

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Almiden, 5 mg, tabletki
Almiden, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka
5 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy około 6,6 mm.
10 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy około 8,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze.
Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.
Naczynioskurczowa dławica piersiowa (Prinzmetal).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W leczeniu zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i dławicy piersiowej zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 5 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

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

Nie ma konieczności dostosowania dawki amlodypiny podczas jednoczesnego stosowania tiazydowych leków moczopędnych, beta-adrenolityków oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego 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 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozpocząć leczenie od najmniejszej dawki amlodypiny, a następnie stopniowo należy ją zwiększać.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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 nie były badane u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2). Dawki 2,5 mg nie można uzyskać za pomocą produktu leczniczego Almiden.

Dzieci w wieku poniżej 6. lat

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie amlodypiny jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- z ciężkim niedociśnieniem tętniczym,
- we wstrząsie (w tym wstrząsie kardiogennym),
- ze zwężeniem drogi odpływu z komory lewej (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia),
- z hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebytym ostrym zawale serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu klinicznym 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 otrzymującą placebo (patrz punkt 5.1).

Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek amlodypina może być stosowana w zalecanych dawkach. Stopień niewydolności nerek nie wpływa na zmianę stężenia amlodypiny w osoczu. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu podczas dializy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: jednoczesne stosowanie amlodypiny i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) mogło powodować zwiększenie, w tym znaczne zwiększenie, narażenia na amlodypinę, skutkujące zwiększeniem ryzyka niedociśnienia. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4: brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność, stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

Nie należy stosować amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, ponieważ u niektórych pacjentów może się zwiększyć biodostępność, skutkując nasileniem działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

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 u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

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

Takrolimus

Podczas jednoczesnego podawania z amlodypiną istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni poznany. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub w jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie minimalnego 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 stosowania symwastatyny w monoterapii. U pacjentów leczonych amlodypiną dawka symwastatyny nie może być większa niż 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.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na rozmnażanie po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Amlodypinę można stosować podczas ciąży wyłącznie, jeśli nie jest możliwe zastosowanie innego, bezpieczniejszego produktu oraz jeśli choroba powoduje większe ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy amlodypina przenika do mleka matki.

Decyzję o kontynuowaniu/zaprzestaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu/zaprzestaniu leczenia amlodypiną należy podejmować biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz 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. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący amlodypinę odczuwa zawroty głowy, bóle 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.

Podczas stosowania amlodypiny obserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane, występujące z niższą częstością:

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 ($<1/10\ 000$).

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

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: bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja

Rzadko: dezorientacja

Zaburzenia układu nerwowego

Często: senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)

Niezbyt często: drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezja

Bardzo rzadko: wzmożone napięcie, neuropatia obwodowa

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

Bardzo rzadko: zapalenie naczyń

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 podskórnej

Niezbyt często: łysienie, plamica, zmiana koloru skóry, wzmożona potliwość, świąd, wysypka, wykwit skórny

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni

Niezbyt często: ból mięśni, ból stawów, ból pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz

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 odpowiadające cholestazie

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, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

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, zakończonego zgonem.

Leczenie

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

Podanie leku zwężającego naczynia krwionośne może być pomocne w przywracaniu napięcia ścian naczyń i ciśnienia tętniczego, 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 można wykonać płukanie żołądka. Wykazano, że u zdrowych ochotników podanie węgla aktywnego 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 najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wybiórczy antagonisty wapnia o dominującym działaniu naczyniowym, pochodne dihydropirydyny

Kod ATC: C08CA01

Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonisty jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej w czasie stosowania amlodypiny nie został do końca ustalony, jednak amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia serca poprzez dwa typy działań:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, dzięki czemu zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi być pokonany przez mięsień sercowy. 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 głównych tętnic i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Prowadzi to do zwiększenia podaży tlenu w mięśniu sercowym u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławicą piersiową Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie leku raz na dobę powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej) utrzymujące się przez 24 godziny. Z powodu na powolnego początku działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową podawanie amlodypiny raz na dobę wydłuża czas możliwego do wykonania wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza też zarówno częstość występowania napadów dławicowych, jak i konieczność stosowania glicerolu triazotanu.

Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakikolwiek niekorzystny wpływ na metabolizm lub stężenie lipidów w osoczu. Amlodypinę można stosować 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, podwójnie zaślepionym badaniu 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 skutków klinicznych w badaniu CAMELOT					
Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)				Porównanie amlodypiny i placebo	
Skutek	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)	Wartość P
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	,003
Poszczególne elementy					
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 niedokrwienności

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne i próby wysiłkowe u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie prowadzi do pogorszenia stanu klinicznego określonego poprzez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasilenie objawów klinicznych.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (PRAISE) u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) wykazano, że zastosowanie amlodypiny nie zwiększało ryzyka śmiertelności lub łącznego ryzyka śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2) stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA bez cech klinicznych lub wyników badań sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu zarówno na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i na śmiertelność ogólną. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc.

Leczenie zapobiegające występowaniu zawałów serca (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie 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 w dawce 2,5-10 mg/d (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg/d (inhibitor ACE) - jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym, chlorotalidonem, w dawce 12,5-25 mg/d, w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym. Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów w wieku powyżej 55 lat z nadciśnieniem tętniczym, których obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: uprzedni zawał serca lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub inna choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym w wywiadzie (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%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów serca niezakończonych zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem amlodypiną i chlorotalidonem: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), p=0,65. Odnośnie drugorzędowych punktów końcowych, częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie większa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę w porównaniu z grupą otrzymującą chlorotalidon (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 podczas stosowania zarówno amlodypiny, jak i chlorotalidonu: RR 0,96 95%, CI [0,89-1,02], p=0,20.

Stosowanie u dzieci (w wieku 6 lat i starszych)

W badaniu obejmującym 268 dzieci w wieku 6-17 lat z przeważającym wtórnym nadciśnieniem tętniczym, porównanie amlodypiny w dawce 2,5 mg i 5 mg z placebo wykazało, że obie dawki zmniejszyły ciśnienie skurczowe znacząco bardziej niż placebo. Różnica pomiędzy obiema dawkami nie była statystycznie istotna.

Nie badano długoterminowego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowego wpływu amlodypiny podawanej w dzieciństwie na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności po osiągnięciu dorosłości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie we krwi występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Całkowita biodostępność wynosi około 64-80%. Objętość dystrybucji wynosi około 20 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że amlodypina wiąże się z białkami osocza w około 97,5%.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Metabolizm, eliminacja

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. 10% substancji macierzystej 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 niezbędny do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest taki sam u pacjentów w podeszłym wieku, jak i u młodszych pacjentów. Klirens amlodypiny zmniejsza się, co powoduje zwiększenie pola powierzchni pod krzywą AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z niewydolnością krążenia pole powierzchni pod krzywą AUC i okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększały się odpowiednio do wieku.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w populacji 74 dzieci w wieku od 1 roku do 17 lat (34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) z nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących dawki amlodypiny pomiędzy 1, 25 mg 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 u chłopców 22,5 i 27,4 l/h oraz 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Zaobserwowano dużą indywidualną zmienność narażenia. 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 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 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.

*W odniesieniu do masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Disodu wodorocytrynian
Krospowidon
Kroskarmeloza sodowa

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

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

5mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 lub 100 tabletek

10 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 lub 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, HA1 4HF
Middlesex
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Almiden, 5 mg, tabletki
Almiden, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka
5 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy około 6,6 mm.
10 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy około 8,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze.
Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.
Naczynioskurczowa dławica piersiowa (Prinzmetal).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W leczeniu zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i dławicy piersiowej zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 5 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

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

Nie ma konieczności dostosowania dawki amlodypiny podczas jednoczesnego stosowania tiazydowych leków moczopędnych, beta-adrenolityków oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego 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 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozpocząć leczenie od najmniejszej dawki amlodypiny, a następnie stopniowo należy ją zwiększać.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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 nie były badane u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2). Dawki 2,5 mg nie można uzyskać za pomocą produktu leczniczego Almiden.

Dzieci w wieku poniżej 6. lat

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie amlodypiny jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- z ciężkim niedociśnieniem tętniczym,
- we wstrząsie (w tym wstrząsie kardiogennym),
- ze zwężeniem drogi odpływu z komory lewej (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia),
- z hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebytym ostrym zawale serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu klinicznym 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 otrzymującą placebo (patrz punkt 5.1).

Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek amlodypina może być stosowana w zalecanych dawkach. Stopień niewydolności nerek nie wpływa na zmianę stężenia amlodypiny w osoczu. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu podczas dializy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: jednoczesne stosowanie amlodypiny i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) mogło powodować zwiększenie, w tym znaczne zwiększenie, narażenia na amlodypinę, skutkujące zwiększeniem ryzyka niedociśnienia. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4: brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność, stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

Nie należy stosować amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, ponieważ u niektórych pacjentów może się zwiększyć biodostępność, skutkując nasileniem działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

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 u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

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

Takrolimus

Podczas jednoczesnego podawania z amlodypiną istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni poznany. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub w jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie minimalnego 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 stosowania symwastatyny w monoterapii. U pacjentów leczonych amlodypiną dawka symwastatyny nie może być większa niż 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.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na rozmnażanie po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Amlodypinę można stosować podczas ciąży wyłącznie, jeśli nie jest możliwe zastosowanie innego, bezpieczniejszego produktu oraz jeśli choroba powoduje większe ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy amlodypina przenika do mleka matki.

Decyzję o kontynuowaniu/zaprzestaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu/zaprzestaniu leczenia amlodypiną należy podejmować biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz 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. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący amlodypinę odczuwa zawroty głowy, bóle 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.

Podczas stosowania amlodypiny obserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane, występujące z niższą częstością:

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 ($<1/10\ 000$).

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

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: bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja

Rzadko: dezorientacja

Zaburzenia układu nerwowego

Często: senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)

Niezbyt często: drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezja

Bardzo rzadko: wzmożone napięcie, neuropatia obwodowa

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

Bardzo rzadko: zapalenie naczyń

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 podskórnej

Niezbyt często: łysienie, plamica, zmiana koloru skóry, wzmożona potliwość, świąd, wysypka, wykwit skórny

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczące zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni

Niezbyt często: ból mięśni, ból stawów, ból pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz

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 odpowiadające cholestazie

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, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

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, zakończonym zgonem.

Leczenie

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

Podanie leku zwężającego naczynia krwionośne może być pomocne w przywracaniu napięcia ścian naczyń i ciśnienia tętniczego, 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 można wykonać płukanie żołądka. Wykazano, że u zdrowych ochotników podanie węgla aktywnego 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 najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wybiórczy antagonisty wapnia o dominującym działaniu naczyniowym, pochodne dihydropirydyny

Kod ATC: C08CA01

Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonisty jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej w czasie stosowania amlodypiny nie został do końca ustalony, jednak amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia serca poprzez dwa typy działań:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, dzięki czemu zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi być pokonany przez mięsień sercowy. 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 głównych tętnic i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Prowadzi to do zwiększenia podaży tlenu w mięśniu sercowym u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławicą piersiową Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie leku raz na dobę powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej) utrzymujące się przez 24 godziny. Z powodu na powolnego początku działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową podawanie amlodypiny raz na dobę wydłuża czas możliwego do wykonania wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza też zarówno częstość występowania napadów dławicowych, jak i konieczność stosowania glicerolu triazotanu.

Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakikolwiek niekorzystny wpływ na metabolizm lub stężenie lipidów w osoczu. Amlodypinę można stosować 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, podwójnie zaślepionym badaniu 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 skutków klinicznych w badaniu CAMELOT					
Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)				Porównanie amlodypiny i placebo	
Skutek	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)	Wartość P
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	,003
Poszczególne elementy					
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 niedokrwienności

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne i próby wysiłkowe u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie prowadzi do pogorszenia stanu klinicznego określonego poprzez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasilenie objawów klinicznych.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (PRAISE) u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) wykazano, że zastosowanie amlodypiny nie zwiększało ryzyka śmiertelności lub łącznego ryzyka śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2) stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA bez cech klinicznych lub wyników badań sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu zarówno na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i na śmiertelność ogólną. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc.

Leczenie zapobiegające występowaniu zawałów serca (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie 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 w dawce 2,5-10 mg/d (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg/d (inhibitor ACE) - jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym, chlorotalidonem, w dawce 12,5-25 mg/d, w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym. Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów w wieku powyżej 55 lat z nadciśnieniem tętniczym, których obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: uprzedni zawał serca lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub inna choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym w wywiadzie (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%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów serca niezakończonych zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem amlodypiną i chlorotalidonem: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), p=0,65. Odnośnie drugorzędowych punktów końcowych, częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie większa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę w porównaniu z grupą otrzymującą chlorotalidon (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 podczas stosowania zarówno amlodypiny, jak i chlorotalidonu: RR 0,96 95%, CI [0,89-1,02], p=0,20.

