

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agen 5, 5 mg, tabletki

Agen 10, 10 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 5 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu.

Każda tabletki zawiera 10 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Agen 5: Każda tabletki zawiera maksymalnie 0,106 mg sodu.

Agen 10: Każda tabletki zawiera maksymalnie 0,212 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Agen 5: białe lub prawie białe, owalne tabletki, z linią podziału po jednej stronie i wytłoczonym oznakowaniem „A” i „5” po lewej i prawej stronie linii podziału.

Agen 10: białe lub prawie białe, owalne tabletki, z linią podziału po jednej stronie i wytłoczonym oznakowaniem „A” i „10” po lewej i prawej stronie linii podziału.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

### 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 dławicy piersiowej, dawka początkowa wynosi zazwyczaj 5 mg amlodypiny raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg raz na dobę w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym produkt leczniczy Agen stosowano jednocześnie z ciężkimi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. U pacjentów z dławicą piersiową produkt leczniczy Agen może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi u pacjentów z dławicą oporną na azotany i (lub) odpowiednie dawki leków blokujących receptory beta-adrenergiczne.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Agen w przypadku jednoczesnego leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne i inhibitorami konwertazy angiotensyny.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Amlodypina stosowana w takich samych dawkach jest jednakowo dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku podeszłym, jak i pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zwykły schemat dawkowania, jednak należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie ustalono zaleceń odnośnie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowując dawkę amlodypiny należy zachować ostrożność, a leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dawki (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 podawanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo należy ją zwiększać.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Zmiany stężenia amlodypiny w surowicy nie są skorelowane ze stopniem zaburzeń czynności nerek, dlatego nie ma konieczności modyfikacji dawki leku.

Amlodypina nie jest eliminowana z organizmu podczas dializy.

##### *Dzieci i młodzież*

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

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 pożądaných wartości ciśnienia tętniczego. Dawki większe niż 5 mg nie były badane u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2).

##### *Dzieci w wieku poniżej 6 lat*

Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Tabletki do podawania doustnego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie amlodypiny jest przeciwwskazane u pacjentów z:

- nadwrażliwością na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciężkim niedociśnieniem,
- wstrząsem (w tym wstrząsem kardiogenym),
- zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. znacznego stopnia zwężenie zastawki aorty),
- hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebytym ostrym zawale 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 długoterminowym badaniu, kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa według NYHA), w grupie pacjentów leczonych amlodypiną odnotowano większą częstość występowania obrzęku płuc w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 5.1). Leki z grupy antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

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

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wartości AUC są zwiększone, a okres półtrwania amlodypiny wydłuża się. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. 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*

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

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

U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w standardowych dawkach. Stopień niewydolności nerek nie wpływa na zmianę stężenia amlodypiny w osoczu. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu podczas dializy.

#### Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

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

#### Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

##### *Inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie stężenia amlodypiny we krwi, mogące skutkować zwiększonym ryzykiem niedociśnienia. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Zalecana jest odpowiednia obserwacja kliniczna pacjentów oraz w razie konieczności dostosowanie dawkowania.

##### *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.

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

##### *Dantrolen (wlew)*

U zwierząt, po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu, obserwowano prowadzące do zgonu migotanie komór i zapaść krążeniową, powiązane 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 polegające na obniżaniu ciśnienia krwi sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie krwi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

#### *Inhibitory kinazy mTOR (sączy cel rapamycyny)*

Inhibitory kinazy mTOR, np. syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów kinazy mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

#### *Takrolimus*

Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną występuje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznych działań takrolimusu, podczas podawania amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem, należy kontrolować stężenie takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosować jego dawkowanie.

#### *Cyklosporyna*

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

#### *Symwastatyna*

Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek 10 mg amlodypiny z 80 mg symwastatyny prowadziło do 77% zwiększenia narażenia na symwastatynę w porównaniu do symwastatyny stosowanej w monoterapii. U pacjentów stosujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

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

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

### Ciąża

Nie określono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

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

Stosowanie amlodypiny u kobiet w ciąży jest możliwe jedynie w przypadku, gdy nie można zastosować innego, bezpieczniejszego produktu leczniczego lub gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu.

### Karmienie piersią

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. Decyzję, czy kontynuować lub przerwać karmienie piersią, czy kontynuować lub przerwać podawanie amlodypiny, należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia amlodypiną dla matki.

## 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 na szczurach zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

