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału mięśnia sercowego.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Alortia z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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

#### Nadwrażliwość

##### *Obrzęk naczynioruchowy*

Należy uważnie monitorować pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka, patrz punkt 4.8).

#### Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno - elektrolitowej

U pacjentów z zaburzeniami wodno - elektrolitowymi, w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, diety z małą zawartością soli, biegunki lub wymiotów, może wystąpić objawowe niedociśnienie, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki. Zaburzenia te należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Alortia lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia elektrolitowe

Zaburzenia elektrolitowe występują często u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z cukrzycą lub bez cukrzycy, i należy je wyrównać. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz nefropatią, hiperkaliemia występowała częściej w grupie leczonej losartanem w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (patrz punkt 4.8). Dlatego należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i klirens kreatyniny, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca i klirens kreatyniny wynoszącym 30-50 ml/min.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania losartanu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, zamiennikami soli zawierającymi potas lub innymi lekami, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy (np. produkty lecznicze zawierające trimetoprym) (patrz punkt 4.5).

#### Przeszczepienie nerki

Brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Alortia u pacjentów po

niedawno przebytych przeszczepieniu nerki.

#### Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, których mechanizm działania polega na hamowaniu układu renina-angiotensyna. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alortia w tej grupie pacjentów.

#### Choroba wieńcowa i choroba naczyń mózgowych

Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyniowo-mózgową może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru.

#### Pacjenci z niewydolnością serca

U pacjentów z niewydolnością serca, z zaburzeniami czynności nerek lub bez zaburzeń, istnieje - tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna - ryzyko ciężkiego niedociśnienia i (często ostrej) niewydolności nerek. Brak wystarczających doświadczeń terapeutycznych w stosowaniu losartanu u pacjentów z niewydolnością serca i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień IV wg NYHA), jak również u pacjentów z niewydolnością serca i objawowymi, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania losartanu w tych grupach pacjentów. Podczas skojarzonego stosowania losartanu i leków beta-adrenolitycznych należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.1).

Należy zachować ostrożność, stosując antagonistów wapnia, takich jak amlodypina zawarta w produkcie leczniczym Alortia, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu. W trakcie długoterminowych, kontrolowanych placebo badań z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg NYHA), w grupie otrzymującej amlodypinę występowało więcej przypadków obrzęku płuc niż w grupie przyjmującej placebo (patrz punkt 5.1).

#### Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Nie wolno stosować produktu leczniczego Alortia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu i wartości AUC są większe. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Stosowanie amlodypiny należy zatem rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki, zachowując ostrożność zarówno na początku leczenia, jak i podczas zwiększania dawki.

Na podstawie danych farmakokinetycznych wskazujących na znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy rozważyć stosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też nie wolno podawać losartanu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W następstwie zahamowania układu renina-angiotensyna, obserwowano zaburzenia czynności nerek z niewydolnością nerek włącznie (szczególnie u pacjentów, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak pacjenci z ciężką niewydolnością serca lub uprzednio występującymi zaburzeniami czynności nerek). Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Zmiany te mogą ustępować po zakończeniu leczenia.

Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie zależą od stopnia niewydolności nerek. Amlodypiny nie można usunąć podczas dializy.

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Jeśli podawanie AIIRA nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leki przeciwnadciśnieniowe na leczenie o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli zachodzi taka konieczność, zastosować terapię zastępczą (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Podobnie jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan oraz inni antagoniści angiotensyny są widocznie mniej skuteczni w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin- Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

#### *Dzieci i młodzież*

Z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, nie zaleca się stosowania amlodypiny/losartanu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Produkt leczniczy Alortia zawiera laktozę i sól.

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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

#### Interakcje charakterystyczne dla produktu złożonego

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji pomiędzy produktem leczniczym Alortia a innymi lekami.

### Interakcje związane z losartanem

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie losartanu. Jednoczesne podawanie innych substancji mogących powodować niedociśnienie jako działanie niepożądane (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, baklofen i amifostyna) może zwiększać ryzyko niedociśnienia.

Losartan jest głównie metabolizowany przez izoenzym CYP2C9 cytochromu P450 do czynnego metabolitu karboksy-kwasu. W badaniach klinicznych stwierdzono, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) zmniejszał stężenie czynnego metabolitu o około 50%. Stwierdzono, że jednoczesne leczenie losartanem i ryfampicyną (induktor enzymów metabolizujących) powoduje 40% zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu w osoczu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Nie odnotowano różnicy stężenia podczas jednoczesnego stosowania fluwastatyny (słaby inhibitor CYP2C9).

Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących powstawanie angiotensyny II lub jej działanie, jednoczesne stosowanie innych leków powodujących gromadzenie potasu (np. leków moczopędnych oszczędzających potas: amiloridu, triamterenu, spironolaktonu) lub mogących zwiększyć stężenie potasu (np. heparyny, produktów zawierających trimetoprym), suplementów potasu albo zamienników soli zawierających potas może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jednoczesne stosowanie tych leków nie jest wskazane.

Obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia w surowicy i toksyczności litu podczas jednoczesnego podawania litu i inhibitorów ACE. Bardzo rzadkie przypadki dotyczyły również antagonistów receptora angiotensyny II. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania preparatów litu i losartanu. Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia litu w surowicy w trakcie jednoczesnego stosowania.

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ - selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych i nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych oraz NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z istniejącym zaburzeniem czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas takiego leczenia skojarzonego, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta i kontrolować czynność nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i regularnie w późniejszym okresie.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Sok grejpfrutowy zawiera składniki, które hamują enzymy CYP450 i mogą zmniejszać stężenie aktywnego metabolitu losartanu oraz jego działanie terapeutyczne. Należy unikać picia soku z grejpfruta podczas przyjmowania tabletek zawierających losartan.

### Interakcje związane z amlodypiną

#### *Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę*

Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie narażenia na amlodypinę skutkujące zwiększonym ryzykiem zmniejszenia ciśnienia

tętniczego. Znaczenie kliniczne zmian w farmakokinetyce może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego konieczna może być odpowiednia kontrola kliniczna oraz dostosowanie dawki.

**Induktory CYP3A4:** Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Nie należy stosować amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym, ponieważ u niektórych pacjentów może wystąpić zwiększenie biodostępności, skutkujące nasileniem działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

**Dantrolen (we wlewie):** U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano migotanie komór zakończone zgonem i zapaść krążeniową, w powiązaniu z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

#### *Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze*

Działanie amlodypiny obniżające ciśnienie tętnicze sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie tętnicze innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

**Takrolimus:** W przypadku jednoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko podwyższonego stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga kontrolowania stężenia takrolimusu we krwi i, w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

**Inhibitory mechanistycznego celu rapamycyny (mTOR):** inhibitory mTOR takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów mTOR, amlodypina może zwiększać ekspozycję na te inhibitory.

**Klarytromycyna:** Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. Istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia u pacjentów otrzymujących klarytromycynę i amlodypinę. Jeśli amlodypina jest podawana jednocześnie z klarytromycyną, zalecana jest ścisła obserwacja pacjenta.

**Cyklosporyna:** Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepie nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie stężenia cyklosporyny (przedział 0% - 40%). U pacjentów po przeszczepie nerki, stosujących amlodypinę, należy kontrolować stężenie cyklosporyny, a w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

**Symwastatyna:** Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg prowadziło do zwiększenia narażenia na symwastatynę o 77% w porównaniu do symwastatyny stosowanej w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji w tej grupie pacjentów.

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

## Ciąża

### *Losartan*

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z zastosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może występować również dla tej grupy leków. O ile kontynuacja leczenia AIIRA nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży.

W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić, i jeśli to konieczne, zastosować leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na rozwój płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku, gdy narażenie na AIIRAs miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czaszki i czynności nerek płodu.

Dzieci, których matki przyjmowały AIIRAs, należy ściśle obserwować w związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### *Amlodypina*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny podczas ciąży u ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję podczas podawania dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Stosowanie podczas ciąży jest zalecane jedynie w przypadku, kiedy nie ma bezpieczniejszego leku alternatywnego oraz jeśli sama choroba stwarza większe ryzyko dla matki i płodu.

## Karmienie piersią

### *Losartan*

Brak jest danych dotyczących stosowania losartanu podczas karmienia piersią.

### *Amlodypina*

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany.

Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alortia u kobiet karmiących piersią i należy zastosować inny lek, o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania, w szczególności w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

## Płodność

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu przeprowadzonym na szczurach zaobserwowano działania niepożądane związane z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

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

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy jednak brać pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy lub senności u pacjentów leczonych lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie na początku leczenia oraz podczas zwiększania dawki. Szczególną ostrożność należy zachować na początku leczenia.

Amlodypina ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjentów przyjmujących amlodypinę wystąpią zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność reagowania może być zaburzona.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

##### *Losartan*

Podczas badań klinicznych najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym były zawroty głowy.

##### *Amlodypina*

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem należą: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane podczas stosowania amlodypiny lub losartanu podawanych oddzielnie, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według następującej częstości występowania:

- Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )
- Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )
- Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA     | Działania niepożądane                   | Częstość       |                   |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|-------------------|
|                                            |                                         | Amlodypina     | Losartan          |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>  | Zakażenia dróg moczowych                | -              | częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  | Leukopenia                              | bardzo rzadko  | -                 |
|                                            | Małopłytkowość                          | bardzo rzadko  | częstość nieznana |
|                                            | Niedokrwistość                          | -              | częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>  | Reakcje anafilaktyczne                  | -              | rzadko            |
|                                            | Obrzęk naczynioruchowy*                 | bardzo rzadko  | rzadko            |
|                                            | Zapalenie naczyń krwionośnych**         | -              | rzadko            |
|                                            | Reakcje nadwrażliwości                  | bardzo rzadko  | rzadko            |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> | Hiperglikemia                           | bardzo rzadko  | -                 |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>               | Bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk) | niezbyt często | -                 |

