

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Adipine, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką 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 samoistne.

Przewlekła stabilna dławica naczynioskurczowa i dławica piersiowa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować popijając szklanką płynu (np. wody), z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Jednoczesne spożywanie grejpfruta lub soku grejpfrutowego nie wpływa na działanie amlodypiny.

Dorośli:

W leczeniu nadciśnienia i dławicy piersiowej dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. Jeśli w ciągu 2-4 tygodni nie uzyska się pożądanego skutku terapeutycznego, dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej wynoszącej 10 mg na dobę (w dawce pojedynczej) w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta. U pacjentów z dławicą piersiową amlodypinę można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi.

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

U dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat zalecana doustna dawka początkowa w leczeniu nadciśnienia tętniczego wynosi 2,5 mg raz na dobę. Jeśli po 4 tygodniach leczenia nie zostanie osiągnięte docelowe ciśnienie tętnicze, dawkę można stopniowo zwiększać do 5 mg raz na dobę. Nie badano u dzieci dawek większych niż 5 mg na dobę (patrz punkty 5.1 i 5.2). Nieznany jest wpływ amlodypiny na ciśnienie tętnicze u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Nie można uzyskać dawki 2,5 mg za pomocą produktu Adipine o mocy 5 mg i 10 mg, ponieważ tabletki te nie są wytwarzane w sposób pozwalający na dzielenie ich na części zawierające dawkę 2,5 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zazwyczaj stosowany schemat dawkowania, jednak należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Zaleca się zazwyczaj stosowany schemat dawkowania (patrz punkt 5.2). Amlodypina nie jest eliminowana w wyniku dializy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania amlodypiny u pacjentów poddawanych dializie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Nie ustalono schematu dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność stosując amlodypinę (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Amlodypina jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- z ciężkim niedociśnieniem tętniczym,
- we wstrząsie, w tym wstrząsie kardiogennym,
- ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. znacznego stopnia zwężenie zastawki aorty),
- z niestabilną hemodynamicznie niewydolnością serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długotrwałym badaniu kontrolowanym placebo, przeprowadzonym u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopnia III i IV według klasyfikacji NYHA) zgłaszano większą częstość występowania obrzęku płuc w grupie leczonej amlodypiną niż w grupie otrzymującej placebo, co jednak nie było związane z nasileniem niewydolności serca (patrz punkt 5.1).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę u tych pacjentów.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Brak konieczności zmiany dawkowania w tej grupie pacjentów. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Amlodypina nie jest eliminowana w wyniku dializy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych preparatów na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: W trakcie jednoczesnego stosowania z erytromycyną (u młodych pacjentów) i diltiazemem (u pacjentów w podeszłym wieku) stężenie amlodypiny w osoczu zwiększało się o, odpowiednio, 22 i 50% (nie wiadomo jednak, czy ma to znaczenie kliniczne). Nie można wykluczyć, że silne inhibitory CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, rytonawir) mogą bardziej niż diltiazem zwiększać stężenie amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę jednocześnie z inhibitorami CYP3A4. Brak jest jednak doniesień o działaniach niepożądanych, które mogłyby być spowodowane wystąpieniem takiej interakcji.

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

W badaniach klinicznych interakcji, sok grejpfrutowy, cymetydyna, glin/magnez (leki zobojętniające) i sylденаfil nie wpływały na farmakokinetykę amlodypiny.

Wpływ amlodypiny na inne preparaty

Amlodypina nasila działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych.

W badaniach klinicznych interakcji, amlodypina nie wpływała na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, etanolu (alkoholu), warfaryny czy cyklosporyny.

Amlodypina nie wpływa na wyniki badań laboratoryjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

Badania na szczurach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję, poza opóźnieniem porodu i wydłużonym czasem trwania ciąży po zastosowaniu dawek pięćdziesięciokrotnie większych, niż maksymalna dawka zalecana do stosowania u ludzi.

Stosowanie produktu w ciąży zalecane jest tylko wówczas, gdy brak jest alternatywnego sposobu leczenia, a sama choroba stanowi większe zagrożenie dla matki i płodu niż zastosowanie amlodypiny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amlodypina przenika do mleka kobiecego. Decyzję o tym, czy należy kontynuować czy też przerwać leczenie amlodypiną / karmienie piersią należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści jakie odnosi dziecko z karmienia piersią, a matka z leczenia amlodypiną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amlodypina może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjenta przyjmującego amlodypinę wystąpią zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności, jego zdolność reakcji może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych wymienionych poniżej zdefiniowano według następującej konwencji: 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 ($< 1/10\ 000$);

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
---------------------------------	----------	-----------------------

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo rzadko	leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	bardzo rzadko	reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo rzadko	hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	bezsenna noc, zaburzenia nastroju (w tym lęk), depresja
	rzadko	splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	często	senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)
	niezbyt często	drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica, parestezje
	bardzo rzadko	hipertonía, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	niezbyt często	zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	niezbyt często	szum uszny
Zaburzenia serca	niezbyt często	kołatanie serca
	bardzo rzadko	zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym rzadkoskurcz, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	często	zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
	niezbyt często	niedociśnienie tętnicze
	bardzo rzadko	zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	duszność, nieżyt błony śluzowej nosa
	bardzo rzadko	kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	często	bóle brzucha, nudności
	niezbyt często	wymioty, niestrawność, zaburzenia czynności jelit (w tym biegunka i zaparcie), suchość błony śluzowej jamy ustnej
	bardzo rzadko	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, rozrost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo rzadko	zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	łysienie, 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
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	obrzęk w okolicy kostek
	niezbyt często	ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	zaburzenie oddawania moczu, częste oddawanie moczu w nocy, częstsze oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	obrzęki, zmęczenie
	niezbyt często	ból w klatce piersiowej, astenia, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	niezbyt często	zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała

*zwykle odpowiadające zastojowi żółci

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące celowego przedawkowania u ludzi są ograniczone.