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

Amlodypina może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących amlodypinę, którzy odczuwają zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność reakcji może być zaburzona. Szczególną ostrożność należy zachować na początku leczenia.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem to: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W czasie leczenia amlodypiną zaobserwowano i zgłoszono następujące działania niepożądane, z następującą częstością ich występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| <b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</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    | depresja, zmiany nastroju (w tym lęk), bezsenność                  |
|   | rzadko            | splątanie  |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>            | często            | senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia) |
|   | niezbyt często    | drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezja      |
|   | bardzo rzadko     | wzmoczone napięcie mięśniowe, neuropatia obwodowa                  |
|   | częstość nieznana | zaburzenia pozapiramidowe  |
| <b>Zaburzenia oka</b>                         | często            | zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)                      |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>             | niezbyt często    | szum uszny   |
| <b>Zaburzenia serca</b>                       | często            | kołatanie serca  |
|   | niezbyt często    | zaburzenia rytmu serca (w tym                                      |

|   |                   |  |
|---|-------------------|--|
|   |                   | bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)  |
|   | bardzo rzadko     | zawał mięśnia sercowego  |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  | często            | nagle zaczerwienienie twarzy   |
|   | niezbyt często    | niedociśnienie tętnicze  |
|   | bardzo rzadko     | zapalenie naczyń krwionośnych  |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | często            | duszność   |
|   | niezbyt często    | kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | często            | ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)   |
|   | niezbyt często    | wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej  |
|   | bardzo rzadko     | zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, rozrost 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    | łysienie, plamica, przebarwienia skóry, nadmierna potliwość, świąd, wysypka, wykwit skórny, pokrzywka  |
|   | bardzo rzadko     | obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło |
|   | częstość nieznana | toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka   |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              | często            | obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni   |
|   | niezbyt często    | ból stawów, ból mięśni, ból pleców   |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                              | niezbyt często    | zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu  |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>                         | niezbyt często    | impotencja, ginekomastia   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    | bardzo często     | obrzęk   |
|   | często            | zmęczenie, osłabienie  |
|   | niezbyt często    | ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie   |
| <b>Badania diagnostyczne</b>  | niezbyt często    | zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała  |

\* w większości przypadków odpowiadające cholestazie

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 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

E-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

#### **4.9 Przedawkowanie**

U ludzi doświadczenie z zamierzonym przedawkowaniem jest ograniczone.

##### Objawy

Dostępne dane wskazują, że znaczne przedawkowanie amlodypiny powoduje nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i odruchową tachykardię. Donoszono o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym zmniejszeniu ciśnienia tętniczego, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu zakończonym zgonem.

##### Leczenie

Klinicznie istotne niedociśnienie, spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego wspomaganie czynności układu krążenia, które obejmuje regularne monitorowanie czynności serca i układu oddechowego, uniesienie kończyn oraz kontrolę objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

Leki obkurczające naczynia krwionośne mogą być pomocne w przywracaniu prawidłowego napięcia ścian naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne dla odwrócenia blokady kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. Podanie węgla aktywnego zdrowym ochotnikom, do 2 godzin po zażyciu amlodypiny w dawce 10 mg, prowadziło do zmniejszenia wchłaniania amlodypiny.

Ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami osocza, dializa nie wydaje się skuteczną metodą usuwania jej z organizmu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści wapnia, wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym, kod ATC: C08CA01

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

Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny wynika bezpośrednio z jej działania zmniejszającego napięcie mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej podczas stosowania amlodypiny nie został do tej pory w pełni określony. Wiadomo jednak, że amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia sercowego poprzez dwa mechanizmy:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki przedwłosowate i w ten sposób zmniejsza opór obwodowy (obciążenie następcze). Ponieważ częstość skurczów serca pozostaje niezmienną, działanie to zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.
2. Mechanizm działania amlodypiny obejmuje także prawdopodobnie rozszerzenie dużych tętnic i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Zwiększa to zaopatrzenie w tlen u pacjentów ze skurczem naczyń wieńcowych (dławica piersiowa Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie produktu leczniczego raz na dobę powoduje klinicznie znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez cały 24-godzinny okres obserwacji. Z uwagi na powolny początek działania po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową podanie amlodypiny w jednej dawce dobowej wydłuża czas możliwego do wykonania wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do obniżenia o 1 mm odcinka ST. Zmniejsza zarówno częstość występowania napadów dławicowych, jak i zapotrzebowanie na glicerolu triazotan.

Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne działania metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypinę można stosować u pacjentów z astmą, 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, wielośrodkowym, 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 665 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**

| Efekt                                       | Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo–naczyniowych,<br>liczba przypadków (%) |            |            | Porównanie amlodypiny<br>względem placebo        |              |
|---|--|------------|------------|--|--------------|
|   | Amlodypina   | Placebo    | Enalapryl  | Wskaźnik<br>ryzyka<br>(95% przedział<br>ufności) | Wartość<br>P |
| <b>Pierwszorzędowy punkt<br/>końcowy</b>    |  |            |            |  |              |
| Niepożądane zdarzenia<br>sercowo-naczyniowe | 110 (16,6)   | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88)                                 | ,003         |
| <b>Poszczególne elementy</b>                |  |            |            |  |              |
| Rewaskularyzacja                            | 78 (11,8)  | 103 (15,7) | 95 (14,1)  | 0,73 (0,54-0,98)                                 | ,03          |

