

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlopin 5 mg, 5 mg, tabletki
Amlopin 10 mg, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amlopin 5 mg

Każda tabletką zawiera 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezyłanu.

Amlopin 10 mg

Każda tabletką zawiera 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezyłanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Amlopin 5 mg

Biała lub prawie biała, podłużna tabletką o ściętych krawędziach, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i oznaczeniem „5” na drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Amlopin 10 mg

Białe lub prawie białe, podłużne tabletki o ściętych krawędziach, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i oznaczeniem „10” na drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze.

Przewlekła stabilna dławica piersiowa.

Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetal).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym amlodypinę stosowano jednocześnie z tiazydowym lekiem moczopędnym, lekiem alfa-adrenolitycznym, lekiem beta-adrenolitycznym lub z inhibitorem konwertazy angiotensyny.

W leczeniu dławicy piersiowej amlodypinę można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu

z innymi przeciwdławicowymi produktami leczniczymi u pacjentów z dławicą oporną na azotany i (lub) odpowiednie dawki beta-adrenolityków.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki amlodypiny stosowanej jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, beta-adrenolitykami i inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Dzieci i młodzież

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

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

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Brak dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku

Amlodypina stosowana w podobnych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów młodszych jest tak samo dobrze tolerowana. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zwykły schemat dawkowania, jednak należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek, dlatego można ją stosować w zwykle zalecanych dawkach. Amlodypina nie ulega dializie.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono schematu dawkowania dla pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, dlatego dawkę amlodypiny należy dobierać ostrożnie, zaczynając od najmniejszej z całego zakresu dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie badano farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczenie amlodypiną należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie powoli ją zwiększać.

Sposób podawania

Tabletki są przeznaczone do podawania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie amlodypiny jest przeciwwskazane u następujących pacjentów:

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny u pacjentów z przełomem nadciśnieniowym.

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z niewydolnością serca.

W długotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień III i IV według NYHA) zgłaszana częstość obrzęku płuc w grupie leczonej amlodypiną była większa niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów kanałów

wapniowych, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą one zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC większe. Nie ustalono jeszcze zaleceń dotyczących dawkowania, dlatego leczenie amlodypiną należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki i zachować ostrożność na początku terapii i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne powolne dostosowywanie dawki i uważna kontrola stanu pacjenta.

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4

Silne lub umiarkowanie silne inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) mogą znacząco zwiększać ekspozycję na jednocześnie stosowaną amlodypinę, zwiększając ryzyko niedociśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna kontrola stanu klinicznego pacjenta i dostosowanie dawki.

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę z amlodypiną istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego. Zaleca się uważną obserwację pacjentów otrzymujących jednocześnie oba produkty lecznicze.

Leki indukujące CYP3A4

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

Nie zaleca się podawania amlodypiny jednocześnie z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym ze względu na możliwość zwiększenia jej biodostępności i nasilenia u niektórych pacjentów działania zmniejszającego ciśnienie tętnicze.

Dantrolen (w infuzji): podanie werapamilu i dożylnie dantrolenu powodowało u zwierząt prowadzące do śmierci i związane z hiperkaliemią migotanie komór i zapaść krążeniową. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanałów wapniowych (takich jak amlodypina) pacjentom podatnym na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Hipotensyjne działanie amlodypiny i innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych może się sumować.

W badaniach klinicznych interakcji amlodypina nie wpływała na farmakokinetykę atorwastatyny,

digoksyny lub warfaryny.

Symwastatyna: jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77% w porównaniu z podawaniem samej symwastatyny. U pacjentów otrzymujących amlodypinę dawkę symwastatyny należy ograniczyć do 20 mg na dobę.

Takrolimus: Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia we krwi takrolimusu stosowanego jednocześnie z amlodypiną. W celu uniknięcia toksycznego działania takrolimusu, podczas stosowania amlodypiny u pacjentów leczonych takrolimusem konieczne jest kontrolowanie jego stężenia we krwi i dostosowanie dawki, gdy jest to wskazane.

