

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlodipine Fair-Med, 5 mg, tabletki

Amlodipine Fair-Med, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera amlodypinę bezyłanu w ilości odpowiadającej 5 mg amlodypiny.

Każda tabletką zawiera amlodypinę bezyłanu w ilości odpowiadającej 10 mg amlodypiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych - patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki amlodypiny 5 mg mają kolor od białego do prawie białego, są okrągłe, niepowlekane, obustronnie wypukłe, gładkie po obydwu stronach.

Tabletki amlodypiny 10 mg mają kolor od białego do prawie białego, są okrągłe, niepowlekane, obustronnie wypukłe, z linią podziału po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Przewlekła stabilna dławica piersiowa

Dławica naczynioskurczowa (Prinzmetal)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

W przypadku nadciśnienia i dławicy zazwyczaj dawka początkowa Amlodipine Fair-Med wynosi 5 mg, podawane raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

U pacjentów z nadciśnieniem Amlodipine Fair-Med stosuje się w skojarzeniu z tiazydowym lekiem moczopędnym, alfa-adrenolitykiem, beta-adrenolitykiem lub inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę. W przypadku dławicy Amlodipine Fair-Med można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu dławicy, u pacjentów z dławicą oporną na azotany i(lub) z odpowiednimi dawkami beta-adrenolityków).

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania produktu Amlodipine Fair-Med w przypadku jednoczesnego stosowania tiazydowych leków moczopędnych, beta-adrenolityków i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku:

Produkt Amlodipine Fair-Med stosowany w podobnych dawkach u osób w podeszłym wieku jak i u młodszych pacjentów jest równie dobrze tolerowany. U osób w podeszłym wieku zaleca się zwykle typowy schemat dawkowania, ale należy zachować ostrożność przy zwiększaniu dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Nie określono zalecanych dawek u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, dlatego też należy zachować ostrożność przy doborze dawki i rozpoczynać od podawania mniejszych dawek (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie badano farmakokinetyki amlodypiny u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U takich pacjentów podawanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszych dawek i powoli zwiększać dawkę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Zmiany stężeń amlodypiny w osoczu krwi nie są związane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, dlatego też zaleca się stosowanie typowego dawkowania. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy.

Dzieci i młodzież

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

Zalecana doustna dawka przeciwnadciśnieniowa u dzieci i młodzieży (6-17 lat) z nadciśnieniem wynosi początkowo 2,5 mg raz na dobę. Jeśli po 4 tygodniach ciśnienie krwi nie osiągnie pożądanej wartości, dawkę należy zwiększyć do 5 mg raz na dobę. U dzieci i młodzieży nie prowadzono badań nad dawkami przekraczającymi 5 mg na dobę (patrz punkty 5.1 i 5.2).

W przypadku dawki 2,5 mg (aktualnie nie dostępnej), pacjent powinien otrzymać inny produkt dostępny aktualnie na rynku.

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 substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą z wymienionych w punkcie 6.1 lub na pochodne dihydropirydyny.
- Ciężkim niedociśnieniem.
- We wstrząsie (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zawężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory (np. duże zwężenie zastawki aorty).
- Niestabilną hemodynamicznie niewydolnością serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu, kontrolowanym placebo u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV według NYHA) obserwowano większą częstość obrzęku płuc u osób leczonych amlodypiną niż w grupie przyjmującej placebo (patrz punkt 5.1). U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca należy zachować ostrożność w przypadku antagonistów kanału wapniowego, do których zalicza się amlodypiną, ponieważ mogą one w przyszłości zwiększyć ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych, a nawet ryzyko śmierci.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony i wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; nie określono zaleceń dotyczących dawkowania. Z tego względu należy rozpocząć dawkowanie amlodypiny od najmniejszych dawek i należy zachować ostrożność, zarówno na początku terapii, jak i przy zwiększaniu dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaleca się powolne zwiększanie dawki i dokładną kontrolę.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U takich pacjentów amlodypinę można podawać w zwykłych dawkach. Zmiany stężeń amlodypiny w osoczu krwi nie są związane ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub średnio silnymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, przeciwwgrzybicze leki azolowe, makrolidy takie jak np. erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) mogą spowodować istotny wzrost ekspozycji na amlodypinę. Kliniczne wyjaśnienie tych odmian PK może być lepiej dostrzegalne u osób w wieku podeszłym. Wskutek powyższych czynników może być konieczna kontrola kliniczna i dostosowywanie dawkowania.

