

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMLOZEK, 5 mg, tabletki
AMLOZEK, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 5 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezyłanu.
Każda tabletką zawiera 10 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezyłanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki z wytłoczoną cyfrą 5 po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

Tabletki z wytłoczoną liczbą 10 po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze.

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.

Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetal).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W leczeniu zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i dławicy piersiowej, dawka początkowa 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 oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. W leczeniu dławicy piersiowej amlodypina może być stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi 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 amlodypiny.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Amlodypina stosowana w takich samych dawkach jest jednakowo dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku podeszłym, jak i 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).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono schematu dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, dlatego dostosowując dawkę amlodypiny należy zachować ostrożność, a leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dawki z zakresu stosowanych dawek (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 leczenie amlodypiną należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać.

Zaburzenia 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 z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 17 lat

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 pożądanego 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 którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- z ciężkim niedociśnieniem
- we wstrząsie (w tym wstrząsie kardiogenym)
- ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. stenoza aortalna dużego stopnia)
- z hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebyciu ostrego zawału mięśnia sercowego.

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 (klasa III i IV wg NYHA), zanotowano większą częstość występowania obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz punkt 5.1). Leki z grupy antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować 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 - dotychczas nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie 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

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

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

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybiczne, makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie wpływu amlodypiny na organizm skutkujące zwiększonym ryzykiem zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz odpowiednie dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Stosowanie amlodypiny z grejpfrutem lub 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 podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkalemii zaleca się unikanie jednoczesnego podania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie amlodypiny obniżające ciśnienia tętnicze sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie krwi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus

W przypadku jednoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko zwiększenia 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.

Inhibitory kinazy mTOR (saczy cel rapamycyny):

Inhibitory kinazy mTOR, np. syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów kinazy mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

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 jej dawkę.

Symwastatyna

Jednoczesne, wielokrotne stosowanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny 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.

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

Stosowanie amlodypiny w ciąży jest możliwe tylko w przypadkach, gdy nie ma innego, bezpieczniejszego produktu oraz, gdy choroba stanowi większe ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan. Decyzję, czy kontynuować lub przerwać karmienie piersią, czy kontynuować lub przerwać podawanie amlodypiny, należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i 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 na szczurach zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący amlodypinę odczuwa zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności. Należy zachować ostrożność, zwłaszcza 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 zaczerwienienie (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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja i narządów	układów	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, parestezje
		Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie, 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 mięśnia sercowego
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, 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, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki		Niezbyt często	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry,

Klasyfikacja i narządów	układów	Częstość	Działania niepożądane
podskórnej			wzmoczona potliwość, świąd, wysypka, wykwit skórny, pokrzywka
		Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
		Częstość nieznana	Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka
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 związane z cholestazą

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

fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 niedociśnieniu, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu zakończonym zgonem.

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

Leczenie

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

Lek zwężający naczynia krwionośne może przywrócić prawidłowe napięcie ścian naczyń i ciśnienie tętnicze, 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 aktywowanego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszyło szybkość absorpcji 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) i hamuje przezbłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

Mechanizm działania obniżającego ciśnienie tętnicze 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 całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi pokonać praca serca. 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 mięśnia serca w tlen u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetal).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie produktu leczniczego raz na dobę powoduje klinicznie znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, trwające 24 godziny. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową podanie amlodypiny w pojedynczej dawce dobowej wydłuża czas możliwego do wykonania wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza też zarówno częstość występowania napadów dławicowych, jak i zapotrzebowanie na glicerolu triazotan.

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

Stosowanie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oceniano w niezależnym, wielośrodkowym, 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 wobec 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)	,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
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 chorych 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 kontrolowanym przeprowadzonym z użyciem placebo (PRAISE), u chorych z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny wykazano, że zastosowanie amlodypiny nie zwiększa umieralności ani łącznie chorobowości i umieralności pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2), stosowanie amlodypiny u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością krążenia (NYHA III i IV) bez objawów lub cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I), glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych, 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 mięśnia sercowego (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 chlorotalidonem 12,5-25 mg/d, w łagodnym lub umiarkowanie nasilonym nadciśnieniu tętniczym.

33 357 pacjentów w wieku powyżej 55 lat, z nadciśnieniem tętniczym, losowo przydzielono do grup i obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: uprzedni zawał mięśnia sercowego 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 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 z zastosowaniem amlodypiny i chlorotalidonu: 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 zachorowalności i śmiertelności na choroby układu krążenia po osiągnięciu dorosłości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, 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. 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 surowicy.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Metabolizm/Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji amlodypiny z osocza 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 przedłużenie okresu półtrwania 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 i młodzieży

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 płodność

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 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 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/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.

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w suchym miejscu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 30 tabletek lub 60 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amlozek, 5 mg, tabletki, pozwolenie nr 7997
Amlozek, 10 mg, tabletki, pozwolenie nr 7998

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.11.1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.01.2004 r.

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