Cyklosporyna: Nie przeprowadzono badań interakcji cyklosporyny z amlodypiną u zdrowych ochotników lub w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne zwiększenie minimalnego stężenia cyklosporyny (średnio 0%-40%). U leczonych amlodypiną pacjentów po przeszczepieniu nerki należy rozważyć kontrolowanie stężenia cyklosporyny i w razie konieczności zmniejszenie jej dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach obserwowano szkodliwy wpływ dużych dawek amlodypiny na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania amlodypiny w czasie ciąży poza sytuacjami, gdy nie ma innej, bezpieczniejszej metody leczenia i gdy sama choroba stwarza większe zagrożenie dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka kobiecego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan. Decyzja o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia powinna uwzględniać korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia amlodypiną dla matki.

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące możliwości wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach stwierdzono niepożądany wpływ na płodność samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz uczucie zmęczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas leczenia amlodypiną obserwowano i zgłaszano wymienione działania niepożądane, które występowały z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko: ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych).

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

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | Działania niepożądane |
|--|-------------------|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo rzadko | Leukocytopenia, małopłytkowość |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Bardzo rzadko | Reakcje alergiczne |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo rzadko | Hiperglikemia |
| Zaburzenia psychiczne | Niezbyt często | Bezsenność, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja |
| | Rzadko | Splątanie |
| Zaburzenia układu nerwowego | Często | Senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia) |
| | Niezbyt często | Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje |
| | Bardzo rzadko | Wzmoczone napięcie, neuropatia obwodowa |
| | Częstość nieznana | Zaburzenia pozapiramidowe |
| Zaburzenia oka | Często | Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie) |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Niezbyt często | Szumy uszne |
| 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 | Nagle zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy) |
| | Niezbyt często | Niedociśnienie tętnicze |
| | 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 w jamie ustnej |
| | Bardzo rzadko | Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, przerost dziąseł |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Bardzo rzadko | Zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych* |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Niezbyt często | Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, wykwit skórny, pokrzywka |
| | Bardzo rzadko | Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło |
| | Częstość nieznana | Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka |

| | | |
|---|----------------|---|
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Często | Obrzęk kostek, kurcze mięśni |
| | Niezbyt często | Bóle stawów, bole mięśni, ból pleców |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Niezbyt często | Zaburzenia oddawania moczu, nokturia, zwiększona częstość oddawania moczu |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Niezbyt często | Impotencja, ginekomastia |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | Obrzęk |
| | Często | Uczucie zmęczenia, osłabienie |
| | Niezbyt często | Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie |
| Badania diagnostyczne | Niezbyt często | Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała |

* najczęściej z zastojem żółci

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 podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące zamierzonego przedawkowania amlodypiny u ludzi jest niewielkie.

Objawy

Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych z możliwością odruchowej tachykardii. Opisywano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie układowe, również ze wstrząsem zakończonym zgonem.

Postępowanie

Klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstej kontroli czynności serca i płuc, uniesienia kończyn oraz monitorowania 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. Korzystne może być dożylne podanie glukonianu wapnia w celu przeciwdziałania blokadzie kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach można wykonać płukanie żołądka. Wykazano, że u zdrowych ochotników podanie węgla aktywowanego w czasie do 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg zmniejszyło stopień wchłaniania amlodypiny.

Ponieważ amlodypina jest silnie związana z białkami osocza, dializa będzie prawdopodobnie mało skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kod ATC: C08CA01

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych należącym do grupy pochodnych dihydropirydyny (powolny inhibitor kanałów wapniowych lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń.