Czynniki indukujące CYP3A4: Brak danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może spowodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania amlodypiny z induktorami CYP3A4.

Nie zaleca się podawania amlodypiny z grejpfrutem oraz sokiem z grejpfruta, gdyż u niektórych pacjentów może to spowodować zwiększenie biodostępności, powodując znaczne obniżenie ciśnienia krwi.

Dantrolen (wlew dożylny): U zwierząt zaobserwowano skutkujące śmiercią migotanie komór wraz z zapaścią sercowo-naczyniową w związku z hiperkaliemią po podaniu werapamilu i dantrolenu (dożylnie). Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego przyjmowania antagonistów kanału wapniowego, np. amlodypiny, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie amlodypiny obniżające ciśnienia krwi sumuje się z właściwościami innych substancji leczniczych o działaniu przeciwnadciśnieniowym.

W badaniach klinicznych amlodypina nie wywierała wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, glikozydów naparstnicy, warfaryny, cyklosporyny.

Symwastatyna: Jednoczesne podawanie wielu dawek amlodypiny 10 mg wraz z 80 mg symwastatyny spowodowało wynoszący 77% wzrost ekspozycji na symwastatynę w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów otrzymujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie określono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny podczas ciąży.

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję po dużych dawkach (patrz punkt 5.3).

Stosowanie w ciąży jest zalecane tylko wtedy, gdy nie ma innej bezpieczniejszej metody, a występująca choroba stanowi większe zagrożenie dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy amlodypina jest wydzielana wraz z mlekiem kobiecym. Decyzję dotyczącą kontynuowania (lub przerwania) karmienia piersią oraz kontynuowania (lub przerwania) leczenia amlodypiną należy podjąć, mając na uwadze dobro dziecka karmionego piersią oraz korzystny skutek terapii amlodypiną dla matki.

Płodność

U niektórych pacjentów poddanych terapii antagonistami kanału wapniowego zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Nie zgromadzono jeszcze wystarczających danych o potencjalnym wpływie amlodypiny na płodność. W jednym z badań na szczurach stwierdzono niepożądane działania na płodność u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amlodipina Fair-Med wywiera niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli u pacjentów przyjmujących amlodypinę występują zawroty i ból głowy, zmęczenie lub nudności, wówczas mogą także wystąpić zaburzenia zdolności reagowania na bodźce. Zaleca się szczególną ostrożność, szczególnie na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie charakterystyki bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących reakcji niepożądanych w trakcie terapii należą: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęki kostek, obrzęki i zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W trakcie leczenia amlodypiną zaobserwowano i zgłoszono następujące działania niepożądane o podanej częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ to $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$).

Działania niepożądane w każdej grupie częstości zostały przedstawione w kolejności do najmniej znaczących.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	Bardzo rzadko:	Leukocytopenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego:	Bardzo rzadko:	Reakcje uczuleniowe
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	Bardzo rzadko:	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często:	Bezsenna noc, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja
	Rzadko:	Dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego:	Często	Senność, zawroty i ból głowy (zwłaszcza na początku terapii)
	Niezbyt często:	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje
	Bardzo rzadko:	Hipertonie, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka:	Niezbyt często:	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika:	Niezbyt często:	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Bardzo rzadko:	Zawał mięśnia sercowego, arytmia (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Czerwienienie się
	Niezbyt często:	Niedociśnienie
	Bardzo rzadko:	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często:	Duszność, zapalenie błony śluzowej nosa
	Bardzo rzadko:	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit:	Często	Ból brzucha, nudności
	Niezbyt często:	Wymioty, niestrawność, zaburzenia pracy jelit (w tym biegunka i zaparcia), wysychanie śluzówki jamy ustnej
	Bardzo rzadko:	Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, przerost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	Bardzo rzadko:	Zapalenie wątroby, żółtaczkę, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	Niezbyt często:	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie, świąd, wysypka, wyprysk
	Bardzo rzadko:	Obrzęk naczynioworuchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:	Często	Obrzęk kostek
	Niezbyt często:	Bóle stawowe, bóle mięśniowe, bolesne skurcze mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	Niezbyt często:	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częstsze oddawanie

		moczu
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi	Niezbyt często:	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	Często	Obrzęki, uczucie zmęczenia
	Niezbyt często:	Ból w klatce piersiowej, osłabienie, bóle, złe samopoczucie
Badania dodatkowe:	Niezbyt często:	Zwiększenie i zmniejszenie masy ciała

*najczęściej odpowiednio do cholestazy

Niezwykle rzadko zgłaszano przypadki 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 podczas stosowania danego produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

ul. Żąbkowska 41

PL-03 736 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące celowego przedawkowania u ludzi jest ograniczone.

Objawy

Dostępne informacje wskazują, że w większości przypadków przedawkowania można się spodziewać nadmiernego rozszerzenia naczyń obwodowych i być może częstoskurczu odruchowego. Zgłaszano przypadki znaczącego i prawdopodobnie przedłużonego niedociśnienia układowego, mogącego nawet spowodować wstrząs prowadzący do zgonu.

Leczenie

Klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego wspomagania układu sercowo-naczyniowego, w tym: częstego monitorowania akcji serca i oddechu, uniesienia kończyn; należy zwracać uwagę na objętość wewnątrznaczyniową i ilości wydalanego moczu.

Lek obkurczający naczynia może być pomocny w przywracaniu napięcia naczyniowego i odpowiedniego ciśnienia krwi, jednak pod warunkiem że nie występują przeciwwskazania do jego zastosowania. Podawany dożylnie glukonian wapnia może być korzystny w odwracaniu skutków blokady kanału wapniowego.

W niektórych przypadkach korzystne może się okazać płukanie żołądka. W badaniach u zdrowych ochotników stwierdzono, że zastosowanie węgla leczniczego w czasie do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszało stopień wchłaniania amlodypiny.

Ponieważ amlodypina jest w dużym stopniu związana z białkami, dializa nie będzie pomocna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Pochodne dihydropirydiny. Kod ATC: C08CA01.

Amlodypina to inhibitor napływu jonów wapnia z grupy dihydropirydyn (antagonista wolnych kanałów wapniowych lub tzw. „antagonista wapnia”); hamuje przez błonowy transport jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i naczyniowych komórek mięśni gładkich.

Mechanizm działania

Mechanizm działania przeciwnadciśniowego polega na bezpośrednim rozluźniającym wpływie na naczyniowe mięśnie gładkie. Dokładny mechanizm zmniejszania 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 obwodowe tętniczki i w ten sposób zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), jaki musi pokonać mięsień serca. Ponieważ rytm serca pozostaje stały, zmniejszone obciążenie serca zmniejsza zużywanie energii przez mięsień sercowy oraz zapotrzebowanie na tlen.

2) Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie polega na rozkurczeniu głównych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych, w miejscach zarówno prawidłowo, jak i słabiej ukrwionych (niedokrwionych). Rozkurczanie zwiększa podaż tlenu w mięśniu sercowym u pacjentów ze skurczem tętnicy wieńcowej (dławica Prinzmetal'a lub dławica odmienna).

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z nadciśnieniem dawka przyjęta raz na dobę powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia krwi, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, na okres 24 godzin. Podawanie amlodypiny nie jest zalecane w przypadku ostrego nadciśnienia ze względu na powolne rozpoczynanie działania.

U pacjentów z dławicą podawanie amlodypiny raz na dobę zwiększa całkowity czas obciążenia wysiłkiem, czas do wystąpienia bólu dławicowego i obniżenia odcinka ST o 1 mm. Amlodypina zmniejsza częstość napadów dławicy oraz konieczność przyjmowania tabletek trójazotanu glicerolu.

Stosowanie amlodypiny nie jest związane z żadnymi szkodliwymi skutkami metabolicznymi ani zmianami w lipidach osocza. Produkt jest odpowiedni do leczenia pacjentów z astmą, cukrzycą i skazą moczową.

Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo

Terapia u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (CAD)

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu epizodom klinicznym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (CAD) została oceniona w niezależnym, wieloośrodkowym, podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu, z kontrolą za pomocą placebo u 1997 pacjentów; "Porównanie amlodypiny z enalaprylem w ograniczaniu epizodów zakrzepicy" (CAMELOT). Spośród pacjentów objętych badaniem 663 pacjentom podawano 5-10 mg amlodypiny, 673 podawano 10-20 mg enalaprylu, a 655 pacjentom podawano placebo; stanowiło to uzupełnienie standardowej kuracji statynami, beta-adrenolitykami, lekmi moczopędnymi i aspiryną, czas trwania 2 lata. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 1. Wyniki wskazują, że terapia amlodypiną powodowała zmniejszenie liczby przypadków hospitalizacji z powodu dławicy oraz procedur rewaskularyzacji u pacjentów z CAD.

