

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlopin 5 mg, 5 mg, tabletki  
Amlopin 10 mg, 10 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Amlopin 5 mg

Każda tabletką zawiera 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezylanu.

#### Amlopin 10 mg

Każda tabletką zawiera 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezylanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

#### Amlopin 5 mg

Biała lub prawie biała, podłużna tabletką o ściętych krawędziach, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i oznaczeniem „5” na drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

#### Amlopin 10 mg

Białe lub prawie białe, podłużne tabletki o ściętych krawędziach, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i oznaczeniem „10” na drugiej stronie.

Tabletkę 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 amlodypiny wynosi zwykle 5 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym amlodypinę stosowano jednocześnie z tiazydowym lekiem moczopędnym, lekiem alfa-adrenolitycznym, lekiem beta-adrenolitycznym lub z inhibitorem konwertazy angiotensyny.

W leczeniu dławicy piersiowej amlodypinę można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwdławicowymi produktami leczniczymi u pacjentów z dławicą oporną na azotany

i (lub) odpowiednie dawki beta-adrenolityków.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki amlodypiny stosowanej jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, beta-adrenolitykami i inhibitorami konwertazy angiotensyny.

#### *Dzieci i młodzież*

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

Zalecana doustna dawka początkowa dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat wynosi 2,5 mg raz na dobę. Jeśli po 4 tygodniach docelowe ciśnienie tętnicze nie zostanie osiągnięte, dawkę tę zwiększa się do 5 mg raz na dobę. Nie badano stosowania dawek większych niż 5 mg na dobę w populacji pediatrycznej (patrz punkty 5.1 i 5.2).

##### *Dzieci w wieku poniżej 6 lat*

Brak dostępnych danych.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Amlodypina stosowana w podobnych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów młodszych jest tak samo dobrze tolerowana. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zwykły schemat dawkowania, jednak należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek, dlatego można ją stosować w zwykle zalecanych dawkach. Amlodypina nie ulega dializie.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ustalono schematu dawkowania dla pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, dlatego dawkę amlodypiny należy dobierać ostrożnie, zaczynając od najmniejszej z całego zakresu dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie badano farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczenie amlodypiną należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie powoli ją zwiększać.

#### Sposób podawania

Tabletki są przeznaczone do podawania doustnego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie amlodypiny jest przeciwwskazane u następujących pacjentów:

- z nadwrażliwością na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- z ciężkim niedociśnieniem tętniczym,
- we wstrząsie (w tym we wstrząsie sercopolnym),
- ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. ze znacznym zwężeniem zastawki aortalnej),
- niestabilną hemodynamicznie niewydolnością serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

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

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny u pacjentów z przełomem nadciśnieniowym.

##### *Pacjenci z niewydolnością serca*

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z niewydolnością serca.

W długotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień III i IV według NYHA) zgłaszana częstość obrzęku płuc w grupie leczonej amlodypiną była większa niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów kanałów

wapniowych, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą one zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC większe. Nie ustalono jeszcze zaleceń dotyczących dawkowania, dlatego leczenie amlodypiną należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki i zachować ostrożność na początku terapii i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne powolne dostosowywanie dawki i uważna kontrola stanu pacjenta.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Amlodypinę można stosować u tych pacjentów w zwykle zalecanych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypina nie ulega dializie.

#### *Amlopin zawiera sód*

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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

### *Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę*

#### *Inhibitory CYP3A4*

Silne lub umiarkowanie silne inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) mogą znacząco zwiększać ekspozycję na jednocześnie stosowaną amlodypinę, zwiększając ryzyko niedociśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna kontrola stanu klinicznego pacjenta i dostosowanie dawki.

#### *Leki indukujące CYP3A4*

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego 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.

Nie zaleca się podawania amlodypiny jednocześnie z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym ze względu na możliwość zwiększenia jej biodostępności i nasilenia u niektórych pacjentów działania zmniejszającego ciśnienie tętnicze.

Dantrolen (w infuzji): podanie werapamilu i dożylnie dantrolenu powodowało u zwierząt prowadzące do śmierci i związane z hiperkaliemią migotanie komór i zapaść krążeniową. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanałów wapniowych (takich jak amlodypina) pacjentom podatnym na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

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

Hipotensyjne działanie amlodypiny i innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych może się sumować.