Objawy:

Dostępne dane wskazują na to, że znaczne przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych oraz prawdopodobnie odruchowy częstoskurcz. Obserwowano znaczne i przypuszczalnie długotrwałe niedociśnienie tętnicze, mogące prowadzić nawet do wstrząsu kończącego się zgonem.

Leczenie:

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

Pomocne w przywróceniu napięcia ściany naczyń i prawidłowego ciśnienia krwi może być podanie leków zwężających naczynia, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do ich zastosowania. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu przeciwdziałania blokadzie kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach można wykonać płukanie żołądka. Wykazano, że u zdrowych ochotników podanie węgla aktywowanego w czasie do 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg zmniejszyło stopień wchłaniania amlodypiny.

Ponieważ amlodypina jest silnie związana z białkami osocza, dializa będzie najprawdopodobniej mało skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Pochodne dihydropirydyny
Kod ATC: C08CA01

Amlodypina jest antagonistą wapnia, który hamuje przez błonowy napływ jonów wapnia do mięśnia sercowego i mięśni gładkich. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych. Nie ustalono do końca, jaki jest dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej przez amlodypinę, ale istotną rolę odgrywają dwa typy działań:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe zmniejszając całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze) pokonywany przez serce. Odciążenie serca powoduje zmniejszenie ilości energii zużywanej przez mięsień sercowy oraz jego zapotrzebowania na tlen.
2. Mechanizm działania prawdopodobnie obejmuje także rozszerzenie głównych tętnic i tętniczek wieńcowych. Rozszerzenie to zwiększa dopływ tlenu do mięśnia sercowego u pacjentów z napadem dławicy piersiowej typu Prinzmetal.

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. Ponieważ działanie farmakologiczne amlodypiny pojawia się powoli, nie powoduje ona ostrego niedociśnienia tętniczego.

W badaniu, w którym uczestniczyło 268 dzieci z głównie wtórnym nadciśnieniem tętniczym, porównanie amlodypiny w dawkach 2,5 mg oraz 5,0 mg z placebo wykazało, że obie dawki leku zmniejszają skurczowe ciśnienie tętnicze krwi znamienne bardziej, niż placebo. Różnica między obiema dawkami amlodypiny nie była istotna statystycznie.

Nie zbadano odległego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie płciowe i rozwój ogólny. Nie zbadano również odległej skuteczności leczenia amlodypiną w dzieciństwie w zmniejszaniu zachorowalności i umieralności związanej z układem krążenia w wieku dorosłym.

U pacjentów z dławicą piersiową podawanie amlodypiny raz na dobę powoduje wydłużenie całkowitego czasu trwania wysiłku fizycznego, opóźnienie pojawienia się napadu dławicy piersiowej oraz opóźnienie pojawienia się 1-milimetrowego obniżenia odcinka ST. Amlodypina zmniejsza zarówno częstość występowania napadów dławicy piersiowej jak i zużycie trójazotanu glicerolu. Podczas stosowania amlodypiny nie zaobserwowano zmian metabolicznych np. w metabolizmie lipidów osocza czy glukozy.

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 naparstnicy i leków moczopędnych, u których ani objawy kliniczne, ani wyniki badań nie sugerowały podłoża niedokrwiennej niewydolności, stosowanie amlodypiny nie miało wpływu zarówno na śmiertelność ogólną, jak i

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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie/Dystrybucja

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych, amlodypina wchłania się powoli. Na wchłanianie amlodypiny nie wpływa jednoczesne spożycie pokarmu. Całkowita biodostępność niezmienionej substancji czynnej wynosi 64-80%. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach od podania. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Stała pK_a dla amlodypiny wynosi 8,6. W badaniach *in vitro* wykazano, że amlodypina wiąże się z białkami osocza w około 97,5%.

Metabolizm/Eliminacja

Osoczowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 35-50 godzin. Stężenie w osoczu w stanie równowagi dynamicznej uzyskuje się po 7-8 dniach stosowania. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana do nieczynnych metabolitów. Około 60% podanej dawki wydalane jest z moczem, z czego 10% w postaci niezmienionej amlodypiny.

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.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Czas, po którym uzyskuje się maksymalne stężenie amlodypiny w osoczu, jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u młodszych osób. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje tendencja do zmniejszenia klirensu amlodypiny z następczym zwiększeniem AUC i wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji były takie, jakich spodziewano się u pacjentów należących do grupy wiekowej objętej badaniem (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana do nieczynnych metabolitów. 10% substancji macierzystej jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Zmiany stężenia amlodypiny nie korelują ze stopniem zaburzeń czynności nerek. Dlatego zaleca się zazwyczaj stosowane dawkowanie. Amlodypina nie jest usuwana za pomocą dializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach na zwierzętach dotyczących wpływu wysokich dawek na reprodukcję u szczurów obserwowano opóźnienie porodu, trudny poród, oraz gorsze wskaźniki przeżycia płodu i młodych.

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:
20, 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. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.08.1011