Tabela 1. Zdarzenia istotne klinicznie dotyczące wyników dla badania CAMELOT

Wyniki	Wskaźniki zdarzeń sercowo-naczyniowych, Nr (%)			Amlodypina w porównaniu z placebo	
	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość P
<u>Pierwotny 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 składniki</u>					
Rewaskularyzacja wieńcowa	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54- 0,98)	0,03
Hospitalizacja w związku z dławicą	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41- 0,82)	0,002
MI nie zakończony zgonem	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37- 1,46)	0,37
Udar lub TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19- 1,32)	0,15
Śmierć z przyczyn 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 (CHF)	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14- 2,47)	0,46
Nagłe zatrzymanie krążenia z 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: CHF - zastoinowa niewydolność serca; CI - przedział ufności; MI - zawał mięśnia sercowego; TIA - przejściowy stan niedokrwienny mózgu.					

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne i kontrolowane wysiłkowe badania kliniczne u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV NYHA wykazały, że produkt Amlodipine Fair-Med nie prowadził do pogorszenia stanu klinicznego, mierzonego tolerancją wysiłkową, frakcją wyrzutową lewej komory i występowaniem objawów klinicznych.

Badanie kontrolowane placebo (PRAISE) w celu oceny pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV NYHA otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory ACE wykazało, że produkt Amlodipine

Fair-Med nie prowadził do zwiększenia ryzyka umieralności oraz łącznie umieralności i zachorowalności u pacjentów z niewydolnością serca.

W kontynuacyjnym, długoterminowym, kontrolowanym placebo badaniu (PRAISE-2) produktu Amlodipine Fair-Med u pacjentów z klasą III i IV NYHA niewydolności serca bez objawów klinicznych lub z obiektywnymi wynikami sugerującymi podłoże choroby niedokrwiennej u osób zażywających stałe dawki inhibitorów ACE, glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych amlodypina nie miała żadnego wpływu na całkowitą umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej populacji produkt Amlodipine Fair-Med był związany ze zwiększeniem liczby zgłaszanych przypadków obrzęku płuc.

Badanie dotyczące profilaktyki zawału serca (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe badanie zachorowalności-umieralności, noszące nazwę przeciwnadciśnieniowej i zmniejszającej stężenie lipidów terapii zapobiegającej zawałowi serca [*ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*] w celu porównania terapii nowszymi lekami: amlodypiną 2,5-10 mg/dobę (antagonista kanału wapniowego) lub lizynoprylem 10-40 mg/dobę (inhibitor ACE) jako terapii pierwszego wyboru w stosunku do terapii lekami moczopędnymi - chlortalidonem z grupy tiazydowych leków moczopędnych w dawce 12,5-25 mg/dobę w nadciśnieniu łagodnym do umiarkowanego.

Łącznie randomizacji poddano 33 357 pacjentów z nadciśnieniem w wieku 55 lat i starszych; średnia - 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden czynnik ryzyka CHD, w tym wcześniejszy zawał mięśnia sercowego lub udar (> 6 miesięcy przed rozpoczęciem udziału w badaniu) lub w dokumentacji występowała inna choroba układu krążenia (łącznie 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), HDL-C<35 mg/dL (11,6%), przerost lewej komory serca zdiagnozowany przy pomocy echokardiogramu (20,9%); czynnik - palenie tytoniu (21,9%).

Główny punkt końcowy to wypadkowa zakończona zgonem CHD oraz zawału mięśnia sercowego nie zakończona zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w punkcie końcowym pomiędzy terapią z zastosowaniem amlodypiny a terapią z użyciem chlortalidonu: RR 0,98 95% CI(0,90-1,07) p=0,65. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość niewydolności serca (składowa złożonego połączonego końcowego punktu sercowo-naczyniowego) była znacząco większa w grupie przyjmującej amlodypinę w porównaniu z grupą przyjmującą lek z grupy chlortalidonu (10,2% % a 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nie występowały jednak istotne różnice w umieralności pacjentów wskutek wszystkich przyczyn pomiędzy grupami przyjmującymi amlodypinę a pacjentami przyjmującymi chlortalidon: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci (w wieku 6 lat i starszych)

W badaniu, w którym uczestniczyło 268 dzieci w wieku 6-17 lat z dominującym wtórnym nadciśnieniem porównanie amlodypiny w dawkach 2,5 mg oraz 5,0 mg z placebo wykazało, że obydwie dawki zmniejszały skurczowe ciśnienie krwi w znacznie większym stopniu niż placebo. Różnica pomiędzy tymi dwoma dawkami nie była statystycznie istotna.

