

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlodipinum 123ratio, 5 mg, tabletki
Amlodipinum 123ratio, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera amlodypiny bezyłan w ilości odpowiadającej 5 mg amlodypiny.
Każda tabletką zawiera amlodypiny bezyłan w ilości odpowiadającej 10 mg amlodypiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.

5 mg:

Białe, okrągłe, tabletki (8 mm), na jednej stronie lekko wklęsłe z rowkiem dzielącym i oznaczeniem „A 5”, na drugiej stronie lekko wypukłe i gładkie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

10 mg:

Białe, okrągłe, tabletki (11 mm), na jednej stronie lekko wklęsłe z rowkiem dzielącym i oznaczeniem „A 10”, na drugiej stronie lekko wypukłe i gładkie.

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 Prinzmetalą).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W leczeniu zarówno nadciśnienia oraz piersiowej choroby niedokrwiennej zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 5 mg amlodypiny raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę w zależności od efektu klinicznego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, amlodypinę stosowano w połączeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. U pacjentów z dławicą piersiową oporną na azotany i (lub) odpowiednie dawki leków blokujących receptory beta, amlodypina może być stosowana w monoterapii lub w połączeniu z innymi produktami leczniczymi przeciw dławicy piersiowej. 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

Amlodypina stosowana w takich samych dawkach jest jednakowo dobrze tolerowana przez chorych w wieku podeszłym i młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się normalny schemat dawkowania, n, 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, 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 usuwana podczas dializy.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym
Zalecana doustna początkowa dawka przeciwnadciśnieniowa u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat wynosi 2,5 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 5 mg raz na dobę, jeśli w ciągu 4 tygodni nie uzyskano pożądanych 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 poniżej 6. roku życia.
Brak dostępnych danych.

Sposób podania

Tabletki do podania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie amlodypiny jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje:

- nadwrażliwość na substancję czynną, inne dihydropirydyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- ciężkie niedociśnienie,
- wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny,
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aortalnej znacznego stopnia),
- niestabilna dławica piersiowa po przebytych ostrym zawale mięśnia sercowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca.

W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA), wykazano zwiększenie częstości obrzęku płuc u pacjentów leczonych amlodypiną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Nie wskazywało to jednak na nasilenie niewydolności serca (patrz punkt 5.1). Leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych, 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 przedłużony a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dotychczas nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. W związku z tym stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki, należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia jak również podczas zwiększania dawki amlodypiny. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy stopniowo zwiększać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę..

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

W tej grupie pacjentów amlodypinę można stosować w zalecanych dawkach. Zmiany w stężeniu amlodypiny w osoczu nie są związane ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypina nie jest usuwana podczas dializy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie wpływu amlodypiny na organizm poprzez zwiększenie ryzyka niedociśnienia. Znaczenie kliniczne niniejszej zmiany może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz odpowiednie dostosowanie dawki.

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę z amlodypiną istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Jeśli pacjent otrzymuje jednocześnie klarytromycynę i amlodypinę zaleca się ścisłą obserwację pacjenta.

Substancje indukujące CYP3A4

Podczas jednoczesnego stosowania znanych substancji indukujących CYP3A4 w skojarzeniu z amlodypiną stężenie amlodypiny w osoczu może być różne. Dlatego należy monitorować ciśnienie krwi i rozważyć zmianę dawkowania zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu, szczególnie w przypadku silnych substancji indukujących CYP3A4 (np. ryfampicyny, ziela dziurawca).

Stosowanie amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym nie jest wskazane ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności, co u niektórych pacjentów może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Dantrolen (wlew):

U zwierząt po dożylnym podaniu werapamilu i dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapasć krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego, 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 sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus

W przypadku jednoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni zrozumiały. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i, w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub 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

Symwastatyna: jednoczesne wielokrotne podawanie dawek 10 mg amlodypiny z 80 mg symwastatyny powodowało wzrost ekspozycji na symwastatynę o 77% w porównaniu z symwastatyną podawaną w monoterapii. Dawka symwastatyny u pacjentów stosujących jednocześnie amlodypinę powinna zostać ograniczona 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.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

Stosowanie w okresie ciąży jest zalecane tylko wtedy, gdy nie istnieje bezpieczniejsza forma leczenia lub gdy choroba stanowi większe niebezpieczeństwo dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Ilość amlodypiny którą otrzymuje karmione niemowlę szacuje się na poziomie międzykwartylowym 3-7%, maksymalnie do 15% dawki przyjętej przez karmiącą kobietę.