|                                    |                                                                                           |                |                   |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|
|                                    | Depresja                                                                                  | niezbyt często | częstość nieznana |
|                                    | Stany splątania                                                                           | rzadko         | -                 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b> | Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego                                                     | często         | często            |
|                                    | Senność                                                                                   | często         | niezbyt często    |
|                                    | Ból głowy                                                                                 | często         | niezbyt często    |
|                                    | Zaburzenia snu                                                                            | -              | niezbyt często    |
|                                    | Parestezja                                                                                | niezbyt często | -                 |
|                                    | Niedoczulica                                                                              | niezbyt często | -                 |
|                                    | Drżenie                                                                                   | niezbyt często | -                 |
|                                    | Zaburzenia smaku                                                                          | niezbyt często | częstość nieznana |
|                                    | Omdlenie                                                                                  | niezbyt często | -                 |
|                                    | Hipertonía, neuropatia obwodowa                                                           | bardzo rzadko  | -                 |
|                                    | Migrena                                                                                   | -              | częstość nieznana |
|                                    | Zespół pozapiramidowy                                                                     | nieznana       | -                 |
| <b>Zaburzenia oka</b>              | Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)                                             | często         | -                 |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>  | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego                                                    | -              | często            |
|                                    | Szum uszny                                                                                | niezbyt często | częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia serca</b>            | Kołatanie serca                                                                           | często         | niezbyt często    |
|                                    | Dławica piersiowa                                                                         | -              | niezbyt często    |
|                                    | Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków) | niezbyt często | -                 |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>       | Zawał mięśnia sercowego                                                                   | bardzo rzadko  | -                 |
|                                    | Nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy                                             | często         | -                 |
|                                    | Niedociśnienie (ortostatyczne) (w tym objawy                                              | -              | niezbyt często    |

|                                                                       |                                                                                 |                |                   |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|
|                                                                       | ortostatyczne zależne od dawki) <sup>ll</sup>                                   |                |                   |
|                                                                       | Niedociśnienie tętnicze                                                         | niezbyt często | -                 |
|                                                                       | Zapalenie naczyń krwionośnych                                                   | bardzo rzadko  | -                 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | Duszność                                                                        | często         | -                 |
|                                                                       | Zapalenie błony śluzowej nosa                                                   | niezbyt często | -                 |
|                                                                       | Kaszel                                                                          | niezbyt często | częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | Ból brzucha                                                                     | często         | niezbyt często    |
|                                                                       |                                                                                 |                |                   |
|                                                                       | Nudności, niestrawność, zmiana częstości wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie) | często         | -                 |
|                                                                       | Wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej                                     | niezbyt często | -                 |
|                                                                       | Zaparcie                                                                        | -              | niezbyt często    |
|                                                                       | Zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł                               | bardzo rzadko  | -                 |
|                                                                       | Biegunka                                                                        | -              | częstość nieznana |
|                                                                       |                                                                                 |                |                   |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           | Zapalenie wątroby                                                               | bardzo rzadko  | rzadko            |
|                                                                       | Zapalenie trzustki                                                              | bardzo rzadko  | częstość nieznana |
|                                                                       | Zaburzenia czynności wątroby                                                    | -              | częstość nieznana |
|                                                                       | Żółtaczka                                                                       | bardzo rzadko  | -                 |
|                                                                       | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych <sup>***</sup>                       | bardzo rzadko  | -                 |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           | Wysypka                                                                         | niezbyt często | niezbyt często    |
|                                                                       | Łysienie, plamica, przebarwienia skóry, wzmożona potliwość, wykwit skórny       | niezbyt często | -                 |
|                                                                       | Świąd                                                                           | niezbyt często | częstość nieznana |
|                                                                       | Pokrzywka                                                                       | niezbyt często | częstość nieznana |
|                                                                       | Nadwrażliwość na światło                                                        | bardzo rzadko  | częstość nieznana |
|                                                                       |                                                                                 |                |                   |

|                                                          |                                                                                                |                |                   |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|
|                                                          | Rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego | bardzo rzadko  | -                 |
|                                                          | Toksyczne martwice oddzielenie się naskórka                                                    | nieznana       | -                 |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> | Obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni                                                           | często         | -                 |
|                                                          | Bóle mięśni                                                                                    | niezbyt często | częstość nieznana |
|                                                          | Bóle stawów                                                                                    | niezbyt często | częstość nieznana |
|                                                          | Rabdomioliza                                                                                   | -              | częstość nieznana |
|                                                          | Ból pleców                                                                                     | niezbyt często | częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 | Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu                     | niezbyt często | -                 |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            | Zaburzenia erekcji/impotencja                                                                  | niezbyt często | częstość nieznana |
|                                                          | Ginekomastia                                                                                   | niezbyt często | -                 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       | Zmęczenie                                                                                      | często         | niezbyt często    |
|                                                          | Obrzęk                                                                                         | bardzo często  | niezbyt często    |
|                                                          | Astenia                                                                                        | często         | niezbyt często    |
|                                                          | Złe samopoczucie                                                                               | niezbyt często | częstość nieznana |
|                                                          | Ból                                                                                            | niezbyt często | -                 |
|                                                          | Ból w klatce piersiowej                                                                        | niezbyt często | -                 |
|                                                          | Objawy grypopodobne                                                                            | -              | częstość nieznana |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             | Hiperkaliemia                                                                                  | -              | często            |
|                                                          | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) <sup>§</sup>                         | -              | rzadko            |
|                                                          | Hiponatremia                                                                                   | -              | częstość nieznana |
|                                                          | Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała                                                        | niezbyt często | -                 |

\*W tym obrzęk krtani, głośni, twarzy, warg, gardła i(lub) języka (powodujący niedrożność dróg oddechowych); u niektórych spośród tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy wystąpił w przeszłości, w związku z podaniem innych leków, w tym inhibitorów ACE.

