

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlaxopin, 5 mg, tabletki
Amlaxopin, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki 5 mg:
Każda tabletkę zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Tabletki 10 mg:
Każda tabletkę zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Amlaxopin, 5 mg, tabletki: białe, niepowlekane, okrągłe, płaskie tabletki (8 mm) z linią podziału po jednej stronie i wytłoczeniem AB5 po drugiej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Amlaxopin, 10 mg, tabletki: białe, niepowlekane, okrągłe, płaskie tabletki (10 mm) z linią podziału po jednej stronie i wytłoczeniem AB10 po drugiej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze.
Przewlekła, stabilna dusznica bolesna.
Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetalą).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W leczeniu zarówno nadciśnienia tętniczego jak i choroby niedokrwiennej serca zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę i dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, amlodypinę stosowano jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi lub inhibitorami konwertazy angiotensyny. U pacjentów z dławicą piersiową, Amlaxopin 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 produktu leczniczego Amlaxopin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Amlodypina stosowana w podobnych dawkach jest jednakowo dobrze tolerowana przez pacjentów 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).

Zaburzenia czynności wątroby

Schemat dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie został ustalony, dlatego dostosowując dawkę amlodypiny, należy zachować ostrożność i 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.

Zaburzenia 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 w wieku od 6 do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym

Zalecana dawka doustna obniżająca ciśnienie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat to 2,5 mg raz na dobę jako dawka początkowa, zwiększona do 5 mg raz na dobę, jeśli po 4 tygodniach nie zostanie osiągnięte docelowe ciśnienie tętnicze. Dawki większe niż 5 mg na dobę nie były badane u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dawkę 2,5 mg można uzyskać, stosując produkt leczniczy Amlaxopin o mocy 5 mg, ponieważ tabletki są wyprodukowane z możliwością przełamania na połowy.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Amlodypina jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- Nadwrażliwością na amlodypinę, pochodne dihydropirydyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkim niedociśnieniem tętniczym.
- Wstrząsem (włączając wstrząs kardiogeny).
- Zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. znaczne zwężenie zastawki aortalnej).
- Niestabilną hemodynamicznie niewydolnością serca po ostrym zawale serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym nie zostały ustalone.

Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością serca. W długotrwałym badaniu klinicznym u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III lub IV wg NYHA) obserwowano

większą częstość obrzęku płuc u pacjentów leczonych amlodypiną w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (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.

Zaburzenia czynności wątroby

Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; zalecenia dotyczące dawkowania nie zostały dotychczas ustalone. Stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki, należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia jak również w okresie 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 zalecana jest ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Niewydolność nerek

Amlodypina może być stosowana u tych pacjentów w normalnej dawce. Zmiany w stężeniu amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypina nie jest usuwana drogą dializy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) może powodować zwiększenie, w tym znaczne, narażenia na amlodypinę, skutkujące zwiększonym ryzykiem niedociśnienia. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku. Może być konieczna kontrola kliniczna 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 jeść grejpfrutów ani pić soku grejpfrutowego podczas stosowania amlodypiny, ponieważ może zwiększyć się biodostępność u niektórych pacjentów, co może skutkować nasileniem działania obniżającego ciśnienia tętniczego.

Dantrolen (w infuzji): 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

Amlodypina może powodować nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

W badaniach klinicznych nad interakcjami, amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

Takrolimus: Istnieje ryzyko zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni poznany. W celu uniknięcia toksyczności takrolimusu, stosowanie amlodypiny u pacjentów leczonych

takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi oraz, w razie potrzeby, dostosowania dawki takrolimusu.

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

Symwastatyna: jednoczesne, wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg powodowało zwiększenie narażenia na symwastatynę o 77% w porównaniu z symwastatyną podawaną w monoterapii. U pacjentów stosujących jednocześnie amlodypinę maksymalna dawka symwastatyny to 20 mg na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania amlodypiny u kobiet ciężarnych nie zostało ustalone.

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 bezpieczniejszej alternatywy oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Stwierdzono obecność amlodypiny u karmionych piersią niemowląt, których matki były poddane leczeniu. Nie jest znany wpływ amlodypiny na niemowlęta.

Decyzję o kontynuowaniu/zaprzestaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu/zaprzestaniu leczenia amlodypiną należy podejmować po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z 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 i obsługiwanie maszyn

Amlodypina może w niewielkim lub umiarkowanym stopniu wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjentów przyjmujących amlodypinę wystąpią zawroty głowy, ból głowy, uczucie zmęczenia lub nudności, zdolność do reakcji może być zaburzona. Ostrożność należy zachować zwłaszcza 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, obrzęki oraz zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane obserwowano i odnotowywano podczas leczenia amlodypiną 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: ($\leq 1/10\ 000$).

