CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alneta, 5 mg, tabletki
Alneta, 10mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Alneta, 5mg, tabletki:
Każda tabletka zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Alneta,10 mg, tabletki:
Każda tabletka zawiera 10 mg amlodypiny *(*w postaci amlodypiny bezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

5 mg:
Tabletki są białe, okrągłe (średnica 8 mm), lekko dwuwypukłe ze ściętymi brzegami, z rowkiem dzielącym po jednej stronie.
Tabletka może być dzielona na połowy.

10 mg:
Tabletki są białe, okrągłe (średnica 10,5 mm), lekko dwuwypukłe ze ściętymi brzegami.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze.
Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.
Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetala).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli
W leczeniu zarówno nadciśnienia tętniczego jak i dławicy piersiowej, zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 5 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększać do maksymalnej dawki 10 mg, w zależności od reakcji klinicznej.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym amlodypinę stosuje się w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne lub inhibitorami konwertazy angiotensyny. W leczeniu dławicy piersiowej amlodypina może być stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przeciw dławicy piersiowej u pacjentów z dławicą oporną na azotany lub odpowiednie dawki leków blokujących receptory beta-adrenergiczne.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Amlodypina stosowana w podobnych dawkach jest równie dobrze tolerowana przez pacjentów w podeszłym wieku i młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zazwyczaj stosowane dawkowanie, jednak należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Dotychczas nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, należy więc ostrożnie ustalać dawkę, zaczynając od najmniejszej zalecanej dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie prowadzono badań farmakokinetyki amlodypiny w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby. Pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby należy podawać amlodypinę, zaczynając od najmniejszej dawki i powoli ją zwiększać.

Zaburzenia czynności nerek
Ponieważ zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są zależne od stopnia niewydolności nerek, zaleca się zazwyczaj stosowane dawkowanie. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu podczas dializy.

Dzieci i młodzież
Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym
U dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat zalecana przeciwnadciśnieniowa dawka doustna to 2,5 mg raz na dobę w leczeniu początkowym; jeżeli po 4 tygodniach nie uzyska się docelowych wartości ciśnienia tętniczego, należy zwiększyć dawkę do 5 mg raz na dobę. Nie badano stosowania amlodypiny u dzieci i młodzieży w dawkach większych niż 5 mg na dobę (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci w wieku poniżej 6 lat
Brak dostępnych danych.

Sposób podawania
Tabletki do podawania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Amlodypina jest przeciwwskazana u pacjentów z:
- nadwrażliwością na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciężkim niedociśnieniem tętniczym,
- wstrząsem (w tym wstrząsem kardiogennym),
- hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebytym ostrym zawale mięśnia sercowego,
- zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w leczeniu przełomu nadciśnieniowego.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca
Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu u pacjentów z niewydolnością serca. W trakcie długoterminowych, kontrolowanych placebo badań z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg NYHA), w grupie otrzymującej amlodypinę występowało więcej przypadków obrzęku płuc niż w grupie z placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnoie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
Okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu i wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Nie ustalono zaleceń odnośnie do dawkowania. Stosowanie amlodypiny należy zatem rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki, zachowując ostrożność zarówno na początku leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy powoli dostosowywać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę.

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek
U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zazwyczaj zalecanych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są zależne od stopnia niewydolności nerek. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę
Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy (takie jak erytromycyna, klarytromycyna), werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie stężenia amlodypiny. Znaczenie kliniczne zmian w farmakokinetyce może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego konieczna może być 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 podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i induktorów CYP3A4.

Nie zaleca się stosowania amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym, ponieważ u niektórych pacjentów możliwe jest zwiększenie biodostępności, skutkujące nasileniem działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

Dantrolen (we wlewie): U zwierząt obserwowano śmiertelne przypadki migotania komór i zapaści krążeniowej powiązane z hiperkaliemią po zastosowaniu werapamilu i dantrolenu podanego dożylnie. Z powodu ryzyka hiperkaliemii należy unikać 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 nasila działanie innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny, warfaryny lub cyklosporyny.

