

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adipine, 10 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, okrągłe tabletki o średnicy około 10,5 mm, z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa

Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetal)

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Dorośli:*

W leczeniu zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i choroby niedokrwiennej dawka początkowa wynosi zwykle 5 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej wynoszącej 10 mg na dobę w zależności od efektu klinicznego.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stosowano amlodypinę jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. U pacjentów z dławicą piersiową, amlodypina może być stosowana w monoterapii lub w połączeniu z innymi produktami leczniczymi przeciw dławicy piersiowej u pacjentów z dławicą oporną na azotany i (lub) odpowiednie dawki leków blokujących receptory beta.

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, leków blokujących receptory beta-adrenergiczne oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny nie wymaga modyfikowania dawki amlodypiny.

##### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Lek Adipine stosowany w takich samych dawkach jest jednakowo dobrze tolerowany przez chorych w wieku podeszłym i młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się normalny schemat dawkowania, jednak podczas zwiększania dawki należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Schemat dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie został ustalony, dlatego dostosowując dawkę amlodypiny należy zachować ostrożność, dawka początkowa powinna być możliwie najmniejsza spośród wszystkich dostępnych (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo należy ją zwiększać.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Zmiany stężenia amlodypiny w surowicy nie są skorelowane ze stopniem uszkodzenia nerek, dlatego zaleca się normalny schemat dawkowania. Amlodypina nie jest eliminowana z organizmu podczas dializy.

#### *Dzieci i młodzież*

##### *Dzieci i młodzież z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 17 lat*

Zalecana doustna dawka początkowa u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat wynosi 2,5 mg raz na dobę. Dawka może zostać zwiększona do 5 mg raz na dobę, jeśli po 4 tygodniach stosowania nie uzyskano pożądanego ciśnienia tętniczego. Dawki większe niż 5 mg na dobę nie były badane u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Amlodypina w dawce 2,5 mg nie jest obecnie dostępna.

##### *Dzieci poniżej 6 roku życia*

Brak dostępnych danych.

#### Sposób podania

Tabletki do podawania doustnego

### **4.3 Przeciwwskazania**

Amlodypina jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- nadwrażliwością na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężkim niedociśnieniem,
- wstrząsem (w tym wstrząsem kardiogennym),
- zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. stenoza aortalna dużego stopnia),
- hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebyciu ostrego zawału serca.

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

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

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

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, w którym stosowano amlodypinę u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (stopnia III i IV według klasyfikacji NYHA) zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo (patrz punkt 5.1). Leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych, w tym amlodypina, powinny być ostrożnie stosowane u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmierci.

#### *Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby*

Okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony, a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki, należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia jak również podczas zwiększania dawki amlodypiny. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy stopniowo zwiększać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę.

#### *Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku*

Zwiększenie dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.2 i 5.2).

#### *Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek*

U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zalecanych dawkach. Stopień niewydolności nerek nie wpływa na zmianę stężenia amlodypiny w osoczu. Amlodypina nie podlega dializie.

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

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

**Inhibitory CYP3A4:** Jednoczesne stosowanie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) mogło powodować znaczne zwiększenie wpływu amlodypiny na organizm. Znaczenie kliniczne niniejszej zmiany może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz odpowiednie dostosowanie dawki.

**Induktory CYP3A4:** Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyny, ziela dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

Stosowanie amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym nie jest wskazane ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności, co u niektórych pacjentów może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Dantrolen (wlew): u zwierząt po dożylnym podaniu werapamilu i dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego, takich jak amlodypina u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

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

Działanie amlodypiny polegające na obniżaniu ciśnienia krwi sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie krwi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

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

Symwastatyna: jednoczesne wielokrotne podawanie dawek 10 mg amlodypiny z 80 mg symwastatyny powodowało wzrost ekspozycji na symwastatynę o 77% w porównaniu z symwastatyną podawaną w monoterapii. Dawka symwastatyny u pacjentów stosujących jednocześnie amlodypinę powinna zostać ograniczona do 20 mg na dobę.

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

#### Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

Stosowanie amlodypiny w ciąży jest możliwe tylko w przypadkach, gdy nie ma innego, bezpieczniejszego produktu oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amlodypina jest wydzielana do mleka matki. Decyzję o kontynuowaniu/zaprzestaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu/zaprzestaniu leczenia amlodypiną należy podejmować po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz leczenia amlodypiną dla matki.

