

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlodigamma 10 mg tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezylanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe, okrągłe tabletki z rowkiem dzielącym po obu stronach. Tabletki może zostać podzielona na połowy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa

Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetala)

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

*Dawkowanie*

*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.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, produkt leczniczy Amlodigamma stosowano jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. U pacjentów z dławicą piersiową, produkt leczniczy Amlodigamma może być stosowany 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*

Produkt leczniczy Amlodigamma 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).

*Pacjenci z zaburzeniami 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).

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.

#### *Pacjenci z zaburzeniami 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**

Stosowanie preparatu Amlodigamma jest przeciwwskazane u pacjentów z:

- nadwrażliwością na amlodypinę, pochodne dihydropirydyny lub którykolwiek inny składnik preparatu wymieniony w punkcie 6.1
- ciężkim niedociśnieniem,
- wstrząsem, w tym wstrząsem kardiogenym,
- niewydolnością serca po ostrym zawale serca,
- zawężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory serca (np. ciężkim zwężeniem zastawki aorty).

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

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności amlodypiny w leczeniu przełomów nadciśnieniowych.

#### *Pacjenci z niewydolnością serca*

Pacjenci z niewydolnością serca powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. W długoterminowym badaniu klinicznym prowadzonym u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień III i IV według klasyfikacji NYHA), częstość obrzęku płuc stwierdzana w grupie leczonej amlodypiną była większa niż w grupie placebo, ale nie towarzyszyło temu nasilenie objawów niewydolności serca (patrz punkt 5.1). Leki z grupy antagonistów wapnia, w tym amlodypina, powinny być ostrożnie stosowane u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmierci.

#### *Pacjenci 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.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Amlodypina może być stosowana w normalnych dawkach. Zmiany w stężeniu amlodypiny w osoczu nie są zależne od stopnia niewydolności nerek. Amlodypina nie ulega dializie.

#### *Stosowanie u dzieci*

Ze względu na niewystarczające dane kliniczne nie zaleca się stosowania amlodypiny u dzieci.

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

#### *Wpływ innych leków na stężenie amlodypiny w osoczu*

**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 i co za tym idzie zwiększone ryzyko niedociśnienia.

Znaczenie kliniczne niniejszej zmiany może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz odpowiednie dostosowanie dawki.

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedociśnienia u pacjentów przyjmujących jednocześnie amlodypinę i klarytromycynę. Zalecana jest dokładna obserwacja pacjentów, u których amlodypina i klarytromycyna stosowane są jednocześnie.

**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, 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 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.

**Takrolimus:** Istnieje ryzyko wystąpienia zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną. Jednak farmakokinetyczny mechanizm tej interakcji nie został w pełni wyjaśniony. W celu uniknięcia zatrucia takrolimusem, stosowanie amlodypiny u pacjentów stosujących takrolimus, wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i dostosowanie jego dawki w stosownych przypadkach.

**Inhibitory mTOR:** inhibitory mTOR takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus to substraty CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów mTOR, amlodypina może zwiększać ekspozycję na inhibitory mTOR.

Cyklosporyna: Nie przeprowadzono badań interakcji cyklosporyny i amlodypiny u zdrowych ochotników, ani w innych populacjach, za wyjątkiem pacjentów po przeszczepie nerki, u których obserwowano zmienne wzrosty minimalnego stężenia cyklosporyny (średnia 0%-40%).

Należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepie nerki przyjmujących amlodypinę oraz zmniejszenie dawki cyklosporyny w razie potrzeby.

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

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

#### **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*

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 nieznan. 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 wapnia 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Amlodypina ma niewielki wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności, szybkość 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 obejmowały: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienia 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 ( $\geq 1/1\ 000$  do  $\leq 1/100$ ),

rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $\leq 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Bardzo rzadko	Leukocytopenia, trombocytopenia
<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 (włączając stany lękowe), bezsenność
	Rzadko	Stan splątania
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Często	Senność, zawroty głowy, ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
	Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica, parestezja
	Bardzo rzadko	Hipertonia, neuropatia obwodowa
	Częstość nieznana	Zaburzenia pozapiramidowe
<b>Zaburzenia oka</b>	Często	Zaburzenia widzenia (włączając podwójne widzenie)
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Niezbyt często	Szумы uszne
<b>Zaburzenia serca</b>	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Arytmia (włączając bradykardię, tachykardię komorową i migotanie przedsionków)
	Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Często	Uderzenia gorąca
	Niezbyt często	Niedociśnienie
	Bardzo rzadko	Układowe zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Często	Duszność
	Niezbyt często	Kaszel, katar
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Często	Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiany rytmu wypróżnień (włączając biegunki i zaparcia)
	Niezbyt często	Wymioty, suchość w ustach
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, hiperplazja dziąseł
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Niezbyt często	Łysienie, plamica, przebarwienia skóry, nadmierna potliwość, świąd, wysypka, pokrzywka
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, wrażliwość na światło

	Częstość nieznana	Toksyczna martwica naskórka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</b>	Często	Obrzęk stawów, skurcze mięśni
	Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni, ból pleców
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Niezbyt często	Zaburzenia w oddawaniu moczu, moczenie nocne, zwiększone oddawanie 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, astenia
	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie
<b>Badania diagnostyczne</b>	Niezbyt często	Przyrost masy ciała, zmniejszenie masy ciała

\*Najczęściej polegające na cholestazie.