Stosowanie u dzieci (w wieku 6 lat i starszych)

W badaniu obejmującym 268 dzieci w wieku 6-17 lat z przeważającym wtórnym nadciśnieniem tętniczym, porównanie amlodypiny w dawce 2,5 mg i 5 mg z placebo wykazało, że obie dawki zmniejszyły ciśnienie skurczowe znacząco bardziej niż placebo. Różnica pomiędzy obiema dawkami nie była statystycznie istotna.

Nie badano długoterminowego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowego wpływu amlodypiny podawanej w dzieciństwie na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności po osiągnięciu dorosłości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie we krwi występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Całkowita biodostępność wynosi około 64-80%. Objętość dystrybucji wynosi około 20 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że amlodypina wiąże się z białkami osocza w około 97,5%.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Metabolizm, eliminacja

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. 10% substancji macierzystej 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 niezbędny do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest taki sam u pacjentów w podeszłym wieku, jak i u młodszych pacjentów. Klirens amlodypiny zmniejsza się, co powoduje zwiększenie pola powierzchni pod krzywą AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z niewydolnością krążenia pole powierzchni pod krzywą AUC i okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększały się odpowiednio do wieku.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w populacji 74 dzieci w wieku od 1 roku do 17 lat (34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) z nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących dawki amlodypiny pomiędzy 1, 25 mg 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 u chłopców 22,5 i 27,4 l/h oraz 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Zaobserwowano dużą indywidualną zmienność narażenia. 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 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 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.

*W odniesieniu do masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Disodu wodorocytrynian
Krospowidon
Kroskarmeloza sodowa

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

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

5mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 lub 100 tabletek
10 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 lub 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, HA1 4HF
Middlesex
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Almiden, 5 mg, tabletki
Almiden, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka
5 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy około 6,6 mm.
10 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy około 8,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze.
Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.
Naczynioskurczowa dławica piersiowa (Prinzmetal).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W leczeniu zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i dławicy piersiowej zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 5 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

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

Nie ma konieczności dostosowania dawki amlodypiny podczas jednoczesnego stosowania tiazydowych leków moczopędnych, beta-adrenolityków oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego 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 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozpocząć leczenie od najmniejszej dawki amlodypiny, a następnie stopniowo należy ją zwiększać.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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 nie były badane u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2). Dawki 2,5 mg nie można uzyskać za pomocą produktu leczniczego Almiden.

Dzieci w wieku poniżej 6. lat

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie amlodypiny jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- z ciężkim niedociśnieniem tętniczym,
- we wstrząsie (w tym wstrząsie kardiogennym),
- ze zwężeniem drogi odpływu z komory lewej (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia),
- z hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebytym ostrym zawale serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu klinicznym 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 otrzymującą placebo (patrz punkt 5.1).

Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek amlodypina może być stosowana w zalecanych dawkach. Stopień niewydolności nerek nie wpływa na zmianę stężenia amlodypiny w osoczu. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu podczas dializy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: jednoczesne stosowanie amlodypiny i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) mogło powodować zwiększenie, w tym znaczne zwiększenie, narażenia na amlodypinę, skutkujące zwiększeniem ryzyka niedociśnienia. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4: brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność, stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

Nie należy stosować amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, ponieważ u niektórych pacjentów może się zwiększyć biodostępność, skutkując nasileniem działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

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 u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

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

Takrolimus

Podczas jednoczesnego podawania z amlodypiną istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni poznany. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub w jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie minimalnego 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 stosowania symwastatyny w monoterapii. U pacjentów leczonych amlodypiną dawka symwastatyny nie może być większa niż 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.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na rozmnażanie po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Amlodypinę można stosować podczas ciąży wyłącznie, jeśli nie jest możliwe zastosowanie innego, bezpieczniejszego produktu oraz jeśli choroba powoduje większe ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy amlodypina przenika do mleka matki.

Decyzję o kontynuowaniu/zaprzestaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu/zaprzestaniu leczenia amlodypiną należy podejmować biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz 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. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący amlodypinę odczuwa zawroty głowy, bóle 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.

Podczas stosowania amlodypiny obserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane, występujące z niższą częstością:

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 ($<1/10\ 000$).

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

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: bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja

Rzadko: dezorientacja

Zaburzenia układu nerwowego

Często: senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)

Niezbyt często: drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezja

Bardzo rzadko: wzmożone napięcie, neuropatia obwodowa

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

Bardzo rzadko: zapalenie naczyń

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 podskórnej

Niezbyt często: łysienie, plamica, zmiana koloru skóry, wzmożona potliwość, świąd, wysypka, wykwit skórny

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczące zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni

Niezbyt często: ból mięśni, ból stawów, ból pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz

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 odpowiadające cholestazie

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, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

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, zakończonym zgonem.

Leczenie

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

Podanie leku zwężającego naczynia krwionośne może być pomocne w przywracaniu napięcia ścian naczyń i ciśnienia tętniczego, 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 można wykonać płukanie żołądka. Wykazano, że u zdrowych ochotników podanie węgla aktywnego 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 najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wybiórczy antagonisty wapnia o dominującym działaniu naczyniowym, pochodne dihydropirydyny

Kod ATC: C08CA01

Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonisty jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej w czasie stosowania amlodypiny nie został do końca ustalony, jednak amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia serca poprzez dwa typy działań:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, dzięki czemu zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi być pokonany przez mięsień sercowy. 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 głównych tętnic i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Prowadzi to do zwiększenia podaży tlenu w mięśniu sercowym u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławicą piersiową Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie leku raz na dobę powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej) utrzymujące się przez 24 godziny. Z powodu na powolnego początku działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową podawanie amlodypiny raz na dobę wydłuża czas możliwego do wykonania wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza też zarówno częstość występowania napadów dławicowych, jak i konieczność stosowania glicerolu triazotanu.

Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakikolwiek niekorzystny wpływ na metabolizm lub stężenie lipidów w osoczu. Amlodypinę można stosować 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, podwójnie zaślepionym badaniu 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 skutków klinicznych w badaniu CAMELOT					
Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)				Porównanie amlodypiny i placebo	
Skutek	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)	Wartość P
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	,003
Poszczególne elementy					
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 niedokrwienności

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne i próby wysiłkowe u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie prowadzi do pogorszenia stanu klinicznego określonego poprzez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasilenie objawów klinicznych.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (PRAISE) u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) wykazano, że zastosowanie amlodypiny nie zwiększało ryzyka śmiertelności lub łącznego ryzyka śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2) stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA bez cech klinicznych lub wyników badań sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu zarówno na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i na śmiertelność ogólną. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc.

Leczenie zapobiegające występowaniu zawałów serca (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie 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 w dawce 2,5-10 mg/d (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg/d (inhibitor ACE) - jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym, chlorotalidonem, w dawce 12,5-25 mg/d, w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym. Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów w wieku powyżej 55 lat z nadciśnieniem tętniczym, których obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: uprzedni zawał serca lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub inna choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym w wywiadzie (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%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów serca niezakończonych zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem amlodypiną i chlorotalidonem: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), p=0,65. Odnośnie drugorzędowych punktów końcowych, częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie większa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę w porównaniu z grupą otrzymującą chlorotalidon (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 podczas stosowania zarówno amlodypiny, jak i chlorotalidonu: RR 0,96 95%, CI [0,89-1,02], p=0,20.

Stosowanie u dzieci (w wieku 6 lat i starszych)

W badaniu obejmującym 268 dzieci w wieku 6-17 lat z przeważającym wtórnym nadciśnieniem tętniczym, porównanie amlodypiny w dawce 2,5 mg i 5 mg z placebo wykazało, że obie dawki zmniejszyły ciśnienie skurczowe znacząco bardziej niż placebo. Różnica pomiędzy obiema dawkami nie była statystycznie istotna.

