

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ApoAmlo, 5 mg, tabletki
ApoAmlo, 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

ApoAmlo, 5 mg, tabletki:

Białe lub prawie białe, spłaszczone tabletki o ściętych krawędziach, w kształcie beczkowatym, z wytłoczonym napisem „C” po jednej stronie i „58” po drugiej stronie. Rozmiar tabletki to 7,9 mm na 5,6 mm.

ApoAmlo, 10 mg, tabletki:

Białe lub prawie białe, spłaszczone, okrągłe tabletki (o średnicy 9,5 mm), o ściętych krawędziach, z wytłoczonym napisem „C” po jednej stronie i „59” po drugiej stronie.

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 reakcji na leczenie.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ApoAmlo stosowano jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. U pacjentów z dławicą piersiową produkt leczniczy ApoAmlo może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi u pacjentów z dławicą oporną na azotany i (lub) odpowiednie dawki beta-adrenolityków.

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Produkt leczniczy ApoAmlo stosowany w takich samych dawkach jest jednakowo dobrze tolerowany 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 zaleceń odnośnie dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby; należy zachować ostrożność i rozpocząć leczenie od najmniejszej zalecanej dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U takich pacjentów należy rozpocząć leczenie od najmniejszej zalecanej dawki, a następnie powoli ją zwiększać.

Zaburzenia czynności nerek

Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, dlatego zaleca się zwykły schemat dawkowania. Amlodypina nie jest eliminowana z organizmu podczas dializy.

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 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

Podanie doustne.

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 kardiogennym);
- zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. znaczne zwężenie zastawki aorty);
- niestabilną hemodynamicznie niewydolnością serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca należy zachować ostrożność. W długotrwałym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA) częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną w porównaniu z grupą 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.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Amlodypina może być stosowana u tych pacjentów w zwykłych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są skorelowane ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Amlodypina nie ulega dializie.

ApoAmlo zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, 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 przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie narażenia na amlodypinę, skutkujące zwiększonym ryzykiem zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Zaleca się ścisłą obserwację pacjentów podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i klarytromycyny. Znaczenie kliniczne tej zmiany farmakokinetycznej może być bardziej wyraźne u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz 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.

Nie należy stosować amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności u niektórych pacjentów, co może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Dantrolen (we wlewie)

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, pacjentom podatnym na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie amlodypiny polegające na obniżaniu ciśnienia krwi sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie krwi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus

W przypadku równoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko podwyższonego 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 (ssaczy 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 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

Jednoczesne, wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg spowodowało 77% zwiększenie narażenia na symwastatynę w porównaniu do monoterapii symwastatyną. U pacjentów przyjmujących 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

Brak wystarczających danych na temat 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 amlodypiny w czasie ciąży zaleca się jedynie, jeśli nie można zastosować bezpieczniejszego leczenia alternatywnego, a choroba powoduje 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. Podejmując decyzję, czy kontynuować/ zaprzestać karmienia piersią, czy kontynuować/ zaprzestać leczenia amlodypiną, należy uwzględnić 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 u 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. U pacjentów przyjmujących amlodypinę, u których występują zawroty głowy, ból głowy, uczucie zmęczenia lub nudności, zdolność reakcji może być zaburzona. Należy zachować ostrożność, szczególnie 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, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zaobserwowano podczas leczenia amlodypiną z następującą częstością występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej 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 (szczególnie na początku leczenia)
	Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parastezja
	Bardzo rzadko	Hipertonia, neuropatia obwodowa
	Częstość nieznana	Zaburzenia pozapiramidowe
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 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	Niezbyt często	Duszność
	Bardzo rzadko	Kaszel, nieżyt 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, osutka, 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 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	Uczucie zmęczenia, osłabienie
	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

*przeważnie odpowiadające cholestazie

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, 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 sugerują, że znaczące przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych z odruchową tachykardią. Opisywano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie układowe, w tym wstrząs zakończonym zgonem.

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

Leczenie

Klinicznie istotne niedociśnienie po przedawkowaniu amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu krążenia, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn i kontrolowania objętości krwi krążącej i ilości wydalanego moczu.

Lek zwężający naczynia krwionośne może przywrócić napięcie ścian naczyń i ciśnienie tętnicze, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu przeciwdziałania blokadzie kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach może być korzystne płukanie żołądka. U zdrowych ochotników wykazano, że podanie węgla aktywnego do 2 godzin po zażyciu 10 mg amlodypiny zmniejsza wchłanianie leku.

Ponieważ amlodypina w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, dializa będzie najprawdopodobniej mało skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: 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 przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego rozkurczania mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej w czasie stosowania amlodypiny 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 (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 Prinzmetal).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie leku raz na dobę powoduje klinicznie znaczne 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 pojedynczej 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 zarówno częstość występowania napadów dławicowych, jak i liczbę stosowanych tabletek glicerolu triazotanu.

Nie stwierdzono, żeby 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, o nazwie CAMELOT (*Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*) z udziałem 1997 pacjentów. 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

<u>Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)</u>	<u>Porównanie amlodypiny i placebo</u>
--	--

Zdarzenie	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik 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 składowe</u>					
Rewaskularyzacja wieńcowa	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	,03
Hospitalizacja z powodu dławicy piersiowej	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 pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie powoduje pogorszenia stanu klinicznego, określonego jako zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasilenie objawów klinicznych.

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

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2), oceniającym stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA, bez objawów klinicznych ani wyników badań sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na całkowitą 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, kontrolowane metodą podwójnie ślepej próby badanie dotyczące zachorowalności i śmiertelności, zatytułowane „Leczenie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszające stężenie lipidów w celu zapobiegania występowaniu zawałów serca” (*Antihypertensive and Lipid-*

Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - 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 12,5-25 mg/d, w łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniu tętniczym.

Ogółem 33 357 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z nadciśnieniem tętniczym przydzielono losowo do grup i obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej, w tym: uprzedni zawał serca lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania), potwierdzona inna choroba sercowo – naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2. (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory serca stwierdzony elektro- lub echokardiograficznie (20,9%), palenie papierosów (21,9%).

Pierwotnym złożonym 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 (składowa złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie większa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę, w porównaniu do chlorotalidonu (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Jednakże nie obserwowano istotnych różnic w śmiertelności ze wszystkich przyczyn) pomiędzy grupą stosującą amlodypinę a grupą stosującą 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, przeważnie z 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 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% związana z białkami osocza.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Metabolizm/Eliminacja

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza amlodypiny wynosi 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. 10% substancji niezmienionej i 60% metabolitów jest wydalane z moczem.

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 potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu jest taki sam u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens

amlodypiny ulega zmniejszeniu, co powoduje zwiększenie pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca zwiększenie pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie i okresu półtrwania w fazie eliminacji było odpowiednie do wieku.

Dzieci

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w populacji 74 dzieci w wieku od 1 do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (34 pacjentów w wieku 6 do 12 lat i 28 pacjentów w wieku 13 do 17 lat), otrzymujących dawki amlodypiny pomiędzy 1,25 a 20 mg raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku 6 do 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. Zauważono dużą osobniczą zmienność 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 około 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 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 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

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

ApoAmlo, tabletki dostępne są w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkości opakowań:

Blistry zawierające:

20, 28, 30, 56, 60, 98 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

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

5 mg – 23854
10 mg – 23855

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017-03-24
Data przedłużenia pozwolenia: 2022-07-25

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2023-01-01