\*\*W tym plamica Schoenleina-Henocha.

‖W szczególności u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, np. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych.

§ Zwykle ustępuje po zaprzestaniu leczenia.

\*\*\* W większości przypadków odpowiadające cholestazie.

#### Losartan

Częstość występowania działań niepożądanych określono na podstawie badań klinicznych kontrolowanych placebo oraz doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.

| Działanie niepożądane                     | Częstość występowania działań niepożądanych ze względu na wskazanie |                               |                                                | Inne                                               |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                           | Pacjenci z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca            | Przewlekła niewydolność serca | Nadciśnienie i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek | Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu do obrotu |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> |                                                                     |                               |                                                |                                                    |
| Niedokrwistość                            |                                                                     | często                        |                                                | częstość nieznana                                  |
| Małopłytkowość                            |                                                                     |                               |                                                | częstość nieznana                                  |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> |                                                                     |                               |                                                |                                                    |

|                                                                                                            |        |                |        |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|--------|-------------------|
| Reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczyń i ruchowy* i zapalenie naczyń krwionośnych** |        |                |        | rzadko            |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                                                                               |        |                |        |                   |
| Depresja                                                                                                   |        |                |        | częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                                                         |        |                |        |                   |
| Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego                                                                      | często | często         | często |                   |
| Ból głowy                                                                                                  |        | niezbyt często |        |                   |
| Parestezja                                                                                                 |        | rzadko         |        |                   |
| Migrena                                                                                                    |        |                |        | częstość nieznana |
| Zaburzenia smaku                                                                                           |        |                |        | częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                                                          |        |                |        |                   |
| Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego                                                                     | często |                |        |                   |
| Szum uszny                                                                                                 |        |                |        | częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                                                                    |        |                |        |                   |
| Omdlenie                                                                                                   |        | rzadko         |        |                   |
| Migotanie przedsionków                                                                                     |        | rzadko         |        |                   |
| Incident naczyniowo-mózgowy                                                                                |        | rzadko         |        |                   |
| <b>Zaburzenia naczyń</b>                                                                                   |        |                |        |                   |
| Niedociśnienie (ortostatyczne) (w tym objawy ortostatyczne zależne od dawki) <sup>  </sup>                 |        | często         | często |                   |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>                                      |        |                |        |                   |
| Duszność                                                                                                   |        | niezbyt często |        |                   |
| Kaszel                                                                                                     |        | niezbyt często |        | częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                                                          |        |                |        |                   |
| Biegunka                                                                                                   |        | niezbyt często |        | częstość nieznana |
| Nudności                                                                                                   |        | niezbyt często |        |                   |
| Wymioty                                                                                                    |        | niezbyt często |        |                   |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                                                                |        |                |        |                   |

|                                                                       |        |                             |                     |                   |
|-----------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------|---------------------|-------------------|
| Zapalenie trzustki                                                    |        |                             |                     | częstość nieznana |
| Zapalenie wątroby                                                     |        |                             |                     | rzadko            |
| Zaburzenia czynności wątroby                                          |        |                             |                     | częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |        |                             |                     |                   |
| Pokrzywka                                                             |        | niezbyt często              |                     | częstość nieznana |
| Świąd                                                                 |        | niezbyt często              |                     | częstość nieznana |
| Wysypka                                                               |        | niezbyt często              |                     | częstość nieznana |
| Nadwrażliwość na światło                                              |        |                             |                     | częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              |        |                             |                     |                   |
| Ból mięśni                                                            |        |                             |                     | częstość nieznana |
| Ból stawów                                                            |        |                             |                     | częstość nieznana |
| Rabdomioliza                                                          |        |                             |                     | częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                              |        |                             |                     |                   |
| Zaburzenia czynności nerek                                            |        | często                      |                     |                   |
| Niewydolność nerek                                                    |        | często                      |                     |                   |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>                         |        |                             |                     |                   |
| Zaburzenia erekcji/impotencja                                         |        |                             |                     | częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    |        |                             |                     |                   |
| Astenia                                                               | często | niezbyt często              | często              |                   |
| Zmęczenie                                                             | często | niezbyt często              | często              |                   |
| Złe samopoczucie                                                      |        |                             |                     | częstość nieznana |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                                          |        |                             |                     |                   |
| Hiperkaliemia                                                         |        | niezbyt często <sup>†</sup> | często <sup>‡</sup> |                   |
| Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, kreatyniny i potasu w surowicy |        | często                      |                     |                   |
| Hiponatremia                                                          |        |                             |                     | częstość nieznana |
| Hipoglikemia                                                          |        |                             | często              |                   |

\*W tym obrzęk krtani, głośni, twarzy, warg, gardła i (lub) języka (powodujący niedrożność dróg oddechowych); u niektórych spośród tych pacjentów obrzęk naczyńniruchowy wystąpił w przeszłości, w związku z podaniem innych leków, w tym inhibitorów ACE.