Symwastatyna: Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 10 mg amlodypiny i 80 mg symwastatyny prowadziło do zwiększenia o 77% stężenia symwastatyny w porównaniu do monoterapii symwastatyną. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny podczas ciąży u ludzi.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Stosowanie podczas ciąży jest zalecane jedynie w przypadku, jeśli nie ma możliwości podania innego, bezpieczniejszego leku oraz jeśli choroba podstawowa stwarza większe ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy amlodypina przenika do mleka kobiecego. Decyzja dotycząca kontynuacji/zaprzestania karmienia piersią lub kontynuacji/zaprzestania stosowania amlodypiny powinna zostać podjęta po rozważeniu korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści stosowania amlodypiny u 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 szkodliwe działanie na płodność u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Zdolność reakcji może być zaburzona, jeśli u pacjenta przyjmującego amlodypinę wystąpią zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności. Szczególną ostrożność należy zachować na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Do najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych związanych z leczeniem należą: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienia twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie objawów niepożądanych
Objawy niepożądane zamieszczone w poniższej tabeli były obserwowane i zgłaszane w związku ze stosowaniem amlodypiny i występowały z następującą częstością:
- bardzo często (≥ 1/10),
- często (≥1/100 do <1/10)
- niezbyt często (≥ 1/1000 do <1/100),
- rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000),
- bardzo rzadko (<1/10 000)

W obrębie każdej grupy częstości objawy niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Częstość występowania**	**Objawy niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	hiperglikemia
Zaburzenia psychiatryczne	Niezbyt często	bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja
	Rzadko	dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)
	Niezbyt często	drżenie, zaburzenia smaku,

		omdlenie, niedoczulica, parestezja
	Bardzo rzadko	hipertonia, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szum uszny
Zaburzenia serca	Często	kołatanie serca
	Bardzo rzadko	zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym rzadkoskurcz, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	Często	nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
	Niezbyt często	niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko	zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	duszność, nieżyt błony śluzowej nosa
	Bardzo rzadko	kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	ból brzucha, nudności
	Niezbyt często	wymioty, niestrawność, zaburzenia czynności jelit (w tym biegunka i zaparcia), suchość błony śluzowej w jamie ustnej
	Bardzo rzadko	zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	łysienie, plamica, odbarwienia skóry, wzmożona potliwość, świąd, wysypka, wykwit skórny
	Bardzo rzadko	obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	obrzęk kostek
	Niezbyt często	ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, bóle pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zaburzenia oddawania moczu, nocne oddawanie moczu, częste oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	obrzęk, zmęczenie
	Niezbyt często	ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie lub zmniejszenie

		masy ciała

*w większości przypadków z cholestazą

Zgłaszano wyjątkowe przypadki występowania zespołu pozapiramidowego.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia z umyślnym przedawkowaniem amlodypiny u ludzi są ograniczone.

Objawy
Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych oraz odruchowy częstoskurcz. Zgłaszano występowanie znacznego oraz prawdopodobnie długotrwałego niedociśnienia układowego, włączając wstrząs ze skutkiem śmiertelnym.

Leczenie
Istotne klinicznie niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego wsparcia układu krążenia, w tym częstej kontroli czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

Środek zwężający naczynia krwionośne może być pomocny w przywróceniu napięcia ścian naczyń krwionośnych i ciśnienia krwi, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego użycia. Dożylne podanie glukonianu wapnia może pomóc odwrócić efekt blokady kanałów wapniowych.

Płukanie żołądka może okazać się skuteczne w niektórych przypadkach. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla do 2 godzin od podania 10 mg amlodypiny powodowało zmniejszenie szybkości wchłaniania amlodypiny.

Dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści, ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści wapnia, wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym.
Kod ATC: C08CA01.

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (bloker wolnych kanałów wapniowych lub antagonista jonów wapniowych) i hamuje przezbłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim efekcie rozluźnienia mięśni gładkich naczyń. Precyzyjny mechanizm łagodzenia dławicy piersiowej przez amlodypinę nie jest w pełni poznany, ale amlodypina zmniejsza całkowite obciążenie niedokrwieniem poprzez następujące dwa działania:
1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, zmniejszając całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi być pokonywany przez serce. Ponieważ utrzymuje się stała częstotliwość pracy serca, to zmniejszenie siły skurczu serca prowadzi do mniejszego zużycia energii przez mięsień sercowy oraz mniejszego zapotrzebowania na tlen.

2. Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje także rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych oraz tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach niezmienionych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Konsekwencją rozszerzenia naczyń jest poprawa dopływu tlenu do mięśnia serca u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (angina Prinzmetala, inaczej: dławica odmienna).

U pacjentów z nadciśnieniem dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia krwi (w pozycji leżącej oraz stojącej) w okresie 24 godzin. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową podawanie amlodypiny raz na dobę zwiększa całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia bólu wieńcowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza też częstość występowania dolegliwości wieńcowych oraz zmniejsza liczbę stosowanych tabletek nitrogliceryny.

Nie stwierdzono, by amlodypina powodowała jakiekolwiek niekorzystne efekty metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina nadaje się do stosowania u chorych z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą wieńcową oceniano w niezależnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu o nazwie CAMELOT, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 1997 pacjentów (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.

Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową

Tabela 1. Częstość występowania istotnych efektów klinicznych w badaniu CAMELOT

	Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)			Porównanie amlodypiny i placebo	
Rezultaty	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość *P*
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Poszczególne elementy					
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 mięśnia sercowego niezakończony zgonem	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Zgon z powodów 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)	nie dotyczy	0,04
Świeżo rozpoznana choroba naczyń obwodowych	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skróty: CHF – zastoinowa niewydolność serca, CI – przedział ufności; MI – zawał mięśnia

sercowego; TIA – przemijający atak niedokrwienny.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca
Badania hemodynamiki oraz kontrolowane badania kliniczne dotyczące wysiłku u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie powoduje pogorszenia stanu klinicznego określonego poprzez tolerancję wysiłku, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz objawy kliniczne.

Kontrolowane placebo badanie PRAISE, opracowane w celu oceny pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA, leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami ACE wykazało, że amlodypina nie prowadziła do wzrostu ryzyka zgonu czy łącznie umieralności i zachorowalności u pacjentów z niewydolnością serca.

Kontynuacyjne, długoterminowe, kontrolowane placebo badanie PRAISE 2 dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA bez objawów klinicznych oraz bez obiektywnych danych sugerujących istnienie choroby niedokrwiennej, stosujących stałe dawki inhibitorów ACE, naparstnicy i leków moczopędnych, wykazało, że amlodypina nie miała wpływu na umieralność całkowitą lub z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc.

Badanie dotyczące leczenia zapobiegającego występowaniu zawałów serca (ALLHAT)
Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane metodą podwójnie ślepej próby 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 2,5-10 mg/dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylem 10-40 mg/dobę (inhibitor ACE) – jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym chlortalidonem, 12,5-25 mg/dobę, w łagodnym lub umiarkowanie nasilonym nadciśnieniu tętniczym.

Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 55 lat i starszych, których obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: uprzedni zawał serca lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub wywiad dotyczący innego epizodu związanego z miażdżycą naczyń (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2. (36,1%), stężenie HDL-C <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 pierwszorzędowym punkcie końcowym pomiędzy leczeniem z zastosowaniem amlodypiny a leczeniem z zastosowaniem chlortalidonu: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), p=0,65. W obrębie drugorzędowego punktu końcowego częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie wyższa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę w porównaniu do chlortalidonu (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności ogólnej (bez względu na przyczynę) pomiędzy leczeniem z zastosowaniem amlodypiny a leczeniem z zastosowaniem chlortalidonu. RR 0,96 95%, CI [0,89-1,02], p=0,20.

Stosowanie u dzieci (w wieku 6 lat i starszych)
Badanie z udziałem 268 dzieci w wieku 6-17 lat, w większości cierpiących na nadciśnienie wtórne, porównujące dawkę amlodypiny 2,5 mg oraz 5,0 mg z placebo wykazało, że obydwie dawki leku zmniejszały skurczowe ciśnienie krwi znacznie bardziej niż placebo. Różnica między obiema dawkami nie była statystycznie znamienna.

Długoterminowy wpływ amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i ogólny rozwój nie był badany. Długoterminowy wpływ stosowania amlodypiny w dzieciństwie na zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w dorosłym życiu również nie był badany.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie przez białkami surowicy: Po podaniu doustnym w dawkach terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi 6-12 godzin od podania dawki. Bezwzględna biodostępność jest szacowana na 64 do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania in vitro wykazały, że około 97,5% znajdującej się w krążeniu amlodypiny ulega związaniu z białkami osocza.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Biotransformacja/wydalanie
Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi około 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% leku jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem i tą samą drogą ulega wydaleniu około 60% metabolitów.

Stosowanie w zaburzeniach czynności wątroby
Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie AUC o około 40-60%.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku
Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u osób starszych i młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, z towarzyszącym zwiększeniem AUC oraz okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca było zgodne z oczekiwaniami dla grupy wiekowej objętej badaniem.

Stosowanie u dzieci
Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w populacji 74 dzieci w wieku od 1 roku do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) otrzymujących dawki amlodypiny pomiędzy 1,25 i 20 mg raz lub 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 osób płci męskiej 22,5 i 27,4 l/h oraz u osób płci żeńskiej 16,4 i 21,3 l/h. Zaobserwowano dużą zmienność w ekspozycji między osobnikami. Dane zgłaszane dla dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na płodność
Badania wpływu na rozród przeprowadzone u szczurów i myszy wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50 razy większych niż maksymalna zalecana dawka 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/m^2 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 z udziałem szczurów, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezylanu 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 oraz 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/m^2 powierzchni ciała) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem na poziomie genów ani chromosomów.

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

6. WŁAŚCIWOŚCI FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana, żelowana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.
Niezużyty produkt leczniczy lub jego pozostałości należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alneta 5 mg: pozwolenie nr
Alneta 10 mg: pozwolenie nr

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO