

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Normapina 5 mg, tabletki
Normapina 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 6,035 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 5 mg amlodypiny.
Każda tabletki zawiera 13,870 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 10 mg amlodypiny

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Normapina 5mg: Białe lub prawie białe, okrągłe, niepodzielne tabletki.

Normapina 10 mg: Białe lub prawie białe, okrągłe, tabletki, podzielone w środku rowkiem, z jednej strony tabletki. Rowek dzielący służy do podziału tabletki na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Samoistne nadciśnienie tętnicze krwi
- Przewlekła stabilna dławica piersiowa
- Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetala)

Nadciśnienie tętnicze krwi

Normapina może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z diuretykami tiazydowymi, produktami blokującymi receptory beta-adrenergiczne lub inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Przewlekła stabilna lub naczynioskurczowa dławica piersiowa

Normapina może być podawana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami, jako dodatkowy produkt u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca oporną na leczenie odpowiednimi dawkami azotanów i (lub) produktów blokujących receptory beta-adrenergiczne. Normapina może być zastosowana nawet w tych przypadkach, gdy objawy kliniczne wskazują na występowanie skurczu naczyń lub ich zwężenia, mimo braku potwierdzenia wystąpienia tego stanu.

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, Normapina stosowana jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi oraz inhibitorami

konwertazy angiotensyny. U pacjentów z dławicą piersiową, Normapina 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

Zaleca się zwykle stosowane dawkowanie, jednakże należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkt 5.2.)

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Nie ustalono schematu dawkowania amlodypiny u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, dlatego dostosowując dawkę amlodypiny należy zachować ostrożność, dawka początkowa powinna być możliwie najmniejsza spośród wszystkich dostępnych (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo należy ją zwiększać. Podczas stosowania amlodypiny należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4.)

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Zmiany stężenia amlodypiny w surowicy nie są skorelowane ze stopniem uszkodzenia nerek, dlatego zaleca się zwykle stosowane dawkowanie. Amlodypina nie ulega dializie (patrz punkt 5.2.)

Dzieci i młodzież

Dzieci z nadciśnieniem w wieku od 6 do 17 lat

U dzieci w wieku od 6 do 17 lat zalecana doustna dawka początkowa w nadciśnieniu tętniczym krwi wynosi 2,5 mg raz na dobę, może być stopniowo zwiększana do 5 mg raz na dobę, jeśli ciśnienie tętnicze krwi nie ulegnie normalizacji po 4 tygodniach. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania dawki dobowej większej niż 5 mg na dobę u dzieci (patrz punkt 5.1 „Właściwości farmakodynamiczne” i punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”). Działanie amlodypiny na ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów poniżej 6 lat nie jest znane.

Amlodypiny w dawce 2,5 mg nie można uzyskać z produktu Normapina 5 mg, ponieważ tabletek tych nie można dzielić na dwie równe części.

Dzieci poniżej 6. roku życia

Brak dostępnych danych.

Sposób podania

Tabletki do podawania doustnego. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Normapina jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną, inne pochodne dihydropirydyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- we wstrząsie, w tym wstrząsie kardiogennym
- z ciężkim niedociśnieniem tętniczym krwi
- ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. stenoza aortalna dużego stopnia)

- z hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę u pacjentów z małą rezerwą czynnościową serca. Brak danych na temat stosowania amlodypiny w monoterapii u pacjentów z zawałem serca w okresie miesiąca od jego wystąpienia. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z niewydolnością serca. Długoterminowe badania kliniczne wykazały, że u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA) przyjmujących amlodypinę częściej występuje obrzęk płuc niż u pacjentów przyjmujących placebo. Nie wskazuje to jednak na nasilenie niewydolności mięśnia sercowego (patrz punkt 5.1.).