\*\*W tym plamica Schoenleina-Henocha.

‖W szczególności u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, np. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych.

<sup>†</sup> Często u pacjentów, którzy otrzymywali losartan w dawce 150 mg zamiast 50 mg.

<sup>‡</sup> W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz nefropatią, hiperkaliemia >5,5 mmol/l, wystąpiła u 9,9% pacjentów leczonych losartanem i u 3,4% pacjentów otrzymujących placebo.

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

W następstwie zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów z grupy ryzyka obserwowano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek. Zaburzenia czynności nerek mogą być odwracalne po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222

Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy zatrucia

Dostępne dane wskazują, że znaczne przedawkowanie amlodypiny może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych oraz tachykardię odruchową. Zgłaszano występowanie znacznego oraz prawdopodobnie długotrwałego niedociśnienia układowego, w tym wstrząsu zakończonych zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Dane dotyczące przedawkowania losartanu u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobne objawy przedawkowania to: niedociśnienie i tachykardia. Z powodu pobudzenia układu przywspółczulnego (nerwu błędnego) może również wystąpić bradykardia.

### Leczenie zatrucia

Płukanie żołądka może okazać się skuteczne w niektórych przypadkach. Po przyjęciu doustnym, wskazane jest podanie wystarczającej dawki węgla aktywowanego. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla do 2 godzin od podania 10 mg amlodypiny powodowało zmniejszenie szybkości wchłaniania amlodypiny.

Istotne klinicznie niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem produktu leczniczego Alortia wymaga aktywnego wsparcia układu krążenia, w tym częstej kontroli czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości wewnątrznaczyniowej i ilości wydalanego moczu. Środek zwężający naczynia krwionośne może być pomocny w przywróceniu napięcia ścian naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, pod warunkiem że nie ma przeciwwskazań do jego użycia. Dożylne podanie glukonianu wapnia może pomóc odwrócić efekt blokady kanałów wapniowych.

Usunięcie losartanu i amlodypiny poprzez hemodializę jest niemożliwe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i antagonistów wapnia;  
kod ATC: C09DB06.

#### Losartan

Losartan jest doustnym syntetycznym antagonistą receptora angiotensyny II (typ AT<sub>1</sub>). Angiotensyna II, charakteryzująca się silnymi właściwościami obkurczającymi naczynia krwionośne, jest podstawowym czynnym hormonem w układzie renina-angiotensyna i pełni istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia. Angiotensyna II wiąże się z receptorem AT<sub>1</sub> występującym w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje wiele istotnych biologicznie działań, między innymi skurcz naczyń krwionośnych oraz wydzielanie aldosteronu. Angiotensyna II stymuluje również proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan aktywnie blokuje receptor AT<sub>1</sub>. Zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* losartan oraz jego czynny farmakologicznie metabolit kwasu karboksylowego E-3174 blokują wszystkie biologicznie znaczące działania angiotensyny II, bez względu na źródło czy drogę syntezy.

Losartan nie wywołuje działania agonistycznego ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych istotnych dla procesu regulacji układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje konwertazy angiotensyny (ACE) - kininazy II, enzymu powodującego rozpad bradykininy. W rezultacie nie następuje nasilenie działań niepożądanych zależnych od bradykininy.

Podczas leczenia losartanem usunięcie negatywnego wpływu angiotensyny II na uwalnianie reniny powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza (ang. PRA). Zwiększenie PRA skutkuje zwiększeniem stężenia angiotensyny II w osoczu. Pomimo zwiększenia tych wartości, przeciwnadciśnieniowe działanie oraz zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu utrzymują się, wskazując na skuteczną blokadę receptora angiotensyny II. Po zakończeniu terapii losartanem, wartości PRA i stężenie angiotensyny II w ciągu trzech dni zmniejszają się do wartości początkowych.

Zarówno losartan, jak i jego główny czynny metabolit wykazują dużo większe powinowactwo do receptora AT<sub>1</sub> niż AT<sub>2</sub>. Czynny metabolit wykazuje aktywność od 10 do 40 razy większą od losartanu w odniesieniu do takiej samej masy obu substancji.

#### *Badania dotyczące nadciśnienia*

W kontrolowanych badaniach klinicznych podawanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem pierwotnym powodowało znaczące statystycznie obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Pomiar ciśnienia tętniczego wykonywane 24 godziny po podaniu losartanu porównywane z pomiarami wykonanymi po 5-6 godzinach od przyjęcia wykazały utrzymywanie się obniżonego ciśnienia tętniczego przez 24 godziny z zachowaniem naturalnego rytmu dobowego. Obniżenie ciśnienia tętniczego tuż przed przyjęciem kolejnej dawki stanowiło 70- 80% zmniejszenia ciśnienia obserwowanego po 5-6 godzinach po przyjęciu losartanu.