Takrolimus: Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia we krwi takrolimusu stosowanego jednocześnie z amlodypiną, jednak farmakokinetyczny mechanizm tych interakcji nie został w pełni poznany.

W celu uniknięcia toksycznego działania takrolimusu, podczas stosowania amlodypiny u pacjentów leczonych takrolimusem konieczne jest kontrolowanie jego stężenia we krwi i dostosowanie dawki, gdy jest to wskazane.

Inhibitory mechanicznego celu rapamycyny (mTOR), takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami mTOR amlodypina może zwiększać ekspozycję na inhibitory mTOR.

Cyklosporyna: Nie przeprowadzono badań interakcji cyklosporyny z amlodypiną u zdrowych ochotników lub w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne zwiększenie minimalnego stężenia cyklosporyny (średnio 0%-40%). U leczonych amlodypiną pacjentów po przeszczepieniu nerki należy rozważyć kontrolowanie stężenia cyklosporyny i w razie konieczności zmniejszenie jej dawki.

Symwastatyna: jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77% w porównaniu z podawaniem samej symwastatyny. U pacjentów otrzymujących amlodypinę dawkę symwastatyny należy ograniczyć do 20 mg na dobę.

W badaniach klinicznych 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.

W badaniach na zwierzętach obserwowano szkodliwy wpływ dużych dawek amlodypiny na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania amlodypiny w czasie ciąży poza sytuacjami, gdy nie ma innej, bezpieczniejszej metody leczenia i gdy sama choroba stwarza większe zagrożenie dla matki i płodu.

##### *Karmienie piersią*

Amlodypina przenika do mleka kobiecego. 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. Decyzja o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia powinna uwzględniać korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia amlodypiną dla matki.

##### *Płodność*

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące możliwości wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach stwierdzono niepożądany wpływ na płodność samców (patrz punkt 5.3).

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

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów, u których występują zawroty głowy, bóle głowy, uczucie zmęczenia lub nudności, zdolność reakcji może być zaburzona. Zaleca się ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz uczucie zmęczenia.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas leczenia amlodypiną obserwowano i zgłaszano wymienione działania niepożądane, które występowały z następującą częstością: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często: ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często: ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko: ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko: ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukocytopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja, zmiany nastroju (w tym niepokój), bezsenność
	Rzadko	Splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)
	Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje
	Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie, neuropatia obwodowa
	Częstość nieznana	Zaburzenia pozapiramidowe
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)
	Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nagłe zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy)
	Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
	Niezbyt często	Kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)
	Niezbyt często	Wymioty, suchość w jamie ustnej
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, przerost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, 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
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Obrzęk kostek, kurcze mięśni
	Niezbyt często	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia oddawania moczu, nokturia, zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk
	Często	Uczucie zmęczenia, osłabienie
	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała

\* najczęściej z zastojem żółci

#### 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 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie dotyczące zamierzonego przedawkowania amlodypiny u ludzi jest niewielkie.

##### *Objawy*

Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych z możliwością odruchowej tachykardii. Opisywano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie układowe, również ze wstrząsem zakończonym zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

##### *Postępowanie*

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

Podanie leku zwężającego naczynia krwionośne może być pomocne w przywracaniu napięcia ścian naczyń i ciśnienia tętniczego pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Korzystne może być dożylnie podanie glukonianu wapnia 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 zmniejszało stopień wchłaniania amlodypiny.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści kanałów wapniowych, selektywni antagoniści kanałów wapniowych działający głównie na naczynia.

Kod ATC: C08CA01

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych należącym do grupy pochodnych dihydropirydyny (powolny inhibitor kanałów wapniowych lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń.

Dokładny mechanizm działania amlodypiny w dławicy piersiowej nie został do końca ustalony, ale w zmniejszeniu niedotlenienia mięśnia sercowego rolę odgrywają dwa typy działań:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, dzięki czemu zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi być pokonany przez mięsień sercowy. Ponieważ częstość akcji serca pozostaje niezmienną, takie zmniejszenie obciążenia serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.
2. Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje również rozszerzenie głównych tętnic i tętniczek wieńcowych w obszarach zarówno niezmiennych, jak i objętych niedokrwieniem. Prowadzi to do zwiększenia podaży tlenu w mięśniu sercowym u pacjentów ze skurczem naczyń wieńcowych (z dławicą Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne zmniejszenie ciśnienia tętniczego (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej), utrzymujące się przez 24 godziny. Ze względu na powolny początek działania, podanie amlodypiny nie powoduje nagłego niedociśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową dawkowanie jeden raz na dobę zwiększa całkowity czas wysiłku, opóźnia wystąpienie bólu dławicowego i jednomilimetrowego obniżenia odcinka ST. Amlodypina zmniejsza zarówno częstość napadów dławicy piersiowej, jak i pozwala na zmniejszenie ilości zażywanych tabletek trójazotanu glicerolu (nitrogliceryny).

Nie stwierdzono, aby podawanie amlodypiny wiązało się z jakimkolwiek niekorzystnym działaniem metabolicznym lub zmianami w zakresie lipidów osocza, dlatego może być stosowana u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

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

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym w chorobie niedokrwiennej serca oceniano u 1997 pacjentów w niezależnym, wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą CAMELOT (ang. Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). W badaniu tym przez 2 lata 663 pacjentów otrzymywało amlodypinę w dawce 5–10 mg, 673 pacjentów enalapryl w dawce 10-20 mg, a 655 pacjentów placebo, poza standardowym leczeniem statynami, lekami beta-adrenolitycznymi, lekami moczopędnymi i kwasem acetylosalicylowym. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 1. Wyniki wskazują, że leczenie amlodypiną związane było z rzadszą hospitalizacją z powodu dławicy piersiowej i rzadszymi zabiegami rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca.

**Tabela 1. Częstość istotnych skutków klinicznych w badaniu CAMELOT**

Skutki	Wskaźnik zdarzeń sercowo-naczyniowych ilość (%)			Amlodypina vs. placebo	
	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>					
Niepożądane działania sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Poszczególne składowe</u>					
Rewaskularyzacja wieńcowa	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacja z powodu dławicy	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Zawał serca niezakończony zgonem	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Udar lub TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	5 90,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją	0	4 (0,6)	1 (0,1)	nd	0,04
Świeżo rozpoznana choroba naczyń obwodowych	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skróty: CI – przedział ufności; TIA – przemijający napad niedokrwienny

#### *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 stopnia II-IV według NYHA wykazały, że amlodypina nie powoduje klinicznego nasilenia niewydolności serca, ocenianej za pomocą tolerancji wysiłku, wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory i objawów klinicznych.

Kontrolowane placebo badanie (PRAISE) mające na celu ocenę pacjentów z niewydolnością serca stopnia III-IV według NYHA, otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory ACE wykazało, że amlodypina nie zwiększa ryzyka śmiertelności lub łącznego ryzyka śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

Długotrwałe, kontrolowane placebo badanie kontrolne (PRAISE 2) wykazało, że amlodypina nie miała wpływu na całkowitą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV według NYHA bez klinicznych objawów lub obiektywnych objawów wskazujących na chorobę niedokrwienną, otrzymujących ustalone dawki inhibitorów ACE, glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych. W tej samej grupie pacjentów leczenie amlodypiną wiązało się ze zwiększeniem częstości obrzęku płuc.

#### **Leczenie w celu zapobiegania wystąpieniu zawału serca (badanie ALLHAT)**

Przeprowadzono randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą dotyczące chorobowości i śmiertelności (Leczenie hipotensyjne i hipolipemizujące w celu zapobiegania wystąpieniu zawału serca, ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack - ALLHAT), w celu porównania nowszych metod leczenia lekkiego lub umiarkowanego nadciśnienia tętniczego: amlodypiną w dawce dobowej 2,5-10 mg (antagonista kanałów wapniowych) lub lizynoprylem



w dawce dobowej 10-40 mg (inhibitor ACE), jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym chlortalidonem w dawce dobowej 12,5-25 mg.

Łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 55 lat lub starszych, przydzielono losowo do jednej z grup i obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym przebyty zawał serca lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowana inna choroba sercowo-naczyniowa na tle miażdżycowym (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2. (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu elektro- lub echokardiograficznym (20,9%), palenie papierosów (21,9%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca i niezakończonych zgonem zawałów serca. Nie stwierdzono znaczącej różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego między leczeniem amlodypiną i leczeniem chlortalidonem: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), p=0,65. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie większa u pacjentów otrzymujących amlodypinę niż w grupie chlortalidonu (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nie stwierdzono jednak różnicy w śmiertelności ze wszystkich przyczyn między grupą otrzymującą amlodypinę i grupą otrzymującą chlortalidon: RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02], p=0,20.