#### Płodność

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

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

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący amlodypinę odczuwa zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności. Szczególną ostrożność należy zachować na początku leczenia.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem obejmowały: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, czerwienie twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zamieszczone w poniższej tabeli były obserwowane i zgłoszone w związku ze stosowaniem amlodypiny i występowały z następującą częstością:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ):

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	bardzo rzadko	leukopenia, małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	bardzo rzadko	reakcje alergiczne
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	bardzo rzadko	hiperglikemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	niezbyt często	bezsenna, zaburzenia nastroju (w tym lęk), depresja
	rzadko	dezorientacja

<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	często	senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)
	niezbyt często	drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica, parestezje
	bardzo rzadko	hipertonia, neuropatia obwodowa
<b>Zaburzenia oka</b>	niezbyt często	zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	niezbyt często	szum uszny
<b>Zaburzenia serca</b>	często	kołatanie serca
	bardzo rzadko	zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym rzadkoskurcz, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	często	nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
	niezbyt często	niedociśnienie tętnicze
	bardzo rzadko	zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	niezbyt często	duszność, nieżyt błony śluzowej nosa
	bardzo rzadko	kaszel
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	często	ból brzucha, nudności
	niezbyt często	wymioty, niestrawność, zaburzenia czynności jelit (w tym biegunka i zaparcie), suchość błony śluzowej jamy ustnej
	bardzo rzadko	zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, przerost dziąseł
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	bardzo rzadko	zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	niezbyt często	łyśnienie, plamica, przebarwienie skóry, zwiększona potliwość, świąd, wysypka, osutka
	bardzo rzadko	obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
<b>Zaburzenia mięśniowo-</b>	często	obrzęk kostek

<b>szkieletowe i tkanki łącznej</b>	niezbyt często	ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, ból pleców
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	niezbyt często	zaburzenie oddawania moczu, częste oddawanie moczu w nocy, częstsze oddawanie moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	niezbyt często	impotencja, ginekomastia
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	często	obrzęki, zmęczenie
	niezbyt często	ból w klatce piersiowej, astenia, ból, złe samopoczucie
<b>Badania diagnostyczne</b>	niezbyt często	zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała

\*zwykle odpowiadające zastojowi żółci

Odnotowano pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu pozapiramidowego.

#### 4.9 Przedawkowanie

U ludzi doświadczenie z zamierzonym przedawkowaniem jest ograniczone.

##### Objawy:

Dostępne dane wskazują na to, że duże przedawkowanie może prowadzić do znacznego rozszerzenia obwodowych naczyń krwionośnych oraz możliwej odruchowej tachykardii. Donoszono o znacznym i przypuszczalnie długotrwałym zmniejszeniu ciśnienia tętniczego, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu z wystąpieniem zgonu.

##### Leczenie:

Klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn i kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

Lek zwężający naczynia może przywrócić prawidłowe napięcie ścian naczyń i ciśnienie krwi pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Podawany dożylnie glukonian wapnia może wpływać korzystnie, zmniejszając blokadę kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywowanego do 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg zmniejszyło szybkość absorpcji amlodypiny.

Dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści, ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści kanału wapniowego, selektywni antagoniści kanału wapniowego głównie z działaniami naczyniowymi. Kod ATC: C08CA01

Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczowego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej w czasie stosowania amlodypiny nie jest w pełni wyjaśniony, jednak amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia serca poprzez dwa następujące rodzaje działań:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki przedwłosowate i w ten sposób zmniejsza opór obwodowy (obciążenie następcze). Ponieważ częstość skurczów serca pozostaje niezmienną działaniem to zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.

2. Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje także rozszerzenie dużych tętnic i tętniczek wieńcowych zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Zwiększa to zaopatrzenie w tlen u chorych ze skurczem naczyń wieńcowych (angina Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie amlodypiny raz na dobę zapewnia istotne klinicznie obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej), utrzymujące się przez 24 godziny obserwacji. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca podawanie amlodypiny raz na dobę wydłuża czas możliwego do wykonania wysiłku fizycznego, 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, by amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne efekty metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina nadaje się do stosowania u chorych z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

#### *Stosowanie u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca*

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca oceniano w niezależnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 1997 pacjentów o nazwie CAMELOT (ang. Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). 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.

<b>Częstość występowania istotnych efektów klinicznych w badaniu CAMELOT</b>					
Efekt	<u>Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)</u>			<u>Porównanie amlodypiny i placebo</u>	
	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Wskaźnik ryzyka (95% przedział ufności)	Wartość P
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>					
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.88)	0.003

<u>Poszczególne elementy</u>					
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 niezakończony zgonem	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37-1.46)	0.37
Udar mózgu lub 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	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: TIA- przemijający napad niedokrwienny

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

Badania hemodynamiczne oraz badania kliniczne oparte na próbie wysiłkowej, przeprowadzone z udziałem pacjentów z niewydolnością serca stopnia II-IV wg klasyfikacji NYHA wykazały, że amlodypina nie powoduje klinicznego nasilenia niewydolności serca, ocenianej za pomocą tolerancji wysiłku, wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory i objawów klinicznych.

Badanie kontrolowane placebo (PRAISE) mające na celu ocenę pacjentów z niewydolnością serca stopnia III-IV wg klasyfikacji NYHA przyjmujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) wykazało, że amlodypina nie zwiększała ryzyka śmiertelności lub łącznego ryzyka śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

W długookresowym badaniu kontrolnym przeprowadzonym z użyciem placebo (PRAISE-2), u pacjentów z niewydolnością serca III i IV stopnia wg klasyfikacji NYHA leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych, u których ani objawy kliniczne, ani wyniki badań nie sugerowały podłoża niedokrwiennego niewydolności, stosowanie amlodypiny nie miało wpływu zarówno na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i na śmiertelność ogólną. W tej samej grupie pacjentów przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększoną częstością występowania obrzęków płuc, pomimo braku znaczących różnic w częstości występowania pogorszenia niewydolności serca w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

#### *Leczenie zapobiegające występowaniu zawałów serca (ALLHAT)*

Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane metodą podwójnie ślepej próby badanie, dotyczące zachorowalności i śmiertelności, zatytułowane „Leczenie hipotensyjne i obniżające stężenie lipidów w celu zapobiegania występowaniu zawałów serca” (ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack - ALLHAT), w celu porównania nowych metod leczenia:



amlodypiną 2,5-10 mg/d (antagonista kanału wapniowego) lub lizynoprylem 10-40 mg/d (inhibitor ACE) - jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym chlortalidonem 12,5-25 mg/d, w łagodnym lub umiarkowanie nasilonym nadciśnieniu tętniczym.

Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku powyżej 55 lat, 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%).

Pierwotnym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów serca niezakończonych zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w częstości wystąpienia pierwotnego punktu końcowego pomiędzy leczeniem z zastosowaniem amlodypiny i chlortalidonu: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), p=0,65. W obrębie wtórnego 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). Co więcej, nie obserwowano różnic w śmiertelności ogólnej (bez względu na przyczynę) pomiędzy grupami, w których stosowano amlodypinę i chlortalidon: RR 0,96 95%, CI [0,89-1,02], p=0,20.

#### *Stosowanie u dzieci (w wieku 6 lat i starszych)*

W badaniu obejmującym 268 dzieci w wieku 6-17 lat z przeważającym wtórnym nadciśnieniem tętniczym, porównanie amlodypiny w dawce 2,5 mg i 5,0 mg z placebo wykazało, że obie dawki zmniejszyły ciśnienie skurczowe znacząco bardziej niż placebo. Różnica pomiędzy tymi dwiema dawkami nie była statystycznie istotna.

Nie badano długoterminowego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowego wpływu amlodypiny podawanej w dzieciństwie na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności po osiągnięciu dorosłości.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### *Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie przez białka surowicy*

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych, amlodypina jest dobrze wchłaniana. Biodostępność amlodypiny ocenia się na 64-80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że amlodypina wiąże się z białkami osocza w około 97,5%.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

#### *Biotransformacja/Eliminacja*

Okres półtrwania eliminacji amlodypiny w fazie końcowej wynosi około 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% leku jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem i tą samą drogą ulega wydaleniu około 60% metabolitów.

#### *Stosowanie w zaburzeniach czynności wątroby*

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%.

#### *Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku*

Maksymalne stężenie amlodypiny w surowicy występuje u osób w podeszłym wieku po takim samym czasie jak u młodszych pacjentów. W podeszłym wieku istnieje tendencja do zmniejszania się

klirensu amlodypiny, co powoduje zwiększenie pola pod krzywą stężenia leku w czasie i przedłużenie okresu półtrwania eliminacji. U pacjentów z niewydolnością krążenia pole pod krzywą stężenia leku w czasie i okres półtrwania eliminacji wzrastały odpowiednio do wieku.

#### *Stosowanie u dzieci*

U 74 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 17 lat (w tym 34 dzieci w wieku od 6 do 12 lat i 28 w wieku od 13 do 17 lat) z nadciśnieniem, przyjmujących amlodypinę w dawkach między 1,25 mg a 20 mg podawanych raz lub dwa razy na dobę przeprowadzono badanie farmakokinetyki populacyjnej. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat i młodzieży w wieku od 13 do 17 lat typowy klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił odpowiednio 22,5 i 27,4 l/godz. u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/godz. u dziewcząt. Obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą w zakresie ekspozycji na amlodypinę. Dane dotyczące dzieci poniżej 6 lat są ograniczone.

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

#### *Toksyczny wpływ na płodność:*

Badania wpływu na rozród przeprowadzone u szczurów i myszy wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

#### *Zaburzenia płodności:*

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach 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 parowaniem). W innym badaniu z udziałem szczurów, 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 i 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 cech 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 oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Wapnia wodorofosforan bezwodny  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

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

Brak specjalnych wymagań.

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

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium

Wielkości opakowań:

30, 50, 100, 500 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez szczególnych wymagań.

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

ICN Polfa Rzeszów S.A.  
ul. Przemysłowa 2  
35-959 Rzeszów  
Polska

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

14517

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

20.03.2008 r.

10.11.2011 r.

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

24.08.2012