Wpływ amlodypiny na niemowlęta jest nieznan.

Decyzję o kontynuowaniu/przerwaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu/przerwaniu terapii amlodypiną należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści ze stosowania amlodypiny dla matki.

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 ma niewielki lub 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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem obejmowały: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienia twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W czasie leczenia amlodypiną zaobserwowano i zgłoszono następujące działania niepożądane występujące z podaną częstością: Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$); Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$); Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układowo- narządowa	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 niepokój), 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	Zwiększone napięcie, neuropatia obwodowa
	Nieznana	Zaburzenia pozapiramidowe
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia (m.in. podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
	Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego

Zaburzenia naczyniowe	Często	Nagle zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
	Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
	Niezbyt często	Kaszel, nieżyt błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, nudności, niestrawność, zaburzenia czynności jelit (w tym biegunka i zaparcie)
	Niezbyt często	Wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, rozrost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierna potliwość, świąd, wysypka, wykwity, pokrzywka
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Nieznana	Toksyczna nekroliza naskórka (TEN)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Często	Obrzęk w 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	Bóle w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

*najczęściej związane 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można również zgłaszać do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia w zakresie celowego przedawkowania amlodypiny u ludzi są ograniczone.

Objawy

Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie może prowadzić do nadmiernego rozszerzenia naczyń krwionośnych obwodowych i prawdopodobnie do odruchowej tachykardii. Zgłaszano znaczne i prawdopodobnie przedłużone niedociśnienie tętnicze, aż do wstrząsu zakończonego zgonem.

Leczenie

Klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga podtrzymywania czynności układu sercowo – naczyniowego, w tym monitorowania pracy serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości wewnątrznaczyniowej płynów i ilości wydalanego moczu.

Podanie leku zwężającego naczynia może być pomocne w przywracaniu napięcia ściany naczyń i ciśnienia tętniczego, o ile nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu przeciwdziałania blokadzie kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach korzystne może okazać się płukanie żołądka. Wykazano, że u zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywowanego w ciągu 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg zmniejszyło stopień wchłaniania leku.

Ponieważ amlodypina w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, dializa będzie prawdopodobnie nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści kanału wapniowego, selektywni antagoniści kanału wapniowego głównie z działaniami naczyniowymi. Kod ATC: C08CA01.

Kod ATC: C08CA01

Działanie farmakodynamiczne i mechanizm działania

Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (poważny inhibitor kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych), i hamuje przez błonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

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

Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej przez amlodypinę nie jest w pełni określony, wiadomo jednak, że amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia serca poprzez dwa rodzaje działań:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, zmniejszając w ten sposób całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi pokonać praca serca. Ponieważ częstość skurczów serca pozostaje niezmienną działaniem to zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.
2. Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje również prawdopodobnie rozszerzenie dużych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych w skutek niedokrwienia. Działanie to zwiększa zaopatrzenie w tlen u chorych ze skurczem naczyń wieńcowych (dławica piersiowa Prinzmetal).

Podawanie leku raz na dobę pacjentom z nadciśnieniem tętniczym skutkuje istotnym klinicznie obniżeniem ciśnienia krwi zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej, przez cały 24-o godzinny okres obserwacji. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

Stosowanie raz na dobę amlodypiny u pacjentów z dławicą piersiową zwiększa całkowitego czasu wysiłku, opóźnia wystąpienia bólu dławicowego, obniżenia odcinka ST o 1 mm oraz zmniejsza częstość wystąpienia napadów dławicy oraz zmniejsza liczbę spożywanych tabletek nitrogliceryny.

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

Choroba niedokrwienna serca

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą niedokrwieną 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

<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)	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

Niewydolność serca

Badania hemodynamiczne u pacjentów z niewydolnością serca i badania kliniczne oparte na próbie wysiłkowej u pacjentów z niewydolnością serca stopnia II-IV wykazały, że amlodypina nie powodowała pogorszenia stanu pacjentów mierzonego za pomocą tolerancji wysiłku, wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory i objawów klinicznych.

Badania kontrolowane placebo (PRAISE), zaprojektowane w celu oceny pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory ACE wykazało, że amlodypina nie powodowała zwiększenia ryzyka śmiertelności ani połączonego ryzyka śmiertelności i chorobowości pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2) z zastosowaniem amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA bez objawów klinicznych z wyników badań wskazujących na istniejącą chorobę niedokrwienną, przyjmujących stałe dawki inhibitorów ACE, preparatów naparstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie wpływała na śmiertelność ogólną z przyczyn sercowo - naczyniowych. W tej samej populacji pacjentów stosowanie amlodypiny wiązało się z częstszym występowaniem obrzęku płuc.

Leczenie zapobiegające występowaniu zawałów serca (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane metodą podwójnie ślepej próby badanie, dotyczące zachorowalności i śmiertelności, zatytułowane „Leczenie hipotensyjne i obniżające stężenie lipidów w celu zapobiegania występowaniu zawałów serca” (ang. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack - ALLHAT*), w celu porównania nowych metod leczenia: amlodypiną 2,5-10 mg/d (antagonista 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.

Dzieci (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 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 po osiągnięciu dorosłości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja, wiązanie przez białka surowicy:

Po podaniu doustnym 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 wykazano, że wiązanie amlodypiny *in vitro* z białkami osocza wynosi około 97,5 %.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Biotransformacja/wydalanie

Okres półtrwania eliminacji amlodypiny w fazie końcowej wynosi od 35 do 50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów z czego 10% 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

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu krwi jest identyczny u osób w podeszłym wieku jak u młodszych pacjentów.

U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny wykazuje tendencję do zmniejszania się wraz ze zwiększeniem pola powierzchni pod krzywą AUC i wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie pola powierzchni pod krzywą AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca mieściły się w zakresach przewidywanych dla pacjentów z tej grupy wiekowej.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono farmakokinetyczne badanie populacyjne z udziałem 74 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 17 lat (w tym 34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat i 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat) z nadciśnieniem tętniczym, którym podawano amlodypinę w dawkach od 1,25 mg do 20 mg raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat i młodzieży w wieku od 13 do 17 lat średni klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił odpowiednio 22,5 i 27,4 l/h u chłopców oraz

odpowiednio 16,4 i 21,3 l/h u dziewczynek. Odnotowano dużą różnorodność osobniczą w narażeniu. Dane dotyczące 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 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

Blister - 5 lat
Butelka HDPE – 2 lata
Butelka HDPE – okres ważności po pierwszym otwarciu – 4 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1. Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

5 mg

Wielkości opakowań: 15, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 200, 250 i 300 (10 x 30) tabletek.

Opakowania kalendarzowe: 28 tabletek.

Opakowania szpitalne: 50 tabletek.

10mg

Wielkości opakowań: 14, 15, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 200 i 250 tabletek.

Opakowania kalendarzowe: 28 tabletek.

Opakowania szpitalne: 50 tabletek.

2. Butelka HDPE z białą nieprzezroczystą nakrętką z zabezpieczeniem typu Twist-off.

Białe nieprzezroczyste opakowania z polietylenu:

Tabletki 5mg

35 ml: 30, 98 i 100 jednostek / butelka

75ml: 200 i 250 jednostek / butelka

Tabletki 10mg

35 ml: 30 jednostek / butelka

75ml: 98 i 100 jednostek / butelka

150ml: 200 i 250 jednostek / butelka

Biały nieprzezroczysty pojemnik z polipropylenu z nakrętką z zabezpieczeniem typu Twist-off.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

123ratio Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

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

15768
15769

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

14.07.2009 r./05.02.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