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

W badaniu z udziałem 268 dzieci w wieku od 6 do 17 lat głównie z nadciśnieniem wtórnym, porównanie amlodypiny w dawkach 2,5 mg i 5 mg z placebo wykazało, że obie dawki znacząco silniej zmniejszają skurczowe ciśnienie krwi niż placebo. Różnica między obiema dawkami nie była istotna statystycznie.

Nie badano długotrwałego wpływu amlodypiny na wzrastanie, dojrzewanie i ogólny rozwój dzieci. Nie ustalono również długotrwałej skuteczności leczenia amlodypiną w dzieciństwie na zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w wieku dorosłym.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Wchłanianie*

Amlodypina podana doustnie w dawkach terapeutycznych jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 6 do 12 godzin od podania. Całkowitą biodostępność ocenia się na 64 do 80%.

Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną amlodypiny.

### *Dystrybucja*

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że amlodypina wiąże się z białkami osocza w około 97,5%.

### *Metabolizm i wydalanie*

Końcowy okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 35 do 50 godzin i jest to spójne z dawkowaniem raz na dobę.

Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% macierzystego związku i 60% metabolitów wydalane jest w moczu.

### *Dzieci i młodzież*

Populacyjne badanie farmakokinetyczne przeprowadzono u 74 dzieci z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 roku do 17 lat; 34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat, a 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat), które otrzymywały amlodypinę w dawkach między 1,25 mg a 20 mg, podawanych raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat i u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat typowy klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił, odpowiednio, 22,5 i 27,4 l/godzinę u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/godzinę u dziewcząt. Obserwowano dużą międzyosobniczą zmienność ekspozycji. Liczba

danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 6 lat jest ograniczona.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu jest taki sam u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodszych. U osób w podeszłym wieku klirens amlodypiny zmniejsza się wraz ze zwiększeniem wartością AUC i wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji. Wartości AUC i okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca zwiększały się zgodnie z oczekiwaniami w badanej grupie wiekowej.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby stwierdzono zmniejszony klirens amlodypiny, który powodował wydłużenie okresu półtrwania i zwiększenie wartości AUC o około 40-60%.

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

#### *Toksyczny wpływ na reprodukcję*

Badania reprodukcji u szczurów i myszy, które otrzymywały dawki amlodypiny około 50-krotnie większe niż maksymalna zalecana dawka u ludzi (w przeliczeniu na mg/kg mc.) wykazały opóźnienie terminu porodu, wydłużenie porodu oraz zmniejszoną przeżywalność potomstwa.

#### *Zaburzenia płodności*

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów amlodypiny w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. 8-krotnie\* większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg), podawanych przez 64 dni samcom i przez 14 dni samicom w okresie przed łączeniem się zwierząt w pary. W innym badaniu, w którym samcom szczurów podawano przez 30 dni amlodypiny bezylan w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg mc., stwierdzono zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, a także zmniejszenie gęstości nasienia oraz liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

#### *Rakotwórczość, genotoksyczność*

U szczurów i myszy, które przez dwa lata otrzymywały w karmie amlodypinę w tak dobranej ilości, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc./dobę, nie dowiedziono działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc.\*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

Badania genotoksyczności nie wykazały działań na poziomie genów lub chromosomów.

\* w odniesieniu do pacjenta o masie ciała 50 kg

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Blister: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Pojemnik z HDPE: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

Tabletki są pakowane w blistry z folii Aluminium/PVC lub Aluminium/OPA/Aluminium/PVC umieszczane w tekturowym pudełku lub pakowane są w pojemnik z HDPE z zakrętką (z zabezpieczeniem gwarancyjnym).

Wielkości opakowań:

Blistry (Aluminium/PVC lub Aluminium/OPA/Aluminium/PVC):

10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 98, 100, 120 tabletek.

Pojemnik z HDPE: 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200, 250 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl, Austria

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

Amlopin 5 mg                      Pozwolenie nr 12884

Amlopin 10 mg                     Pozwolenie nr 12886

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7.05.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.04.2011 r.

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

04.07.2022 r.