Dokładny mechanizm działania amlodypiny w dławicy piersiowej nie został do końca ustalony, ale w zmniejszeniu niedotlenienia mięśnia sercowego rolę odgrywają 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 akcji serca pozostaje niezmienną, takie zmniejszenie obciążenia serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.
2. Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje również rozszerzenie głównych tętnic i tętniczek wieńcowych w obszarach zarówno niezmiennych, jak i objętych niedokrwieniem. Prowadzi to do zwiększenia podaży tlenu w mięśniu sercowym u pacjentów ze skurczem naczyń wieńcowych (z dławicą Prinzmetalą).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne zmniejszenie ciśnienia tętniczego (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej), utrzymujące się przez 24 godziny. Ze względu na powolny początek działania, podanie amlodypiny nie powoduje nagłego niedociśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową dawkowanie jeden raz na dobę zwiększa całkowity czas wysiłku, opóźnia wystąpienie bólu dławicowego i jednocentymetrowego obniżenia odcinka ST. Amlodypina zmniejsza zarówno częstość napadów dławicy piersiowej, jak i pozwala na zmniejszenie ilości zażywanych tabletek trójazotanu glicerolu (nitrogliceryny).

Nie stwierdzono, aby podawanie amlodypiny wiązało się z jakimkolwiek niekorzystnym działaniem metabolicznym lub zmianami w zakresie lipidów osocza, dlatego może być stosowana u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym w chorobie niedokrwiennej serca oceniano u 1997 pacjentów w niezależnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą CAMELOT (ang. Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). W badaniu tym przez 2 lata 663 pacjentów otrzymywało amlodypinę w dawce 5–10 mg, 673 pacjentów enalapryl w dawce 10–20 mg, a 655 pacjentów placebo, poza standardowym leczeniem statynami, lekami beta-adrenolitycznymi, lekami moczopędnymi i kwasem acetylosalicylowym. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 1. Wyniki wskazują, że leczenie amlodypiną związane było z rzadszą hospitalizacją z powodu dławicy piersiowej i rzadszymi zabiegami rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca.

Tabela 1. Częstość istotnych skutków klinicznych w badaniu CAMELOT

| Skutki | Wskaźnik zdarzeń sercowo-naczyniowych ilość (%) | | | Amlodypina vs. placebo | |
|---|--|------------|------------|------------------------------------|--------------|
| | Amlodypina | Placebo | Enalapryl | Współczynnik ryzyka (95% CI) | Wartość p |
| <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> | | | | | |
| Niepożądane działania sercowo-naczyniowe | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88) | 0,003 |
| <u>Poszczególne składowe</u> | | | | | |
| Rewaskularyzacja wieńcowa | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54-0,98) | 0,03 |
| Hospitalizacja z powodu dławicy | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41-0,82) | 0,002 |
| Zawał serca niezakończony zgonem | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37-1,46) | 0,37 |
| Udar lub TIA | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19-1,32) | 0,15 |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48-12,7) | 0,27 |
| Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59 (0,14-2,47) | 0,46 |
| Zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | nd | 0,04 |
| Świeżo rozpoznana choroba naczyń obwodowych | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50-13,4) | 0,24 |

Skróty: CI – przedział ufności; TIA – przemijający napad niedokrwienny

Pacjenci z niewydolnością serca

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

Kontrolowane placebo badanie (PRAISE) mające na celu ocenę pacjentów z niewydolnością serca stopnia III-IV według NYHA, otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory ACE wykazało, że amlodypina nie zwiększa ryzyka śmiertelności lub łącznego ryzyka śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

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

Leczenie w celu zapobiegania wystąpieniu zawału serca (badanie ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą dotyczące chorobowości i śmiertelności (Leczenie hipotensyjne i hipolipemizujące w celu zapobiegania wystąpieniu zawału serca, ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack - ALLHAT),

w celu porównania nowszych metod leczenia lekkiego lub umiarkowanego nadciśnienia tętniczego: amlodypiną w dawce dobowej 2,5-10 mg (antagonista kanałów wapniowych) lub lizynoprylem w dawce dobowej 10-40 mg (inhibitor ACE), jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym chlortalidonem w dawce dobowej 12,5-25 mg.

Łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 55 lat lub starszych, przydzielono losowo do jednej z grup i obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym przebyty zawał serca lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowana inna choroba sercowo-naczyniowa na tle miażdżycowym (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2. (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu elektro- lub echokardiograficznym (20,9%), palenie papierosów (21,9%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca i niezakończonych zgonem zawałów serca. Nie stwierdzono znaczącej różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego między leczeniem amlodypiną i leczeniem chlortalidonem: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), $p=0,65$. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie większa u pacjentów otrzymujących amlodypinę niż w grupie chlortalidonu (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Nie stwierdzono jednak różnicy w śmiertelności ze wszystkich przyczyn między grupą otrzymującą amlodypinę i grupą otrzymującą chlortalidon: RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02], $p=0,20$.