Odnotowano pojedyncze przypadki zespołu pozapiramidowego.

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

#### **4.9 Przedawkowanie**

Dane na temat zamierzonego przedawkowania u ludzi są ograniczone.

*Objawy:*

Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie może powodować silne rozszerzenie naczyń obwodowych, prowadzące do tachykardii. Istnieją również doniesienia o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym niedociśnieniu tętniczym prowadzącym do wstrząsu i zgonu.

*Leczenie:*

W przypadku klinicznie istotnego niedociśnienia po przedawkowaniu amlodypiny wymagane jest wdrożenie aktywnego wspomaganie czynności układu sercowo-naczyniowego, obejmującego regularne monitorowanie czynności serca i układu oddechowego, uniesienie kończyn, kontrolę wypełnienia łożyska naczyniowego i ilości wydalanego moczu.

Zastosowanie leku kurczącego naczynia krwionośne może być przydatne dla przywrócenia napięcia naczyń i wyrównania ciśnienia krwi, o ile lek taki nie jest przeciwwskazany. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne dla odwrócenia blokady kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach przydatne może być płukanie żołądka. Zastosowanie węgla aktywowanego u zdrowych ochotników, w okresie do 2 h od przyjęcia 10 mg amlodypiny, zmniejszyło jej wchłanianie.

Ze względu na silne wiązanie amlodypiny z białkami, nie wydaje się, aby dializoterapia stanowiła skuteczną metodę usuwania leku z ustroju.

## 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 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 (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).

U *pacjentów z nadciśnieniem* podawanie leku raz na dobę powoduje klinicznie znamienne 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 gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

U *pacjentów z dławicą piersiową* 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, 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 niedokrwioną serca

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą niedokrwioną 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.

<b>Tabela 1. Częstość występowania istotnych efektów klinicznych w badaniu CAMELOT</b>					
<u>Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)</u>				<u>Porównanie amlodypiny i placebo</u>	
Efekt	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)	,003
<u>Poszczególne elementy</u>					
Rewaskularyzacja wieńcowa	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	,03
Hospitalizacja z powodu dławicy	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
Udar mózgu lub TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca	3 (0,5)	5 (0,8)	4(0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Świeżo rozpoznana choroba naczyń obwodowych	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

Skróty: TIA- przemijający napad niedokrwienny

*Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca:*

Badania hemodynamiczne oraz próby wysiłkowe przeprowadzone u chorych z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że produkt Amlodigamma 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 produktu Amlodigamma nie zwiększa umieralności ani łącznie chorobowości i umieralności pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2), stosowanie produktu Amlodigamma u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (NYHA III i IV) bez cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I), glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych, produkt Amlodigamma nie miał wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie produktu Amlodigamma związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia 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” (ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack - ALLHAT), 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 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 zmniejszały 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 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. W badaniach in vitro wykazano, że amlodypina jest w około 97,5% wiązana przez białka surowicy.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

#### *Biotransformacja/Wydalenie:*

Okres półtrwania eliminacji amlodypiny w fazie końcowej wynosi 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. 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.

#### *Zaburzenia 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*

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.

### *Dzieci i młodzież*

Badania farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzono u 74 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 1 miesiąca do 17 lat (34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) otrzymujących dawki amlodypiny między 1,25 mg i 20 mg podawanych raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku 6-12 lat i u młodzieży w wieku 13-17 lat, typowy klirens (CL/F) wynosił 22,5 i 27,4 l/h odpowiednio u chłopców i 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Obserwowano dużą zmienność ekspozycji u poszczególnych pacjentów. U dzieci poniżej 6 lat dostępne dane na temat stosowania 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**

Powidon K30  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Wapnia wodorofosforan bezwodny  
Krospowidon  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

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

Blistry PVC/PVDC/Aluminium:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelki z HDPE:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

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

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku:

opakowania zawierające 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100 i 300 (10 x 30) tabletek.

Butelki z HDPE z wieczkiem:

100, 300 i 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

71034 Böblingen

Niemcy

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

Pozwolenie numer: 16247

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

8.12.2009

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

03.05.2019