Nie badano długoterminowego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowego wpływu amlodypiny podawanej w dzieciństwie na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności po osiągnięciu dorosłości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie we krwi występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Całkowita biodostępność wynosi około 64-80%. Objętość dystrybucji wynosi około 20 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że amlodypina wiąże się z białkami osocza w około 97,5%.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Metabolizm, eliminacja

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. 10% substancji macierzystej 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 niezbędny do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest taki sam u pacjentów w podeszłym wieku, jak i u młodszych pacjentów. Klirens amlodypiny zmniejsza się, co powoduje zwiększenie pola powierzchni pod krzywą AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z niewydolnością krążenia pole powierzchni pod krzywą AUC i okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększały się odpowiednio do wieku.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w populacji 74 dzieci w wieku od 1 roku do 17 lat (34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) z nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących dawki amlodypiny pomiędzy 1, 25 mg 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 u chłopców 22,5 i 27,4 l/h oraz 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Zaobserwowano dużą indywidualną zmienność narażenia. 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 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 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.

*W odniesieniu do masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Disodu wodorocytrynian
Krospowidon
Kroskarmeloza sodowa

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

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

5mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 lub 100 tabletek
10 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 lub 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, HA1 4HF
Middlesex
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Almiden, 5 mg, tabletki
Almiden, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera amlodypiny bezylan w ilości odpowiadającej 5 mg amlodypiny.
Każda tabletka zawiera amlodypiny bezylan w ilości odpowiadającej 10 mg amlodypiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka
5 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy około 6,6 mm.
10 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy około 8,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze.
Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.
Naczynioskurczowa dławica piersiowa (Prinzmetal).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W leczeniu zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i dławicy piersiowej zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 5 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

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

Nie ma konieczności dostosowania dawki amlodypiny podczas jednoczesnego stosowania tiazydowych leków moczopędnych, beta-adrenolityków oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego 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 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozpocząć leczenie od najmniejszej dawki amlodypiny, a następnie stopniowo należy ją zwiększać.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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 nie były badane u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2). Dawki 2,5 mg nie można uzyskać za pomocą produktu leczniczego Almiden.

Dzieci w wieku poniżej 6. lat

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie amlodypiny jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- z ciężkim niedociśnieniem tętniczym,
- we wstrząsie (w tym wstrząsie kardiogennym),
- ze zwężeniem drogi odpływu z komory lewej (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia),
- z hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebytym ostrym zawale serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu klinicznym 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 otrzymującą placebo (patrz punkt 5.1).

Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek amlodypina może być stosowana w zalecanych dawkach. Stopień niewydolności nerek nie wpływa na zmianę stężenia amlodypiny w osoczu. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu podczas dializy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: jednoczesne stosowanie amlodypiny i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) mogło powodować zwiększenie, w tym znaczne zwiększenie, narażenia na amlodypinę, skutkujące zwiększeniem ryzyka niedociśnienia. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4: brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność, stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

Nie należy stosować amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, ponieważ u niektórych pacjentów może się zwiększyć biodostępność, skutkując nasileniem działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

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 u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

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

Takrolimus

Podczas jednoczesnego podawania z amlodypiną istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni poznany. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub w jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie minimalnego 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 stosowania symwastatyny w monoterapii. U pacjentów leczonych amlodypiną dawka symwastatyny nie może być większa niż 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.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na rozmnażanie po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Amlodypinę można stosować podczas ciąży wyłącznie, jeśli nie jest możliwe zastosowanie innego, bezpieczniejszego produktu oraz jeśli choroba powoduje większe ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy amlodypina przenika do mleka matki.

Decyzję o kontynuowaniu/zaprzestaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu/zaprzestaniu leczenia amlodypiną należy podejmować biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz 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. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący amlodypinę odczuwa zawroty głowy, bóle 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.

Podczas stosowania amlodypiny obserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane, występujące z niższą częstością:

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 ($<1/10\ 000$).

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

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: bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja

Rzadko: dezorientacja

Zaburzenia układu nerwowego

Często: senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)

Niezbyt często: drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezja

Bardzo rzadko: wzmożone napięcie, neuropatia obwodowa

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

Bardzo rzadko: zapalenie naczyń

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 podskórnej

Niezbyt często: łysienie, plamica, zmiana koloru skóry, wzmożona potliwość, świąd, wysypka, wykwit skórny

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quincego, nadwrażliwość na światło

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni

Niezbyt często: ból mięśni, ból stawów, ból pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz

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 odpowiadające cholestazie

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, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

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, zakończonego zgonem.