Przerwanie leczenia losartanem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie wywoływało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego (brak efektu z odbicia). Pomimo znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego podawanie losartanu nie miało klinicznie istotnego wpływu na częstość akcji serca.

Losartan jest jednakowo skuteczny zarówno u mężczyzn jak i u kobiet oraz u pacjentów młodszych (w wieku poniżej 65 lat) i w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym.

#### Badanie LIFE

Badanie LIFE (ang. Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było randomizowanym badaniem, przeprowadzonym z użyciem potrójnie ślepej próby i aktywnej kontroli wśród 9193 pacjentów z nadciśnieniem w wieku od 55 do 80 lat z przerostem lewej komory serca, potwierdzonym badaniem EKG. Pacjenci byli randomizowani do grupy otrzymującej losartan 50 mg jeden raz na dobę lub 50 mg atenololu raz na dobę. Jeżeli nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia tętniczego (<140/90 mmHg), w pierwszej kolejności dodawano hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg, a następnie, jeżeli zachodziła taka konieczność,

zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg jeden raz na dobę. O ile było to niezbędne w celu uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego, dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II lub leków blokujących receptory beta-adrenergiczne.

Średni czas obserwacji wynosił 4,8 roku.

Złożony, pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował zachorowalność i śmiertelność mierzoną obniżeniem całkowitej liczby zgonów z powodów sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów mięśnia sercowego. Ciśnienie krwi zmniejszyło się znacząco do wartości zbliżonych w obu grupach. Stosowanie losartanu doprowadziło do 13-procentowego zmniejszenia ryzyka ( $p=0,021$ , 95%, przedział ufności 0,77-0,98) wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w porównaniu ze stosowaniem atenololu. Wynikało to głównie ze zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenololem ( $p=0,001$ , 95%, przedział ufności 0,63-0,89). Częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawałów serca nie różniły się istotnie pomiędzy grupami.

#### *Rasa*

W badaniach LIFE stwierdzono, że pacjenci rasy czarnej leczeni losartanem są bardziej narażeni na osiągnięcie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, tj. na wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego (np. zawału serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych), a szczególnie na wystąpienie udaru mózgu, niż pacjenci rasy czarnej leczeni atenololem. Dlatego też wyniki badania LIFE, dotyczące zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie leczenia losartanem, w porównaniu do leczenia atenololem nie dotyczą pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>TM</sup> Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

#### Amlodypina

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (antagonista wolnych kanałów wapniowych lub antagonista jonów wapniowych) i hamuje

przez błonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim efekcie rozluźnienia mięśni gładkich naczyń. Precyzyjny mechanizm łagodzenia dławicy piersiowej przez amlodypinę nie jest w pełni poznany, ale amlodypina zmniejsza całkowite obciążenie niedokrwieniem poprzez następujące dwa mechanizmy:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, zmniejszając całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi być pokonywany przez serce. Ponieważ utrzymuje się stała częstość pracy serca, to zmniejszenie siły skurczu serca prowadzi do mniejszego zużycia energii przez mięsień sercowy oraz mniejszego zapotrzebowania na tlen.
2. Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje także rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych oraz tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Konsekwencją rozszerzenia naczyń jest poprawa dopływu tlenu do mięśnia serca u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetala, inaczej: dławica naczynioskurczowa).

U pacjentów z nadciśnieniem dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia krwi, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, w okresie 24 godzin. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową podawanie amlodypiny raz na dobę zwiększa całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia bólu wieńcowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza też częstość występowania dolegliwości wieńcowych oraz zmniejsza liczbę stosowanych tabletek nitrogliceryny.

Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakiekolwiek niekorzystne efekty metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypinę można stosować u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

#### *Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową*

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą wieńcową oceniano w niezależnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 1997 pacjentów (ang. Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis - CAMELOT). Przez 2 lata wśród uczestników badania 663 osoby otrzymywały amlodypinę w dawce 5-10 mg, 673 osoby otrzymywały enalapryl w dawce 10-20 mg, a 655 osób otrzymywało placebo, poza standardowym leczeniem obejmującym statyny, leki beta-adrenolityczne, leki moczopędne i aspirynę. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 1. Wyniki wskazują, że stosowanie amlodypiny związane było z rzadszymi hospitalizacjami z powodu dławicy piersiowej i rzadszym wykonywaniem zabiegów rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą wieńcową.