Nie badano długoterminowego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i ogólny rozwój. Nie określono także długoterminowej skuteczności amlodypiny stosowanej w dzieciństwie, która miałaby zmniejszyć zachorowalność i umieralność w życiu dorosłym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, dystrybucja i wiązanie z białkami osocza

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, przy czym wartości maksymalne przypadają na okres pomiędzy 6 a 12 godzin po przyjęciu. Oszacowano, że całkowita biodostępność wynosi od 64 do 80%. Objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu 21 l/kg mc. Badania *in vitro* wykazały że około 97,5% amlodypiny we krwi jest związane z białkami osocza.

Przyjmowane posiłki nie mają wpływu na biodostępność amlodypiny.

Biotransformacja/eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 35-50 godzin i jest zgodny z dawkowaniem raz na dobę. Amlodypina jest w dużym stopniu metabolizowana przez wątrobę do nieczynnych metabolitów, przy czym 10% to nieczynne metabolity związków macierzystych, a 60% to metabolity wydalone z moczem.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące podawania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby zmniejsza się klirens amlodypiny, wskutek czego uzyskano dłuższy okres półtrwania i wzrost AUC o ok. 40-60%.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny jest podobny u osób w podeszłym wieku i młodszych. Klirens amlodypiny wykazuje tendencję malejącą, wskutek czego wzrasta AUC oraz okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów w wieku podeszłym. Zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca były zgodne z oczekiwaniami dla danej grupy wiekowej, biorącej udział w badaniu.

Dzieci i młodzież

Badanie populacji PK przeprowadzono w grupie 74 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 1 do 17 lat (gdzie: 34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat oraz 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat) przyjmujących od 1,25 do 20 mg amlodypiny podawanej raz lub dwa razy w ciągu doby. U dzieci w wieku 6-12 i młodzieży w wieku 13-17 lat typowy klirens (CL/F) po podaniu doustnym wynosił odpowiednio 22,5 i 27,4 l/h u mężczyzn oraz odpowiednio 16,4 i 21,3 l/h u kobiet. Zaobserwowano dużą zmienność w ekspozycji pomiędzy poszczególnymi osobami. Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na rozród

Badania na szczurach i myszach wykazały opóźnienie porodu, przedłużony okres ciąży oraz mniejszą przeżywalność nowo narodzonych osobników po dawkach ok. 50 razy większych niż stosowane u ludzi; dawkowanie oparte na proporcji mg/kg.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność u szczurów otrzymujących amlodypinę (samce przez 64 dni i samice 14 dni przed kryciem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę (8 razy* maksymalna zalecana dawka dla człowieka wynosząca 10 mg, na podstawie mg/m²). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano amlodypinę bezyłanu przez 30 dni w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w oparciu o mg/kg, odnotowano zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu oraz zmniejszenie gęstości spermy, liczby dojrzałych spermatydów i komórek Sertoliego.

Właściwości rakotwórcze i mutagenne

U szczurów i myszy, którym podawano amlodypinę w pokarmie przez okres 2 lat, w stężeniach obliczonych tak, by dobową dawkę wynosiła 0,5, 1,25, i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono żadnych dowodów na rakotwórczość. 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.

Badania dotyczące mutagenności nie wykazały związku pomiędzy lekiem a skutkami na poziomie genu lub chromosomu.

*W oparciu o wagę pacjenta 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

48 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

5 mg:

20, 28, 30, 50, 60, 100 tabletek

10 mg:

14, 20, 28, 30, 50, 60, 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niezużyte produkty lecznicze oraz odpady należy neutralizować zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmSol Europe Limited

Victoria Centre Unit 2
Lower Ground Floor Valletta Road
Mosta, MST 9012 Malta

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5mg: 21915
10mg: 21916

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

03.06.2014

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