

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlodipine Vitabalans, 5 mg, tabletki
Amlodipine Vitabalans, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 5 mg lub 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

5 mg: Biała, okrągła, wypukła tabletką z linią podziału na jednej stronie i logo "3" na drugiej stronie, o średnicy 9 mm.

10 mg: Biała, okrągła, wypukła tabletką z linią podziału na jednej stronie o średnicy 9 mm.

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 nadciśnienia tętniczego i dławicy piersiowej dawka początkowa wynosi zwykle 5 mg amlodypiny raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki 10 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

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

Nie jest wymagana zmiana dawkowania amlodypiny podczas jednoczesnego stosowania diuretyków tiazydowych, leków beta-adrenolitycznych czy inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Amlodypina, stosowana w podobnych dawkach jest równie dobrze tolerowana przez osoby w podeszłym wieku jak i młodszych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się stosowanie leku według zwykłego schematu dawkowania, ale zwiększając dawkę należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ustalono zalecanych dawek u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby; dostosowując dawkę należy zachować ostrożność, a dostosowanie rozpocząć od najmniejszej dawki z zakresu dawkowania (patrz punkt 4.4 i 5.2). Nie badano farmakokinetyki amlodypiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dawki i zwiększać ją powoli.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zmiany w stężeniu amlodypiny w osoczu nie są skorelowane ze stopniem niewydolności nerek, dlatego zaleca się normalny schemat dawkowania. Amlodypina nie ulega dializie.

Dzieci i młodzież

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

Zalecana przeciwnadciśnieniowa doustna dawka początkowa dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat wynosi 2,5 mg raz na dobę. Jeśli po 4 tygodniach docelowe wartości ciśnienia tętniczego nie zostaną osiągnięte, dawkę tę zwiększa się do 5 mg raz na dobę. Nie badano stosowania dawek większych niż 5 mg na dobę w tej populacji pacjentów (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci poniżej 6 lat

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Amlodypina jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na amlodypinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na pochodne dihydropirydyny.
- z ciężkim niedociśnieniem.
- we wstrząsie (w tym we wstrząsie sercopolnym).
- ze zwężeniem drogi odpływu lewej komory (np. z istotnym zwężeniem zastawki aortalnej).
- z niestabilną hemodynamicznie niewydolnością serca po przebytych ostrym zawale mięśnia sercowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z niewydolnością serca. W długotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień III i IV według NYHA) zgłaszana częstość obrzęku płuc w grupie leczonej amlodypiną była większa niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 5.1). Leki z grupy antagonistów kanału wapniowego, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż w tej grupie pacjentów zwiększyć się może ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony, a wartości AUC zwiększone. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Dlatego też stosowanie amlodypiny należy rozpoczynać od najmniejszej dawki z zakresu dawkowania, a zarówno podczas rozpoczynania terapii jak i zwiększania dawki zaleca się ostrożność. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się powolne, stopniowe zwiększanie dawki i dokładną obserwację.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Amlodypinę można stosować u tych pacjentów w zwykle zalecanych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypina nie ulega dializie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: jednoczesne stosowanie amlodypiny i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybiczne, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować zwiększenie ekspozycji amlodypiny do znaczącego poziomu. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego konieczna może być u nich obserwacja 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 zaleca się spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego podczas stosowania amlodypiny, gdyż u niektórych pacjentów biodostępność amlodypiny może być zwiększona powodując nasilenie działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

Dantrolen (wlew): migotanie komór ze skutkiem śmiertelnym i zapaść sercowo-naczyniową wraz z hiperkalemią obserwowano u zwierząt po podaniu werapamilu wraz z dantrolem i.v. Ze względu na ryzyko hiperkalemii, zaleca się unikania jednoczesnego stosowania z lekami z grupy antagonistów kanału wapniowego, takimi jak amlodypina, u pacjentów z podatnością na hipertermię złośliwą lub w trakcie leczenia hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Hipotensyjne działanie amlodypiny nasila działanie obniżające ciśnienie tętnicze innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus: istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi w przypadku skojarzonego stosowania amlodypiny, ale farmakokinetyczny mechanizm tej interakcji nie jest w pełni zrozumiały. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu podawanie amlodypiny u pacjentów leczonych takrolimusem wymaga monitorowania stężenia we krwi i dostosowania dawki takrolimusu jeśli konieczne.

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.