| Tabela 1. Częstość występowania istotnych efektów klinicznych w badaniu CAMELOT |                                                                                                                 |               |            |                                    |              |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|------------------------------------|--------------|
|                                                                                 | <u>Wskaźnik występowania zdarzeń</u><br><u>sercowo-</u><br><u>naczyniowych, liczba przypadków</u><br><u>(%)</u> |               |            | <u>Amlodypina vs placebo</u>       |              |
| Rezultaty                                                                       | Amlodypina                                                                                                      | Placebo       | Enalapryl  | Współczynnik<br>ryzyka<br>(95% CI) | Wartość<br>P |
| <u>Pierwszorzędowy</u><br><u>punkt końcowy</u>                                  |                                                                                                                 |               |            |                                    |              |
| Niepożądane zdarzenia<br>sercowo-<br>naczyniowe                                 | 110 (16,6)                                                                                                      | 151<br>(23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88)                   | 0,003        |

| Poszczególne elementy                                                                                                                    |           |            |           |                  |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|-----------|------------------|-------|
| Rewaskularyzacja wieńcowa                                                                                                                | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54-0,98) | 0,03  |
| Hospitalizacja z powodu dławicy                                                                                                          | 51 (7,7)  | 84 (12,8)  | 86 (12,8) | 0,58 (0,41-0,82) | 0,002 |
| Zawał mięśnia sercowego (MI) niezakończony zgonem                                                                                        | 14 (2,1)  | 19 (2,9)   | 11 (1,6)  | 0,73 (0,37-1,46) | 0,37  |
| Udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny (TIA)                                                                                     | 6 (0,9)   | 12 (1,8)   | 8 (1,2)   | 0,50 (0,19-1,32) | 0,15  |
| Zgon z powodów sercowo-naczyniowych                                                                                                      | 5 (0,8)   | 2 (0,3)    | 5 (0,7)   | 2,46 (0,48-12,7) | 0,27  |
| Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca (CHF)                                                                            | 3 (0,5)   | 5 (0,8)    | 4 (0,6)   | 0,59 (0,14-2,47) | 0,46  |
| Zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją                                                                                           | 0         | 4 (0,6)    | 1 (0,1)   | NA               | 0,04  |
| Świeżo rozpoznana choroba naczyń obwodowych                                                                                              | 5 (0,8)   | 2 (0,3)    | 8 (1,2)   | 2,6 (0,50-13,4)  | 0,24  |
| Skróty: CHF - zastoinowa niewydolność serca, CI - przedział ufności; MI - zawał mięśnia sercowego; TIA - przemijający atak niedokrwieny. |           |            |           |                  |       |

#### *Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem*

Randomizowane, kontrolowane metodą podwójnie ślepej próby badanie dotyczące zachorowalności i śmiertelności - ALLHAT (ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack), przeprowadzono w celu porównania nowych metod leczenia: amlodypiną 2,5-10 mg/dobę (antagonista kanału wapniowego) lub lizynoprylem 10-40 mg/dobę (inhibitor ACE) jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym chlortalidonem, 12,5-25 mg/dobę, w łagodnym lub umiarkowanie nasilonym nadciśnieniu tętniczym.

Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 55 lat i starszych, których obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: uprzedni zawał serca lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub wywiad dotyczący innego epizodu związanego z miażdżycą naczyń (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2. (36,1%), stężenie HDL-C <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory stwierdzony elektro- lub echokardiograficznie (20,9%), palenie papierosów (21,9%).

Pierwszorzędnym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów serca niezakończonych zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w pierwszorzędnym punkcie końcowym pomiędzy leczeniem z zastosowaniem amlodypiny, a leczeniem z zastosowaniem chlortalidonu: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), p=0,65. W obrębie drugorzędnego punktu końcowego częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie wyższa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę w porównaniu do chlortalidonu (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności ogólnej (bez względu na przyczynę) pomiędzy leczeniem z zastosowaniem amlodypiny a leczeniem z zastosowaniem chlortalidonu. RR 0,96 95%, CI [0,89-1,02], p=0,20.

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

Badania hemodynamiki oraz kontrolowane badania kliniczne dotyczące wysiłku u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie powoduje pogorszenia stanu klinicznego określonego poprzez tolerancję wysiłku, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz objawy kliniczne.

Kontrolowane placebo badanie PRAISE, opracowane w celu oceny pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA, leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami ACE wykazało, że amlodypina nie prowadziła do zwiększenia ryzyka zgonu czy łącznej umieralności i zachorowalności na niewydolność serca.

Kontynuacyjne, długoterminowe, kontrolowane placebo badanie PRAISE-2 dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA bez objawów klinicznych oraz bez obiektywnych danych sugerujących istnienie choroby niedokrwiennej, stosujących stałe dawki inhibitorów ACE, napaśtnicy i leków moczopędnych, wykazało, że amlodypina nie miała wpływu na umieralność całkowitą lub z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększonym ryzykiem obrzęku płuc.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

#### *Losartan*

Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i podlega efektowi pierwszego przejścia, z utworzeniem czynnego metabolitu, kwasu karboksylowego i innych nieczynnych metabolitów. Ogólnoustrojowa dostępność biologiczna losartanu w tabletkach wynosi ok. 33%. Średnie maksymalne stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu osiągane są odpowiednio po 1 oraz 3-4 godzinach.

#### *Amlodypina*

Po podaniu doustnym w dawkach terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi w ciągu 6-12 godzin od podania dawki. Bezwzględna biodostępność jest szacowana na 64 do 80%. Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

### Dystrybucja

#### *Losartan*

Zarówno losartan, jak i jego czynny metabolit, są w  $\geq 99\%$  związane z białkami osocza, głównie z albuminami. Objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 litry.