Stosowanie u dzieci (w wieku 6 lat i starszych)

W badaniu z udziałem 268 dzieci w wieku od 6 do 17 lat głównie z nadciśnieniem wtórnym, porównanie amlodypiny w dawkach 2,5 mg i 5 mg z placebo wykazało, że obie dawki znacząco silniej zmniejszają skurczowe ciśnienie krwi niż placebo. Różnica między obiema dawkami nie była istotna statystycznie.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amlodypina podana doustnie w dawkach terapeutycznych jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 6 do 12 godzin od podania. Całkowitą biodostępność ocenia się na 64 do 80%.

Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną amlodypiny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że amlodypina wiąże się z białkami osocza w około 97,5%.

Metabolizm i wydalanie

Końcowy okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 35 do 50 godzin i jest to spójne z dawkowaniem raz na dobę.

Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% macierzystego związku i 60% metabolitów wydalane jest w moczu.

Dzieci i młodzież

Populacyjne badanie farmakokinetyczne przeprowadzono u 74 dzieci z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 roku do 17 lat; 34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat, a 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat), które otrzymywały amlodypinę w dawkach między 1,25 mg a 20 mg, podawanych raz lub dwa

razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat i u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat typowy klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił, odpowiednio, 22,5 i 27,4 l/godzinę u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/godzinę u dziewcząt. Obserwowano dużą międzyosobniczą zmienność ekspozycji. Liczba danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 6 lat jest ograniczona.

Osoby w podeszłym wieku

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu jest taki sam u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodszych. U osób w podeszłym wieku klirens amlodypiny zmniejsza się wraz ze zwiększeniem wartości AUC i wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji. Wartości AUC i okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca zwiększały się zgodnie z oczekiwaniami w badanej grupie wiekowej.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby stwierdzono zmniejszony klirens amlodypiny, który powodował wydłużenie okresu półtrwania i zwiększenie wartości AUC o około 40-60%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania reprodukcji u szczurów i myszy, które otrzymywały dawki amlodypiny około 50-krotnie większe niż maksymalna zalecana dawka u ludzi (w przeliczeniu na mg/kg mc.) wykazały opóźnienie terminu porodu, wydłużenie porodu oraz zmniejszoną przeżywalność potomstwa.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów amlodypiny w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (w przeliczeniu na mg/m² pc. 8-krotnie* większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg), podawanych przez 64 dni samcom i przez 14 dni samicom w okresie przed łączeniem się zwierząt w pary. W innym badaniu, w którym samcom szczurów podawano przez 30 dni amlodypiny bezyłan w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg mc., stwierdzono zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, a także zmniejszenie gęstości nasienia oraz liczby dojrzałych spermatozoidów i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, genotoksyczność

U szczurów i myszy, które przez dwa lata otrzymywały w karmie amlodypinę w tak dobranej ilości, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc./dobę, nie dowiedziono działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² pc.*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

Badania genotoksyczności nie wykazały działań na poziomie genów lub chromosomów.

* w odniesieniu do pacjenta o masie ciała 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister: Przechowywać blister w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Pojemnik do tabletek: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku:

Wielkości opakowań: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 98, 100 i 120 tabletek.

Blister z folii Aluminium /OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku:

Wielkości opakowań: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 98, 100 i 120 tabletek.

Pojemnik do tabletek z HDPE z zakrętką z zabezpieczeniem gwarancyjnym w tekturowym pudełku:

Wielkości opakowań: 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200 i 250 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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

| | |
|---------------|---------------------|
| Amlopin 5 mg | Pozwolenie nr 12884 |
| Amlopin 10 mg | Pozwolenie nr 12886 |

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7.05.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.04.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.01.2018 r.