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	bezsenna, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja
	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	wzmożone napięcie mięśni, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Często	zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
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
	Niezbyt często	niedociśnienie
	Bardzo rzadko	zapalenie naczyń krwionośnych
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 błony śluzowej jamy ustnej
	Bardzo rzadko	zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	zapalenie wątroby, żółtaczkę, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierna potliwość, świąd, wysypka, wykwit, 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 oddawania moczu, 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	obrzęk
	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 współistniejące z cholestażą

W wyjątkowych przypadkach odnotowano występowanie 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

Doświadczenia z zamierzonym przedawkowaniem amlodypiny u ludzi są niewielkie.

Objawy

Dostępne dane sugerują, że duże przedawkowanie może spowodować znaczne rozszerzenie naczyń obwodowych i prawdopodobnie tachykardię z odbicia. Obserwowano wyraźne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie oraz z możliwym wstrząsem zakończonym zgonem.

Leczenie

Klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego w tym częstej kontroli czynności serca i układu oddechowego, uniesienia ramion i nóg oraz monitorowania objętości wewnątrznaczyniowej i ilości wydalanego moczu.

W celu przywrócenia właściwego napięcia naczyniowego i ciśnienia tętniczego, może być pomocne podanie leku zwężającego naczynia, pod warunkiem, że nie występują przeciwwskazania do jego zastosowania. Korzystne może być dożylnie podanie glukonianu wapnia, hamującego działanie antagonistów wapnia.

W niektórych przypadkach przydatne może okazać się płukanie żołądka. U zdrowych ochotników podanie węgla aktywowanego do 2 godzin po przyjęciu 10 mg amlodypiny znacząco zmniejszało wchłanianie amlodypiny.

Ponieważ amlodypina w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dializa prawdopodobnie nie będzie skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści wapnia, wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym.

Kod ATC: C08 CA 01

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, w jakim amlodypina łagodzi objawy dławicy piersiowej nie jest w pełni wyjaśniony, jednak amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia sercowego poprzez dwa następujące rodzaje działań:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki przedwłosowate i w ten sposób zmniejsza opór obwodowy (ciążenia 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 tętniczym 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 chorych z chorobą niedokrwinną serca podanie amlodypiny w jednej dawce dobowej wydłuża czas możliwego do wykonania wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia bólu wieńcowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, 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 i amlodypina jest odpowiednia 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, o nazwie CAMELOT (*ang. Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*) z udziałem 1997 pacjentów. Przez 2 lata 663 pacjentów uczestniczących w badaniu otrzymywało amlodypinę w dawce 5-10 mg, 673 pacjentów otrzymywało enalapryl w dawce 10-20 mg, a 655 pacjentów 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

<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)	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)	Nie dotyczy	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 niedokrwienności

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 prowadzi do pogorszenia stanu klinicznego pacjentów określonego poprzez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasilenie objawów klinicznych.

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE) przy zastosowaniu podwójnie ślepej próby u pacjentów z ciężką niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami ACE wykazano, że amlodypina nie zwiększała ryzyka śmiertelności i łącznego ryzyka śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

W przedłużonej obserwacji, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (PRAISE 2) u pacjentów z III i IV wg NYHA stopniem niewydolności serca bez stwierdzonej klinicznie ani w badaniach choroby niedokrwiennej leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych wykazano, że amlodypina nie wpływa na całkowitą śmiertelność lub śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych. W badaniach tych leczenie amlodypiną było związane ze zwiększeniem częstości 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 na dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylem 10-40 mg na dobę (inhibitor ACE) - jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym chlortalidonem 12,5-25 mg na dobę, 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%).

Pierwszorzędownym 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 drugorzędowego 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.

Dzieci i młodzież (w wieku 6 lat i starsze)

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 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

Wełnianie, 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/wydalanie

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 wydalane w postaci niezmienionej z moczem i tą samą drogą ulega wydalaniu 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 pacjentów 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 były jak oczekiwano u pacjentów w badanej grupie wiekowej.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w populacji 74 dzieci w wieku od 1 roku 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 u osób płci męskiej 22,5 i 27,4 l/h oraz u osób płci żeńskiej 16,4 i 21,3 l/h. Zaobserwowano dużą zmienność w ekspozycji między osobnikami. Dane zgłaszane dla dzieci w wieku poniżej 6 lat 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 mc.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg na 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 prowadzonym na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezyłanu w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg mc. przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatozoidów 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 mc. na 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

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100 i 300 tabletek (30x10, opakowanie szpitalne).

Pojemniki plastikowe (HDPE) zamykane plastikową nakrętką (LDPE) z pierścieniem wokół zamknięcia, opakowania 20, 50, 100 i 300 tabletek (30x10, opakowanie szpitalne).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg: 15548

10 mg: 15549

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.05.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.09.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.11.2017