W badaniach klinicznych interakcji, amlodypina nie wpływała na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

Symwastatyna: jednoczesne zastosowanie dawek wielokrotnych 10 mg amlodypiny i 80 mg symwastatyny powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77% w porównaniu z samą symwastatyną. Dawkę symwastatyny u pacjentów stosujących amlodypinę należy zmniejszyć do 20 mg na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3). Stosowanie amlodypiny w czasie ciąży jest zalecane tylko wówczas, gdy nie ma innej, bezpieczniejszej metody leczenia lub, gdy korzyści z jej zastosowania przewyższają 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 nieznanym. Decyzja o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia powinna być podejmowana po ocenie potencjalnych korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści leczenia amlodypiną dla matki.

Płodność

U niektórych pacjentów stosujących leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główce plemnika. Dane kliniczne są niewystarczające aby określić potencjalny wpływ amlodypiny na płodność. W jednym badaniu na szczurach zaobserwowano niekorzystny wpływ na płodność samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amlodypine Vitabalans wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów, u których występują zawroty głowy, bóle głowy, uczucie zmęczenia lub nudności, zdolność reakcji może być zaburzona. Zaleca się zachowanie ostrożności, szczególnie na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane podczas stosowania leku działania niepożądane to senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, uderzenia gorąca, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek, obrzęki i zmęczenie.

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zaobserwowano podczas leczenia amlodypiną z następującymi częstościami: 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 ($< 1/10000$).

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

Układy i narządy	Częstość	Działania niepożądane
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	bardzo rzadko	leukocytopenia, trombocytopenia
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>	bardzo rzadko	reakcje alergiczne
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	bardzo rzadko	hiperglikemia
<u>Zaburzenie psychiczne</u>	niezbyt często	bezsenna, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja
	rzadko	spłatanie
<u>Zaburzenie układu nerwowego</u>	często	senność, zawroty głowy, ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
	niezbyt często	drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica, przeczulica
	bardzo rzadko	wzmoczone napięcie mięśniowe, neuropatia obwodowa
<u>Zaburzenia oka</u>	niezbyt często	zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>	niezbyt często	szumy uszne
<u>Zaburzenia serca</u>	często	kołatanie serca
	bardzo rzadko	zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym rzadkoskurcz, częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków)
<u>Zaburzenia naczyń</u>	często	uderzenia gorąca
	niezbyt często	niedociśnienie
	bardzo rzadko	zapalenie naczyń
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	niezbyt często	duszność, nieżyt nosa
	bardzo rzadko	kaszel
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	często	ból brzucha, nudności
	niezbyt często	wymioty, niestrawność, zmiany rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie), suchość w jamie ustnej
	bardzo rzadko	zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, przeost dziąseł
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	bardzo rzadko	zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	niezbyt często	łysienie, plamica, przebarwienia skóry, nadmierna potliwość, świąd, wysypka, rumień,
	bardzo rzadko	obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone

		zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckiego, nadwrażliwość na światło
	częstość nieznana	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	obrzęk kostek
	niezbyt często	ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	zaburzenia oddawania moczu, nocne oddawanie moczu, zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	obrzęki, uczucie zmęczenia
	niezbyt często	ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból, złe samopoczucie
Badania	niezbyt często	zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała

*w większości przypadków związane z cholestazą

Zgłaszano pojedyncze przypadki objawów pozapiramidowych.

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

PL-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

Doświadczenie dotyczące zamierzonego przedawkowania amlodypiny u ludzi jest niewielkie.

Objawy

Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych z odruchową tachykardią. Opisywano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie układowe, przebiegające ze wstrząsem 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. Czynnikiem predysponującym mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Leczenie

Klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstej kontroli czynności układu krążenia i oddechowego, uniesienia kończyn oraz monitorowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

Podanie leku zwężającego naczynia krwionośne może przywrócić napięcie naczyń krwionośnych i ciśnienie tętnicze pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Korzystne może być dożylnie podanie glukonianu wapnia, w celu odwrócenia blokady kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach skutecznym, wartym rozważenia postępowaniem, może być wykonanie płukania żołądka. Wykazano, że u zdrowych ochotników podanie węgla aktywowanego w czasie do 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg zmniejszyło stopień wchłaniania amlodypiny.

Ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami osocza, dializa prawdopodobnie nie będzie skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści wapnia, selektywni antagoniści kanałów wapniowych działający głównie na naczynia

Kod ATC: C08CA01

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 łagodzenia objawów dławicy piersiowej w czasie stosowania amlodypiny nie jest w pełni wyjaśniony, jednak amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia sercowego w wyniku dwóch następujących działań:

- 1) Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, zmniejszając całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi być pokonany przez mięsień sercowy. Ponieważ częstość akcji serca nie zmienia się, odciążenie serca prowadzi do zmniejszenia zapotrzebowania mięśnia serca na energię i tlen.
- 2) Mechanizm działania amlodypiny polega prawdopodobnie również na rozszerzaniu głównych tętnic i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach prawidłowo ukrwionych jak i niedokrwionych. Rozszerzenie naczyń zwiększa podaż tlenu do mięśnia serca u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławicą Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, dawkowanie jeden raz na dobę zapewnia klinicznie istotne zmniejszenie ciśnienia, zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej, przez 24 godziny. Ze względu na powolne rozpoczęcie działania, podanie amlodypiny nie powoduje ostrego niedociśnienia.

