

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Damloc, 5 mg, tabletki

Damloc, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 5 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu.

Każda tabletki zawiera 10 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki 5 mg: białe lub prawie białe, płaskie, beczkowate, niepowlekane tabletki, o ukośnych krawędziach, o wymiarach 7,9 mm x 5,6 mm, z wytłoczonym napisem „C” z jednej strony i „58” z drugiej strony tabletki.

Tabletki 10 mg: Białe lub prawie białe, płaskie, okrągłe, niepowlekane tabletki, o średnicy 9,5 mm, o ukośnych krawędziach, z wytłoczonym napisem „C” z jednej strony i „59” z drugiej strony tabletki.

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 wynosi zazwyczaj 5 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym amlodypinę stosowano jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi lub inhibitorami konwertazy angiotensyny. W leczeniu dławicy piersiowej amlodypina może być stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi u pacjentów z dławicą oporną na azotany i (lub) odpowiednie dawki leków blokujących receptory beta-adrenergiczne.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Damloc stosowany w takich samych dawkach jest jednakowo dobrze tolerowany przez pacjentów w wieku podeszłym, jak i pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zwykły schemat dawkowania, jednak podczas zwiększania dawki należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego dostosowując dawkę amlodypiny należy zachować ostrożność oraz należy rozpocząć leczenie od najmniejszej zalecanej dawki (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 należy rozpocząć podawanie amlodypiny od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zmiany stężenia amlodypiny w surowicy nie są skorelowane ze stopniem zaburzeń czynności nerek, dlatego zaleca się zazwyczaj stosowane dawkowanie. Amlodypina nie jest eliminowana z organizmu podczas dializy.

Dzieci i młodzież

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

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 pożądaných wartości ciśnienia tętniczego. Dawki większe niż 5 mg na dobę nie były badane u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci w wieku poniżej 6. lat.
Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletki do podawania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Amlodypina jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- nadwrażliwością na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciężkim niedociśnieniem,
- wstrząsem (w tym wstrząsem kardiogenym),
- zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. stenoza aortalna dużego stopnia),
- hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebyciu ostrego zawału serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, w którym stosowano amlodypinę u pacjentów z ciężką

niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA) zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony, a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki oraz należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak i podczas zwiększania dawki amlodypiny. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy stopniowo zwiększać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek amlodypina może być stosowana w zalecanych dawkach. Stopień zaburzeń czynności nerek nie wpływa na zmianę stężenia amlodypiny w osoczu. Amlodypina nie podlega dializie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie narażenia na amlodypinę, skutkujące zwiększonym ryzykiem niedociśnienia. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4: Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

Nie należy stosować amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym z powodu możliwości zwiększenia biodostępności u niektórych pacjentów, co może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Dantrolen (wlew): U zwierząt, po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu, obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową, powiązane 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 tętniczego sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie krwi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus: Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi podczas stosowania z amlodypiną, chociaż mechanizm tej interakcji nie jest w pełni poznany. W celu uniknięcia toksycznego działania takrolimusu, podanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosowania jego dawki.

Cyklosporyna: Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub w jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie stężenia cyklosporyny (przedział 0% - 40%). U pacjentów po przeszczepieniu nerki, stosujących amlodypinę, należy monitorować stężenie cyklosporyny, a w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

Symwastatyna: Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg prowadziło do 77% zwiększenia narażenia na symwastatynę w porównaniu do symwastatyny stosowanej w monoterapii. U pacjentów stosujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne 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 toksyczny wpływ na rozmnażanie po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Stosowanie amlodypiny w ciąży zaleca się jedynie w przypadku, gdy nie można podać innego, bezpieczniejszego produktu oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy amlodypina przenika do mleka matki. 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 na szczurach zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amlodypina wywiera mały lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący

amlodypinę odczuwa zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności. Szczególną ostrożność należy zachować na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem to: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienia (zwłaszcza twarzy), ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy 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 $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja, zmiany nastroju (w tym lęk), bezsenność,
	Rzadko	Splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)
	Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezja
	Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia (w tym widzenie podwójne)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)
	Bardzo rzadko	Zawał serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
	Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
	Niezbyt często	Kaszel, niezbyt błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym

		biegunka i zaparcie)
	Niezbyt często	Wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, wzmożona potliwość, świąd, wysypka, wykwit skórny, pokrzywka
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni
	Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęki
	Często	Zmęczenie, osłabienie
	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

* w większości przypadków odpowiadające cholestazie

Zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia 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 181C, 02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U ludzi doświadczenie z zamierzonym przedawkowaniem jest ograniczone.