Leczenie

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

Podanie leku zwężającego naczynia krwionośne może być pomocne w przywracaniu napięcia ścian naczyń i ciśnienia tętniczego, 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 można wykonać płukanie żołądka. Wykazano, że u zdrowych ochotników podanie węgla aktywnego 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 najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wybiórczy antagonisty wapnia o dominującym działaniu naczyniowym, pochodne dihydropirydyny

Kod ATC: C08CA01

Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonisty jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej w czasie stosowania amlodypiny nie został do końca ustalony, jednak amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia serca poprzez dwa typy działań:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, dzięki czemu zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi być pokonany przez mięsień sercowy. 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 głównych tętnic i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Prowadzi to do zwiększenia podaży tlenu w mięśniu sercowym u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławicą piersiową Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie leku raz na dobę powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej) utrzymujące się przez 24 godziny. Z powodu na powolnego początku działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową podawanie amlodypiny raz na dobę wydłuża czas możliwego do wykonania wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza też zarówno częstość występowania napadów dławicowych, jak i konieczność stosowania glicerolu triazotanu.

Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakikolwiek niekorzystny wpływ na metabolizm lub stężenie lipidów w osoczu. Amlodypinę można stosować 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, podwójnie zaślepionym badaniu 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 skutków klinicznych w badaniu CAMELOT					
Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)				Porównanie amlodypiny i placebo	
Skutek	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)	Wartość P
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	,003
Poszczególne elementy					
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 niedokrwienności

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne i próby wysiłkowe u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie prowadzi do pogorszenia stanu klinicznego określonego poprzez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasilenie objawów klinicznych.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (PRAISE) u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) wykazano, że zastosowanie amlodypiny nie zwiększało ryzyka śmiertelności lub łącznego ryzyka śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2) stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA bez cech klinicznych lub wyników badań sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu zarówno na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i na śmiertelność ogólną. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc.

Leczenie zapobiegające występowaniu zawałów serca (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie 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 w dawce 2,5-10 mg/d (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg/d (inhibitor ACE) - jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym, chlorotalidonem, w dawce 12,5-25 mg/d, w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym. Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów w wieku powyżej 55 lat z nadciśnieniem tętniczym, których obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: uprzedni zawał serca lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub inna choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym w wywiadzie (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%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów serca niezakończonych zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem amlodypiną i chlorotalidonem: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), p=0,65. Odnośnie drugorzędowych punktów końcowych, częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie większa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę w porównaniu z grupą otrzymującą chlorotalidon (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 podczas stosowania zarówno amlodypiny, jak i chlorotalidonu: RR 0,96 95%, CI [0,89-1,02], p=0,20.

Stosowanie u dzieci (w wieku 6 lat i starszych)

W badaniu obejmującym 268 dzieci w wieku 6-17 lat z przeważającym wtórnym nadciśnieniem tętniczym, porównanie amlodypiny w dawce 2,5 mg i 5 mg z placebo wykazało, że obie dawki zmniejszyły ciśnienie skurczowe znacząco bardziej niż placebo. Różnica pomiędzy obiema dawkami nie była statystycznie istotna.

Nie badano długoterminowego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowego wpływu amlodypiny podawanej w dzieciństwie na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności po osiągnięciu dorosłości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie we krwi występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Całkowita biodostępność wynosi około 64-80%. Objętość dystrybucji wynosi około 20 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że amlodypina wiąże się z białkami osocza w około 97,5%.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Metabolizm, eliminacja

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. 10% substancji macierzystej 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 niezbędny do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest taki sam u pacjentów w podeszłym wieku, jak i u młodszych pacjentów. Klirens amlodypiny zmniejsza się, co powoduje zwiększenie pola powierzchni pod krzywą AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z niewydolnością krążenia pole powierzchni pod krzywą AUC i okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększały się odpowiednio do wieku.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w populacji 74 dzieci w wieku od 1 roku do 17 lat (34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) z nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących dawki amlodypiny pomiędzy 1, 25 mg 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 u chłopców 22,5 i 27,4 l/h oraz 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Zaobserwowano dużą indywidualną zmienność narażenia. 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 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 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.

*W odniesieniu do masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Disodu wodorocytrynian
Krospowidon
Kroskarmeloza sodowa

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

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

5mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 lub 100 tabletek

10 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 lub 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, HA1 4HF
Middlesex
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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