U pacjentów z dławicą piersiową dawkowanie jeden raz na dobę zwiększa całkowity czas wysiłku, opóźnia pojawienie się bólu dławicowego i czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm. Amlodypina zmniejsza zarówno częstość napadów dławicy piersiowej, jak i zużycie tabletek trójazotanu glicerolu.

Amlodypina nie powoduje żadnych metabolicznych działań niepożądanych lub zmian lipidów w osoczu, a jej stosowanie jest właściwe dla pacjentów z astmą, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie leku u pacjentów z chorobą wieńcową

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu incydentom klinicznym u pacjentów z chorobą wieńcową oceniano w niezależnym, wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym wśród 1997 pacjentów; Porównanie amlodypiny i enalaprylu w ograniczaniu wstępowania zakrzepów (CAMELOT - ang. Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). Wśród tych pacjentów 663 leczono amlodypiną w dawce 5-10 mg, 673 pacjentów przyjmowało enalapryl w dawce 10-20 mg a 655 pacjentów stosowało placebo, dodatkowo do standardowej terapii statynami, beta-blokerami, diuretykami i aspiryną, przez 2 lata. Kluczowe wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 1. Wyniki wykazują, iż leczeniu amlodypiną towarzyszyło kilka przypadków hospitalizacji z powodu dławicy i zabiegów rewaskulizacji naczyń u pacjentów z chorobą wieńcową.

Tabela 1. Występowanie znaczących wyników klinicznych z badań CAMELOT

Wyniki	Odsetek zdarzeń sercowo-naczyniowych (%)			Amlodypina vs. Placebo Ryzyko względne (95% CI)	Wartość <i>P</i>
	Amlodypina	Placebo	Enalapryl		
<u>Pierwotny punkt końcowy</u>					
Sercowo-naczyniowe działania niepożądane	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Indywidualne zdarzenia</u>					
Rewaskularyzacja naczyń wieńcowych	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 nie zakończony zgonem	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Udar lub przemijający napad niedokrwienny	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Śmierć sercowo-naczyniowa	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 pracy serca wymagające resuscytacji	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Nowe przypadki choroby naczyń obwodowych	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skróty: CI - przedział ufności (ang. confidence interval).

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne i kontrolowane badania kliniczne oparte na próbie wysiłkowej u pacjentów z niewydolnością serca stopnia II-IV według NYHA wykazały, że amlodypina nie powoduje nasilenia klinicznych objawów niewydolności serca, ocenianej za pomocą tolerancji wysiłku, wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory i objawów klinicznych.

Kontrolowane placebo badanie (PRAISE) z udziałem pacjentów z niewydolnością serca stopnia III-IV według NYHA, otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory ACE wykazało, że

amlodypina nie zwiększa ryzyka umieralności lub łącznego ryzyka umieralności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

Długotrwałe, kontrolowane placebo badanie kontrolne (PRAISE 2) wykazało, że amlodypina nie miała wpływu na całkowitą umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV według NYHA bez klinicznych lub obiektywnych objawów pierwotnej choroby niedokrwiennej serca otrzymujących ustalone dawki inhibitorów ACE, glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych. W tej samej populacji leczenie amlodypiną wiązało się ze zwiększeniem częstości obrzęku płuc.

Badanie dotyczące leczenia zapobiegającego występowaniu zawału mięśnia sercowego (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badania nad zachorowalnością-śmiertelnością pod nazwą Badania dotyczące Leczenia przeciwnadciśnieniowego i obniżającego poziom lipidów aby zapobiegać zawałom mięśnia sercowego (ALLHAT - ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), w celu porównania nowych metod leczenia: amlodypiną w dawce 2,5-10 mg na dobę (antagonista kanałów wapniowych) lub lisynopryl w dawce 10-40 mg na dobę (inhibitor ACE) jako leki pierwszego rzutu, z diuretykami tiazydowymi, chlortalidonem w dawce 12,5-25 mg na dobę u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem.

Wszystkich pacjentów, 33 357, z nadciśnieniem w wieku 55 lat i starszych zrandomizowano i badano średnio przez okres 4,9 lat. U pacjentów występował przynajmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby wieńcowej (CHD), w tym: wcześniejszy zawał mięśnia sercowego lub udar (> 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania) lub inne udokumentowane choroby miażdżycowe naczyń wieńcowych (ogólnie 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory zdiagnozowany przez EKG lub echokardiografię (20,9%), palenie papierosów (21,9%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów mięśnia sercowego nie zakończonych zgonem. Nie obserwowano znaczących różnic w pierwszorzędownym punkcie końcowym pomiędzy leczeniem z zastosowaniem amlodypiny i chlortalidonu: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (składnik połączonego punktu końcowego dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych) była znacząco większa w grupie stosującej amlodypinę w porównaniu z grupą przyjmującą chlortalidon (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Jednakże, nie odnotowano znaczących różnic w ogólnej umieralności z każdej przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a leczeniem chlortalidonem. 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 od 6 do 17 lat, w większości z nadciśnieniem wtórnym, porównanie amlodypiny w dawkach 2,5 mg i 5 mg z placebo wykazało, że obie dawki znacząco silniej zmniejszają skurczowe ciśnienie krwi niż placebo. Różnica między obiema dawkami nie była istotna statystycznie.

Nie badano długotrwałego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i ogólny rozwój dzieci. Nie ustalono również długotrwałej skuteczności leczenia amlodypiną w dzieciństwie na zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w wieku dorosłym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych, amlodypina wchłania się dobrze, a średnie maksymalne stężenie we krwi osiąga po 6-12 godzinach po podaniu. Całkowita biodostępność wynosi około 64 - 80%.

Spożywanie pokarmów nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania in vitro wykazały, iż 97,5% krążącej amlodypiny wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Amlodypina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów.

Eliminacja

10% amlodypiny wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej, a 60% w postaci metabolitów. Okres półtrwania w osoczu wynosi od 35 do 50 godzin, co umożliwia podawanie pojedynczej dawki dobowej.

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, co skutkuje wydłużeniem okresu półtrwania i zwiększeniem AUC o około 40-60%.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Czas niezbędny do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest zbliżony u pacjentów w podeszłym wieku i u młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny zmniejsza się, z następowym wzrostem AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji leku. Wzrost wartości AUC i okresu biologicznego półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca był zgodny z oczekiwaniami dla tej grupy wiekowej.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Populacyjne badanie farmakokinetyczne przeprowadzono u 74 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 roku do 17 lat (34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat, a 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat), które otrzymywały amlodypinę w dawkach w zakresie od 1,25 do 20 mg, raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat i u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat średni klirens całkowity (CL/F) po podaniu doustnym wynosił, odpowiednio, 22,5 i 27,4 l/godzinę u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/godzinę u dziewcząt. Obserwowano dużą zmienność osobniczą badanych parametrów. Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania nad reprodukcją przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie porodu, przedłużenie porodu oraz zmniejszoną przeżywalność noworodków po zastosowaniu dawek około 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi w, przeliczeniu na mg/kg masy ciała. .

Zaburzenia płodności

Nie obserwowano wpływu na płodność u szczurów leczonych amlodypiną (osobniki męskie przez 64 dni, żeńskie przez 14 dni przed kryciem) po zastosowaniu dawek do 10 mg/kg/dobę (8-krotność* maksymalnej zalecanej dawki do stosowania u ludzi wynoszącej 10 mg w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała). W innym badaniu na szczurach, w którym osobnikom męskim podawano amlodypiny bezyłan przez 30 dni w dawkach porównywalnych z dawkami stosowanymi u ludzi w przeliczeniu na mg/kg masy ciała, obserwowano zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie wysycenia spermy oraz ilości dojrzałych spermatyd i komórek podporowych (Sertolego) w jądrze.

Działanie rakotwórcze i mutagenność

U szczurów i myszy leczonych amlodypiną przez 2 lata, przy skalkulowanych dawkach zapewniających dawkowanie na poziomie 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, wykazano brak potencjału rakotwórczego. Największa dawka (dla myszy, zbliżona do, dla szczurów dwukrotność* maksymalnej zalecanej dawki klinicznej 10 mg w przeliczeniu mg/m² powierzchni ciała) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki u myszy ale nie u szczurów.

Badania nad mutagennością wykazały brak wpływu zależnego od leku zarówno na poziomie genów jak i chromosomów.

*w przeliczeniu na pacjenta o masie ciała 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30, 60, 90 lub 100 tabletek w blistrze (PVC/PVDC/Aluminium), w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Vitalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
FINLANDIA
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amlodipine Vitalans, 5 mg, tabletki: 19675

Amlodipine Vitabalans, 10 mg, tabletki: 19676

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2012-01-31

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2017-12-14

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

2022-12-12