Objawy

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 wstrząsu, w tym wstrząsu zakończonym zgonem.

Leczenie

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

Lek zwężający naczynia może przywrócić prawidłowe napięcie ścian naczyń i ciśnienie krwi pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Podawany dożylnie glukonian wapnia może wpływać korzystnie, zmniejszając blokadę kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywnego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszyło szybkość wchłaniania amlodypiny.

Dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści, ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami osocza.

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), który hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego 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 pacjentów ze skurczem naczyń wieńcowych (dławica Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie produktu leczniczego raz na dobę powoduje klinicznie znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez cały 24-godzinny okres obserwacji. Z powodu powolnego początku działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownego obniżenia 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 napadów dławicowych, jak i konieczność stosowania glicerolu triazotanu.

Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne działania metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina nadaje się do stosowania u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą wieńcową 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 zdarzeń klinicznych w badaniu CAMELOT

Zdarzenie	Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)			Porównanie amlodypiny wobec 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)	,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

Tabela 1. Częstość występowania istotnych zdarzeń klinicznych w badaniu CAMELOT

Zdarzenie	Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)			Porównanie amlodypiny wobec placebo	
	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Wskaźnik ryzyka (95% przedział ufności)	Wartość P
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 pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie powoduje pogorszenia stanu klinicznego, określonego poprzez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasilenie objawów klinicznych.

W badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE), z udziałem pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny wykazano, że zastosowanie amlodypiny nie zwiększa śmiertelności ani łącznie chorobowości i śmiertelności pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo, (PRAISE-2) oceniano stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA, bez objawów lub cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych. Wykazano, że amlodypina nie miała wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc.

Leczenie zapobiegające występowaniu zawałów serca (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie 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, chlorotalidonem, w dawce 12,5-25 mg na dobę, w łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniu tętniczym.

33 357 pacjentów w wieku 55 lat lub starszych, z nadciśnieniem tętniczym, losowo przydzielono do grup i obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: uprzedni zawał serca lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) albo inne zdarzenie sercowo-naczyniowe o podłożu miażdżycowym w wywiadzie (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <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 amlodypiną i chlorotalidonem: 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 większa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę, w porównaniu do chlorotalidonu (10,2% wobec 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52], $p<0,001$). Jednakże 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], $p=0,20$.

Stosowanie u dzieci (w wieku 6 lat i starszych)

W badaniu z udziałem 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 zmniejszyły 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 z przyczyn sercowo-naczyniowych po osiągnięciu dorosłości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Całkowitą 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 osocza.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Metabolizm/Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji amlodypiny wynosi 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% leku jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem i tą samą drogą ulega wydaleniu około 60% metabolitów.

Stosowanie w zaburzeniach 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

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 wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca pole pod krzywą stężenia leku w czasie i okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększały się odpowiednio do wieku.

Stosowanie u dzieci

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w populacji 74 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat),

otrzymujących dawki amlodypiny pomiędzy 1,25 i 20 mg zarówno raz na dobę jak i dwa razy na dobę. U dzieci w wieku 6-12 lat i młodzieży w wieku 13-17 lat typowy klirens doustny (CL/F) wynosił odpowiednio 22,5 i 27,4 l/h u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Zaobserwowano dużą zmienność osobniczą w narażeniu. Dane zgłaszane dla dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na rozmnażanie

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach 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 na szczurach, 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 oraz 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 ani na poziomie genów ani chromosomów.

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

celuloza mikrokrystaliczna (PH-112)
celuloza mikrokrystaliczna (PH-101)
wapnia wodorofosforan bezwodny
karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające 30, 60, 90 lub 120 tabletek w tekturowym pudełku. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

S-LAB Sp. z o.o.
ul. Kielczowska 2
55-095 Mirków

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO