

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM

2007-07-04

*glu*

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cardilopin 2,5 mg tabletki

Cardilopin 5 mg tabletki

Cardilopin 10 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki zawiera 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg *Amlodipinum* (amlodypiny) w postaci amlodypiny bezyłanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki 2,5 mg: białe lub białawe, okrągłe, płaskie, ze ściętymi krawędziami, bez zapachu lub prawie bez zapachu, z napisem „E” po jednej stronie i napisem „251” po drugiej stronie. Kolor powierzchni złamania jest biały lub białawy.

Tabletki 5 mg: białe lub białawe, okrągłe, płaskie, ze ściętymi krawędziami, bez zapachu lub prawie bez zapachu, z napisem „E” po jednej stronie i napisem „252” po drugiej stronie. Kolor powierzchni złamania jest biały lub białawy.

Tabletki 10 mg: białe lub białawe, okrągłe, płaskie, ze ściętymi krawędziami, bez zapachu lub prawie bez zapachu, z napisem „E” po jednej stronie i napisem „253” po drugiej stronie. Kolor powierzchni złamania jest biały lub białawy.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Amlodypina jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego i może być zastosowana w monoterapii w celu normalizacji ciśnienia krwi u większości chorych.

U pacjentów, u których monoterapia jest nieskuteczna, korzystne może być zastosowanie amlodypiny w leczeniu skojarzonym. Amlodypinę można podawać w skojarzeniu

z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE).

Amlodypina jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, spowodowanej zwężeniem (stabilna dławica piersiowa) i (lub) skurczem naczynia (dławica piersiowa typu Prinzmetal). Amlodypinę można stosować w monoterapii lub skojarzeniu z azotanami i (lub) lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### *Dorośli:*

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

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

### *Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku*

Zaleca się dawkowanie przedstawione powyżej. Amlodypina stosowana w takich samych dawkach jest jednakowo dobrze tolerowana przez chorych w wieku podeszłym i młodszych.

### *Stosowanie u dzieci*

Skuteczność i profil bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u dzieci nie zostały ustalone.

### *Stosowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby*

Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

### *Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek*

Amlodypinę można stosować u chorych z niewydolnością nerek w zwykłych dawkach. Stężenie amlodypiny w surowicy nie jest skorelowane ze stopniem uszkodzenia nerek. Lek nie jest eliminowany z ustroju podczas dializy.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie amlodypiny jest przeciwwskazane u chorych ze stwierdzoną nadwrażliwością na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę oraz na pozostałe składniki preparatu.

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

##### *Stosowanie u pacjentów z niewydolnością krążenia*

W długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym użyciem placebo (PRAISE-2), w którym stosowano amlodypinę u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (NYHA III i IV) o etiologii innej niż niedokrwienność, zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku płuc, pomimo braku istotnych różnic w występowaniu zaostrzenia niewydolności serca w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 5.1).

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

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia, okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony u pacjentów z niewydolnością wątroby. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny w tej grupie pacjentów, stosowanie leku wymaga zatem zachowania ostrożności.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Wykazano, że bezpieczne jest stosowanie amlodypiny jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, beta-adrenolitykami, inhibitorami konwertazy angiotensyny, długo działającymi azotanami, nitrogliceryną podawaną podjęzykowo, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkiej surowicy wykazały, że amlodypina nie wpływa na wiązanie z białkami badanych leków (digoksyny, fenytoiny, warfaryny i indometacyny).

##### Badania oceniające wpływ innych substancji na amlodypinę.

Cymetydyna - Jednoczesne stosowanie cymetydyny nie wpływa na farmakokinetykę amlodypiny.

Sok grejpfrutowy – Jednoczesne podanie 240 ml soku grejpfrutowego z pojedynczą dawką 10 mg amlodypiny 20 zdrowym ochotnikom nie wpłynęło znacząco na farmakokinetykę amlodypiny.

Leki zobojętniające zawierające glin lub magnez - Jednoczesne zastosowanie środków zobojętniających zawierających glin i magnez nie wpływało znacząco na farmakokinetykę amlodypiny.

Syldenafil – Zastosowanie pojedynczej dawki 100 mg sildenafilu u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym nie wpływało na parametry farmakokinetyczne amlodypiny.

Podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i syldenafilu, każdy z leków w sposób niezależny obniża ciśnienie krwi.

#### Badania oceniające wpływ amlodypiny na inne substancje.

Atorwastatyna – Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek 10 mg amlodypiny i 80 mg atorwastatyny nie wpływało znacząco na farmakokinetykę atorwastatyny w stanie stacjonarnym.

Digoksyna - Wykazano, że u zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie amlodypiny nie wpływa na stężenia w surowicy ani na klirens nerkowy digoksyny.

Alkohol etylowy – Pojedyncza dawka oraz wielokrotne zastosowanie dawki 10 mg amlodypiny nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę alkoholu etylowego.

Warfaryna - Jednoczesne stosowanie amlodypiny nie zmieniało znacząco wpływu warfaryny na czas protrombinowy.

Cyklosporyna - Na podstawie badań farmakokinetycznych z cyklosporyną nie stwierdzono, aby amlodypina zmieniała znacząco farmakokinetykę cyklosporyny.

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych oraz inne interakcje lekowe.

Nie jest znany.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży ani w okresie karmienia piersią. W badaniach na zwierzętach amlodypina w dawkach przekraczających 50-krotnie dawkę zalecaną u człowieka nie wykazywała toksycznego wpływu na reprodukcję, poza opóźnieniem i przedłużaniem porodu u szczurów. Stosowanie amlodypiny w ciąży jest dopuszczalne tylko w przypadkach, gdy nie jest możliwe zastosowanie innego, bezpieczniejszego preparatu, oraz gdy choroba jest związana z ryzykiem dla matki i płodu większym niż ewentualne działania niepożądane leku.

Nie należy karmić piersią w czasie stosowania amlodypiny.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu**

Doświadczenia kliniczne zdobyte w trakcie stosowania amlodypiny wskazują, że mało prawdopodobny jest wpływ leku na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

#### 4.8. Działania niepożądane

Amlodypina jest lekiem dobrze tolerowanym.

Zdarzenia niepożądane zamieszczone w poniższej tabeli zostały zestawione według klasyfikacji MedDRA oraz częstości 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

Klasyfikacja wg MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
<b>Badania</b>	zwiększenie masy ciała zmniejszenie masy ciała	niezbyt często
<b>Zaburzenia serca</b>	kołatanie serca	często
	zawał serca, zaburzenia rytmu serca, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)	bardzo rzadko
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	małopłytkowość	bardzo rzadko
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	senność, zawroty głowy, bóle głowy	często
	drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, wzmożone napięcie, niedoczulica, przeczulica	niezbyt często
	neuropatia obwodowa	bardzo rzadko
<b>Zaburzenia oka</b>	zaburzenia widzenia	niezbyt często
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	szum w uszach	niezbyt często
<b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	duszność, nieżyt nosa	niezbyt często
	kaszel	bardzo rzadko
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	ból brzucha, nudności	często

	wymioty, niestrawność zmiana rytmu wypróżnień, przerost dziąseł, suchość w ustach	niezbyt często
	zapalenie trzustki, nieżyt żołądka	bardzo rzadko
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	zaburzenia mikcji, moczenie nocne, częstomocz	niezbyt często
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	łysienie, plamica, zmiana koloru skóry, wzmożona potliwość, świąd, wysypka	niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka	bardzo rzadko
<b>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</b>	bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, ból pleców	niezbyt często
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	hiperglikemia	bardzo rzadko
<b>Zaburzenia naczyń</b>	nagle zaczerwienienie twarzy	często
	niedociśnienie	niezbyt często
	zapalenie naczyń	bardzo rzadko
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	obrzęki, zmęczenie	często
	ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból, złe samopoczucie	niezbyt często
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	reakcje alergiczne	bardzo rzadko
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi (w większości	bardzo rzadko

	przypadków odpowiadające cholestazie)	
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	impotencja, ginekomastia	niezbyt często
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	bezsenność, zmiany nastroju	niezbyt często

#### 4.9. Przedawkowanie

Dostępne dane wskazują, że duże przedawkowanie może prowadzić do znacznego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz możliwej odruchowej tachykardii. Donoszono o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym zmniejszeniu ciśnienia tętniczego, prowadzącym do wystąpienia wstrząsu włącznie.

Podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom tuż po lub do 2 godzin po przyjęciu amlodypiny w dawce 10 mg znacząco obniżało wchłanianie amlodypiny. W niektórych przypadkach celowe może być płukanie żołądka. Objawowa hipotonia spowodowana przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania krążenia, w tym częstego monitorowania czynności serca i oddechu, uniesienia kończyn oraz utrzymywania wystarczającej objętości płynów krążących i diurezy. Może być celowe podanie leków presyjnych, powodujących przywrócenie prawidłowego napięcia naczyń i ciśnienia krwi, jeśli nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. Korzystne może być dożylnie zastosowanie glukonianu wapnia, mające na celu odwrócenie efektu blokady kanału wapniowego. Skuteczność dializy jest wątpliwa z uwagi na znaczny stopień wiązania amlodypiny z białkami osocza.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: blokery kanału wapniowego; pochodne dihydropirydyny  
Kod ATC: C08CA01

Amlodypina jest antagonistą wapnia (związkiem hamującym napływ jonów wapnia do komórki przez wolny kanał wapniowy). Lek hamuje przepływ jonów wapnia przez błonę komórkową do wnętrza komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych i mięśnia sercowego. Mechanizm hipotensyjnego działania 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 (obciążenia 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 chorych ze skurczem naczyń wieńcowych (angina Prinzmetal) i zmniejsza skurcz naczyń wieńcowych powodowany przez palenie tytoniu.

U chorych z nadciśnieniem tętniczym podawanie leku raz na dobę powoduje klinicznie znamienne zmniejszenie 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 gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

U chorych z chorobą niedokrwinną serca podanie amlodypiny w jednej dawce dobowej wydłuża czas możliwego do wykonania wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia bólu wieńcowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm w EKG wysiłkowym. Podczas stosowania leku zmniejsza się też częstość występowania dolegliwości wieńcowych oraz zmniejsza się liczba stosowanych tabletek nitrogliceryny.

W badaniach *in vitro* wykazano, że amlodypina jest w około 97,5% wiązana przez białka surowicy.

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 niewydolnością krążenia*

Badania hemodynamiczne oraz próby wysiłkowe przeprowadzone u chorych z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie prowadzi do pogorszenia stanu klinicznego chorych określonego poprzez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasilenie objawów klinicznych.

W badaniu kontrolowanym przeprowadzonym z użyciem placebo (PRAISE), u chorych z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny wykazano, że zastosowanie amlodypiny nie zwiększa umieralności ani łącznej chorobowości i umieralności pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2), stosowanie amlodypiny u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością krążenia (NYHA III i IV) bez cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I), glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu zarówno na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych ani na śmiertelność ogólną.

W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc, pomimo braku znaczących różnic w przebiegu niewydolności krążenia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

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 chlorotalidonem 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 chlorotalidonu : RR 0,98, 95% CI [0,90-1,07], p=0,65. Co więcej, 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.

## **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

### *Wchłanianie*

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Biodostępność amlodypiny ocenia się na 64-80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Wchłanianie amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

### *Wydalanie*

Okres półtrwania eliminacji amlodypiny w fazie końcowej wynosi 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Stan stacjonarny stężenia w surowicy ustala się po 7-8 dobach systematycznego zażywania leku. Amlodypina jest metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% leku jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem i tą samą drogą ulega wydaleniu około 60% metabolitów.

### *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.

## **6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Celuloza mikrokrystaliczna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

**MINISTERSTWO ZDROWIA**  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

#### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze do 25°C, chronić od światła.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Blistry z folii Al/PVC/PVDC, w tekturowym pudełku.

30 tabletek (3 blistry)

#### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

EGIS Pharmaceuticals Ltd.,

Keresztúri út 30-38,

1106 Budapeszt,

Węgry

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Cardilopin 2,5 mg: Pozwolenie nr 9073,

Cardilopin 5 mg: Pozwolenie nr 9074,

Cardilopin 10 mg: Pozwolenie nr 9075.

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

30.11.2001 r./ 07.07.2006 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIE LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

2008 -02- 1 1