#### *Amlodypina*

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że około 97,5% amlodypiny ulega związaniu z białkami osocza.

### Metabolizm

#### *Losartan*

Ok. 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie jest przekształcane w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu znakowanego węglem  $^{14}\text{C}$  aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana przede wszystkim z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około 1% badanych stwierdzono jedynie znikome przekształcenie losartanu w jego czynny metabolit.

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieczynne.

#### *Amlodypina*

Amlodypina jest w dużym stopniu metabolizowana do nieczynnych metabolitów.

### Eliminacja

#### *Losartan*

Klirens osoczowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio ok. 600 ml/min oraz 50 ml/min. Klirens nerkowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio 74 ml/min oraz 26 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu około 4% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej, a około 6% dawki jest wydalane z moczem w postaci czynnego metabolitu.

Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa do dawki doustnej losartanu potasu, wynoszącej do 200 mg.

Po podaniu doustnym stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejszają się w sposób wielowykładniczy, a ich okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 2 i 6-9 godzin. Podczas podawania raz na dobę dawki 100 mg nie stwierdza się istotnej kumulacji w osoczu ani losartanu, ani jego czynnego metabolitu.

Losartan i jego metabolity są wydalane z żółcią jak również z moczem. Po doustnym/dożylnym podaniu losartanu znakowanego węglem  $^{14}\text{C}$  ok. 35% / 43% radioaktywności jest wykrywane w moczu, a 58% / 50% w kale.

### *Amlodypina*

Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi około 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Około 10% związku wyjściowego i 60% metabolitów jest wydalanych w moczu.

#### Zaburzenia czynności nerek

##### *Losartan*

Stężenia losartanu w osoczu nie zmieniają się u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym ponad 10 ml/minutę. W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek AUC dla losartanu jest dwukrotnie wyższe u pacjentów hemodializowanych.

Stężenia czynnego metabolitu losartanu w osoczu nie zmieniają się u pacjentów z niewydolnością nerek lub u pacjentów hemodializowanych.

Losartan oraz jego czynny metabolit nie podlegają hemodializie.

##### *Amlodypina*

Amlodypina jest w dużym stopniu metabolizowana do nieczynnych metabolitów. 10% związku wyjściowego jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypiny nie można usunąć przy pomocy dializy.

#### Zaburzenia czynności wątroby

##### *Losartan*

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną poalkoholową marskością wątroby stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu krwi po podaniu doustnym było odpowiednio 5 i 1,7 razy wyższe niż u młodych ochotników płci męskiej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### *Amlodypina*

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie AUC o około 40-60%.

#### Płeć

##### *Losartan*

U kobiet z nadciśnieniem tętniczym stężenie losartanu w osoczu krwi było do dwóch razy większe niż u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym, podczas gdy stężenie czynnego metabolitu w osoczu krwi nie różniło się u kobiet i mężczyzn.

## Osoby w podeszłym wieku

### Losartan

U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem stężenie losartanu i jego aktywnego metabolitu w osoczu krwi nie różni się w istotny sposób od stężenia stwierdzanego u młodych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

### Amlodypina

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u osób starszych i młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, z towarzyszącym wzrostem AUC oraz okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca było zgodne z oczekiwaniami dla grupy wiekowej objętej badaniem (patrz punkt 4.4).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Amlodypina

#### *Toksyczny wpływ na płodność*

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50 razy większych niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

#### *Zaburzenia płodności*

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawce do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, ośmiokrotnie\* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parzeniem). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezyłanu w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia oraz liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

#### *Rakotwórczość, mutageneza*

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie\* większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem na poziomie genów ani chromosomów.

\*W przeliczeniu na masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

### Losartan

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych ogólnych badań farmakologicznych, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych stwierdzono, że podawanie losartanu powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy oraz sporadyczne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) oraz zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Podobnie jak w przypadku innych substancji, które bezpośrednio wpływają na aktywność układu renina-angiotensyna, losartan wykazuje szkodliwe działanie na płód w późniejszym okresie rozwoju, będąc przyczyną jego obumierania lub wad

wrodzonych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Celuloza, proszek  
Skrobia żelowana  
Skrobia kukurydziana  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

#### Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3000  
Talk  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)\*  
Żelaza tlenek żółty (E 172)\*\*

\* tylko w tabletkach powlekanych o mocy 50 mg + 5 mg, 50 mg + 10 mg i 100 mg + 5 mg

\*\* tylko w tabletkach powlekanych o mocy 50 mg + 5 mg i 100 mg + 10 mg

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania: 10, 28, 30, 56, 60, 84 i 90 tabletek powlekanych

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 dotyczących usuwania.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Alortia, 50 mg + 5 mg , tabletki powlekane  
Pozwolenie nr 21710

Alortia, 50 mg + 10 mg, tabletki powlekane  
Pozwolenie nr 21711

Alortia, 100 mg + 5 mg, tabletki powlekane  
Pozwolenie nr 21712

Alortia, 100 mg + 10 mg, tabletki powlekane  
Pozwolenie nr 21713

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.02.2014 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.06.2020 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY  
TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO  
20-07-2024 r.**