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę u tych pacjentów, gdyż nie ustalono schematu dawkowania.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występuje przedłużony okres półtrwania amlodypiny. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są skorelowane z nasileniem zaburzeń czynności nerek. Amlodypina nie ulega hemodializie.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Zwiększenie dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku wymaga zachowania ostrożności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na stężenie amlodypiny w osoczu

Inhibitory CYP3A4: przy jednoczesnym stosowaniu inhibitora CYP3A4, erytromycyny u młodych pacjentów i diltiazemu u pacjentów w podeszłym wieku, stężenie amlodypiny w osoczu zwiększało się odpowiednio o 22% i 50%. Jednak znaczenie kliniczne tej zależności jest niepewne. Nie można wykluczyć, że silniejsze inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir) bardziej niż diltiazem zwiększają stężenie amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie amlodypinę z inhibitorami CYP3A4. Nie wykazano jednak żadnych niekorzystnych interakcji z tym związanymi.

Induktory CYP3A4: brak danych dotyczących wpływu produktów leczniczych aktywujących CYP3A4 na metabolizm amlodypiny. Jednoczesne stosowanie produktów aktywujących CYP3A4 (np. ryfampicyny, ziela dziurawca) może zmniejszyć stężenie amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie amlodypinę i produkty aktywujące CYP3A4.

W badaniach klinicznych interakcji, sok grejpfrutowy, cymetydyna, preparaty glinu/magnezu (preparaty zobojętniające kwas solny w żołądku) i syldenafil nie wpływały na farmakokinetykę amlodypiny.

Wpływ amlodypiny na stężenie innych produktów leczniczych w osoczu

Amlodypina może nasilać działanie innych produktów przeciwnadciśnieniowych. W badaniach klinicznych interakcji, nie wykazano, że amlodypina wpływa na farmakokinetyczne własności atorwastatyny, digoksyny, etanolu (alkoholu), warfaryny i cyklosporyny.

Stosowanie amlodypiny nie wpływa na wyniki badań laboratoryjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na szczurach wykazały brak toksyczności z wyjątkiem wydłużenia porodu po zastosowaniu dawki 50-krotnie większej niż maksymalna dawka zalecana u ludzi. Zaleca się zastosowanie produktu leczniczego w ciąży wyłącznie, kiedy nie ma bezpiecznej alternatywy i kiedy leczona choroba powoduje większe ryzyko dla matki i płodu.

Laktacja

Nie ustalono czy amlodypina przenika do pokarmu kobiecego. Decyzję czy należy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub czy kontynuować/przerwać leczenie amlodypiną należy podjąć po uwzględnieniu korzyści dla dziecka wynikających z karmienia go piersią oraz korzyści dla matki wynikających ze stosowania amlodypiny.

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych 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 i obsługiwanie maszyn

Amlodypina może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów, u których występują zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność reakcji może być zaburzona. Szczególną ostrożność należy zachować na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące podczas leczenia amlodypiną pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością 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 układów i narządów MedDRA	Bardzo rzadko	Rzadko	Niezbyt często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia, trombocytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje alergiczne			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperglikemia			

Zaburzenia psychiczne		dezorientacja	bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja	
Zaburzenia układu nerwowego	hipertonia, neuropatia obwodowa		drżenie, zaburzenia smaku, osłabienie czucia powierzchniowego, parestezje	senność, zawroty głowy, ból głowy (szczególnie w początkowym okresie stosowania)
Zaburzenia oka			zaburzenie widzenia, w tym podwójne widzenie	
Zaburzenie ucha i błędnika			szumy uszne	
Zaburzenia serca	zawał serca, arytmia (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)		kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe	zapalenie naczyń		niedociśnienie tętnicze	uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel		duszność, katar	
Zaburzenia żołądka i jelit	zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, obrzęk dziąseł		wymioty, niestrawność, zaburzona czynność jelit w tym biegunka i zaparcie), suchość błon śluzowych jamy ustnej	ból brzucha, mdłości
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby, żółtaczka i zwiększona			

	aktywność enzymów wątrobowych*			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, wykwity na skórze	
	obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, nadwrażliwość na światło			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból stawów, ból mięśniowy, skurcze mięśni, ból pleców	obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zaburzenia w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			impotencja, ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			ból w klatce piersiowej, astenia, ból, złe samopoczucie	obrzęk, uczucie zmęczenia
Badania diagnostyczne			zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała	

* w większości przypadków jako konsekwencja cholestazy.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania amlodypiny u ludzi są ograniczone.