|   |          |           |           |                  |      |
|---|----------|-----------|-----------|------------------|------|
| wieńcowa  |          |           |           |                  |      |
| Hospitalizacja z powodu<br>dławicy                            | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41-0,82) | ,002 |
| Zawał mięśnia sercowego<br>niezakończony zgonem               | 14 (2,1) | 19 (2,9)  | 11 (1,6)  | 0,73 (0,37-1,46) | ,37  |
| Udar mózgu<br>lub TIA   | 6 (0,9)  | 12 (1,8)  | 8 (1,2)   | 0,50 (0,19-1,32) | ,15  |
| Zgon z powodów<br>sercowo-naczyniowych                        | 5 (0,8)  | 2 (0,3)   | 5 (0,7)   | 2,46 (0,48-12,7) | ,27  |
| Hospitalizacja z powodu<br>zastoinowej<br>niewydolności serca | 3 (0,5)  | 5 (0,8)   | 4 (0,6)   | 0,59 (0,14-2,47) | ,46  |
| Zatrzymanie krążenia ze<br>skuteczną resuscytacją             | 0        | 4 (0,6)   | 1 (0,1)   | NA               | ,04  |
| Świeżo rozpoznana<br>choroba naczyń<br>obwodowych             | 5 (0,8)  | 2 (0,3)   | 8 (1,2)   | 2,6 (0,50-13,4)  | ,24  |

Skróty: TIA – przemijający napad niedokrwienności

#### Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne u pacjentów z niewydolnością serca i kontrolowane badania kliniczne oparte na próbie wysiłkowej u pacjentów z niewydolnością serca klasy II do IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie powodowała pogorszenia stanu klinicznego pacjentów, ocenianego za pomocą: tolerancji wysiłku fizycznego, pomiaru frakcji wyrzutowej lewej komory i obserwacji objawów klinicznych.

Badanie kliniczne (PRAISE) kontrolowane placebo, do którego włączono pacjentów z niewydolnością serca (klasa III do IV wg NYHA), leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE), wykazało, że leczenie amlodypiną nie prowadziło do zwiększenia ryzyka zgonu ani też łącznego ryzyka zgonu i zachorowalności u pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji, w długookresowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (PRAISE-2), w którym oceniano stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA) bez objawów klinicznych lub cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, stosujących stałe dawki inhibitorów ACE, glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie wywierała żadnego wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów stosowanie amlodypiny wiązało się z częstszym występowaniem przypadków obrzęku płuc.

#### 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” (ALLHAT, ang. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack*), w celu porównania nowych metod leczenia: amlodypiną 2,5-10 mg/d (antagonista wapnia) lub lizynoprylem 10-40 mg/d (inhibitor ACE) - jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym chlorotalidonem 12,5-25 mg/d, w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym.

Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów w wieku powyżej 55 lat, z nadciśnieniem tętniczym, których losowo przydzielono do grup i obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: uprzednio przebyty 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

cholesterolu HDL <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 amlodypiną i chlorotalidonem: 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 większa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę w porównaniu do chlorotalidonu (10,2% względem 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52], p<0,001). Jednakże nie obserwowano różnic w śmiertelności ogólnej (bez względu na przyczynę) pomiędzy grupami, w których stosowano amlodypinę i chlorotalidon: RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02], p=0,20.

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

W badaniu przeprowadzonym z udziałem 268 dzieci w wieku 6-17 lat, głównie z wtórnym nadciśnieniem tętniczym, porównującym stosowanie dawki 2,5 mg i 5,0 mg amlodypiny z placebo, wykazano, że obie dawki amlodypiny obniżały skurczowe ciśnienie tętnicze znacznie bardziej niż placebo. Różnica pomiędzy działaniem obu dawek nie była istotna statystycznie.

Nie badano długoterminowego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny. Nie ustalono także odległego wpływu leczenia amlodypiną w dzieciństwie na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w wieku dorosłym.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 6 do 12 godzin po podaniu. Całkowitą biodostępność amlodypiny ocenia się na 64 - 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że w przybliżeniu 97,5% krążącej we krwi amlodypiny wiąże się z białkami osocza.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

#### Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania amlodypiny w końcowej fazie eliminacji wynosi 35 do 50 godzin, co umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% amlodypiny jest wydalane z moczem w postaci niezmięnionej, zaś 60% jest wydalane tą samą drogą w postaci metabolitów.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami 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%.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku wraz ze zmniejszaniem się klirensu kreatyniny, zwiększa się pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie i wydłuża się okres półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie i okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększały się odpowiednio do wieku.

#### Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w populacji 74 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (w tym 34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat)

przyjmujących amlodypinę w dawce od 1,25 do 20 mg raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku 6-12 lat i młodzieży w wieku 13-17 lat średni klirens całkowity (CL/F) wynosił odpowiednio 22,5 i 27,4 l/h u chłopców i odpowiednio 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Obserwowano dużą zmienność osobniczą badanych parametrów. Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

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

#### Toksyczny wpływ na rozmnażanie

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach 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 na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezylanu 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 oraz 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 ani na poziomie genów ani chromosomów.

\*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Wapnia wodorofosforan dwuwodny  
Karboksymetyloskrobia sodowa  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

Blistry z folii Al-PVC/PVDC w tekturowym pudełku.  
Wielkość opakowania: 30, 60 lub 90 tabletek.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

Zentiva k.s., Dolni Mecholupy, U kabelovny 130, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

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

Pozwolenie nr 10989 (Agen 5), 10990 (Agen 10).

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwietnia 2004 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lutego 2014 r.

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