Objawy

Dostępne dane wskazują, iż po znacznym przedawkowaniu zwiększa się ryzyko nadmiernego rozszerzenia naczyń obwodowych, co może wywołać odruchową tachykardię. Opisano silne i długotrwałe utrzymujące się niedociśnienie tętnicze krwi, co prowadziło do wstrząsu, włącznie z wystąpieniem śmierci.

Leczenie

W przypadku wystąpienia znacznego niedociśnienia tętniczego krwi po przedawkowaniu konieczne jest podtrzymanie czynności układu sercowo-naczyniowego w tym monitorowanie czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn, kontrola objętości płynów ustrojowych i objętości wydalanego moczu.

W celu przywrócenia właściwego napięcia naczyniowego i odpowiedniego ciśnienia tętniczego krwi może być pomocny produkt zwężający naczynia, pod warunkiem, że nie występują przeciwwskazania do jego zastosowania. Można podać dożylnie glukonian wapnia, który hamuje działanie produktów blokujących kanały wapniowe.

W niektórych przypadkach korzystne może być płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywowanego do 2 godzin po przyjęciu 10 mg amlodypiny zmniejszyło jej wchłanianie.

Ze względu na fakt, że amlodypina silnie wiąże się z białkami osocza, skuteczność dializy prawdopodobnie będzie niewielka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści kanału wapniowego, selektywni antagoniści kanału wapniowego głównie z działaniami naczyniowymi.

Kod ATC: C08CA01

Amlodypina jest antagonistą kanału wapniowego. Hamuje napływ jonów wapniowych do komórek mięśnia sercowego oraz do komórek mięśni gładkich naczyń. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego zmniejszenia napięcia mięśni gładkich naczyń. Mechanizm działania w dławicy piersiowej nie został w pełni wyjaśniony.

Przypuszcza się, że jest dwojaki:

1. amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe zmniejszając całkowity opór obwodowy pokonywany przez serce (zmniejsza obciążenie następcze). Powoduje to zmniejszenie zużycia energii i zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen,
2. rozszerzenie głównych naczyń wieńcowych i tętniczek wieńcowych jest prawdopodobnie drugim mechanizmem działania amlodypiny. Rozszerzenie to zwiększa dopływ krwi i tlenu do mięśnia sercowego u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala.

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi podawanie amlodypiny raz na dobę zapewnia klinicznie znaczące zmniejszenie ciśnienia krwi (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej), utrzymujące się przez 24 godziny. Amlodypina podawana raz na dobę u pacjentów z dławicą piersiową zwiększa całkowity czas wysiłku, opóźnia wystąpienie napadu dławicy i jednomilimetrowego obniżenia odcinka ST. Amlodypina zmniejsza zarówno częstość napadów dławicy piersiowej, jak i zażywania tabletek doraźnej nitrogliceryny.

Stosowanie u pacjentów z chorobą niedokrwioną serca

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

Tabela 1. Częstość występowania istotnych efektów klinicznych w badaniu CAMELOT

Efekt	Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)			Porównanie amlodypiny i placebo	
	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)	0,003
<u>Poszczególne elementy</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 mięśnia sercowego niezakończony zgonem	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Udar mózgu lub TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	5 (0,8)	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)	NA	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: TIA – przemijający napad niedokrwienny

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne i badania kliniczne oparte na próbie wysiłkowej u pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) wykazały, że amlodypina nie prowadziła do klinicznego nasilenia niewydolności serca ocenianej za pomocą tolerancji wysiłkowej, wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory serca oraz objawów klinicznych.

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE) wykazano, że u pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA, stosujących digoksynę, produkty moczopędne lub inhibitory konwertazy angiotensyny, amlodypina nie zwiększała śmiertelności ani łącznego ryzyka śmiertelności i chorobowości związanego z niewydolnością serca.

W długoterminowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2) wykazano, że u pacjentów z niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA bez klinicznych objawów lub z obiektywnymi wynikami przypominającymi i wskazującymi chorobę niedokrwienną, stosujących stałe dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny, digoksyny i produktów moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na całkowitą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W badaniu tym stwierdzono, że stosowanie amlodypiny zwiększa częstość występowania obrzęku płuc, choć nie było to skorelowane ze zwiększonym nasileniem niewydolności serca w porównaniu z placebo.

Po zastosowaniu amlodypiny nie stwierdzono jej niekorzystnego wpływu na metabolizm lipidów, ani zmian ich stężenia w osoczu. Amlodypinę można stosować u pacjentów z astmą, cukrzycą lub dną moczanową.

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 kanału wapniowego) 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 badaniu u 268 dzieci w wieku od 6 do 17 lat, u których przeważało nadciśnienie wtórne krwi wykazano, że dawki 2,5 mg i 5,0 mg amlodypiny znacząco zmniejszyły ciśnienie skurczowe krwi w porównaniu z placebo. Różnice pomiędzy obiema dawkami nie były statystycznie istotne.

Nie przeprowadzono badań dotyczących długotrwałego działania amlodypiny na wzrost, pokwitanie i rozwój ogólny. Nie ustalono również skuteczności długotrwałego leczenia amlodypiną w okresie dzieciństwa, w celu zmniejszenia chorobowości sercowo-naczyniowej i śmiertelności u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie przez białka surowicy:

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych, amlodypina powoli wchłania się z przewodu pokarmowego. Obecność pokarmu nie wpływa na jej biodostępność. Całkowita dostępność biologiczna mieści się w przedziale 64 do 80%. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 6 do 12 godzinach od podania.

Objętość dystrybucji wynosi 21 l/kg, a $pK_a=8,6$. Amlodypina wiąże się z białkami osocza w około 98%.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Biotransformacja/Wydalenie:

Okres półtrwania w osoczu wynosi 35 do 50 godzin, co umożliwia podawanie amlodypiny w pojedynczej dawce dobowej. Stężenie w stanie stacjonarnym w osoczu występuje po 7-8 dniach stosowania produktu.

Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana do nieczynnych metabolitów. Z moczem, w postaci metabolitów, wydalone jest 60% amlodypiny, a jedynie 10% w postaci niezmienionej.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie AUC o około 40-60%.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku maksymalne stężenie amlodypiny w osoczu występuje po takim samym czasie jak u młodych pacjentów. Ze względu na zmniejszony klirens, okres półtrwania może być dłuższy, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) większe. W tej grupie pacjentów z zastoinową niewydolnością serca spodziewano się zwiększenia pola powierzchni pod krzywą (AUC) i dłuższego okresu półtrwania (patrz punkt 4.4.).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Amlodypina w znacznym stopniu jest metabolizowana do nieczynnych metabolitów. Około 10% podanej dawki jest wydalone z moczem w postaci nie zmienionej. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie zależą od stopnia nasilenia niewydolności nerek. Dlatego zaleca się zwykle stosowane dawki. Amlodypina nie ulega dializie.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Badanie farmakokinetyczne przeprowadzono w grupie 74 dzieci z nadciśnieniem krwi w wieku od 1 miesiąca do 17 lat (u 34 pacjentów w wieku od 6 lat do 12 lat i 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat), którzy otrzymali amlodypinę w dawkach od 1,25 mg do 20 mg podawanych raz lub dwa razy na dobę.

U dzieci w wieku od 6 lat do 12 lat i młodzieży w wieku od 13 do 17 lat klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił zazwyczaj odpowiednio 22.5 i 27.4 l/h u mężczyzn i 16.4 i 21.3 l/h u kobiet.

Stwierdzono dużą zmienność wpływu leku na każdego pacjenta. Dane dotyczące badań u dzieci w wieku poniżej 6 lat są niewystarczające.

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/m² 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/m² 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

celuloza mikrokrystaliczna
wapnia wodorofosforan, bezwodny
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 30 tabletek.

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

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medicplast Polska Sp. z o.o.
ul. Wólczyńska 232
01-919 Warszawa
Polska

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA (Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO