

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlomyl, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletka 10 mg

Biała, okrągła, dwuwypukła tabletką z wytłoczoną cyfrą "10" po jednej stronie i z rowkiem dzielącym po drugiej stronie.

Tabletki można dzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze
- Przewlekła stabilna i naczynioskurczowa dławica piersiowa
- Naczynioskurczowa dusznica piersiowa (Prinzmetal)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zarówno w leczeniu nadciśnienia tętniczego jak i dławicy piersiowej początkowa dawka Amlomyłu wynosi zazwyczaj 5 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki 10 mg na dobę (w dawce pojedynczej) w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

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 stosowany w monoterapii lub w połączeniu z innymi produktami leczniczymi przeciw dławicy piersiowej u pacjentów z dławicą oporną na azotany i (lub) odpowiednie dawki leków blokujących receptory beta.

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Amlodypina stosowana w takich samych dawkach jest jednakowo dobrze tolerowany przez chorych w wieku podeszłym i młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się

normalny schemat dawkowania, jednak podczas zwiększania dawki należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Schemat dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie został ustalony, dlatego dostosowując dawkę amlodypiny należy zachować ostrożność, dawka początkowa powinna być możliwie najmniejsza spośród wszystkich dostępnych (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo należy ją zwiększać.

Zaburzenia czynności nerek

Zmiany stężenia amlodypiny w surowicy nie są skorelowane ze stopniem uszkodzenia nerek, dlatego zaleca się normalny schemat dawkowania. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu przez dializę.

Dzieci i młodzież

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

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 pożądanych wartości ciśnienia tętniczego. Dawki większe niż 5 mg na dobę nie były badane u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci poniżej 6. roku życia

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletka do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Amlodypina jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- z ciężkim niedociśnieniem tętniczym
- ze wstrząsem (w tym wstrząsem kardiogennym)
- ze zwężeniem drogi odpływu lewej komory (np. w ciężkim zwężeniu zastawki aortalnej)
- z hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebyciu ostrego zawału mięśnia sercowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niewydolnością serca:

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca.

W długoterminowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień III i IV według NYHA) częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, lecz nie towarzyszyło temu nasilenie objawów niewydolności serca (patrz punkt 5.1).

Leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych, w tym amlodypina, powinny być ostrożnie stosowane u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmierci.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki, należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia jak również podczas zwiększania dawki amlodypiny. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy stopniowo zwiększać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę.

Osoby w podeszłym wieku:

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Amlodypina może być stosowana u pacjentów z niewydolnością nerek w zwykłych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie odzwierciedlają stopnia uszkodzenia nerek. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu podczas dializy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) mogło powodować znaczne zwiększenie wpływu amlodypiny na organizm skutkujące zwiększonym ryzykiem zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne niniejszej zmiany może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz odpowiednie dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4

Po jednoczesnym podaniu znanych induktorów CYP3A4, stężenie amlodypiny w osoczu może być różne. Z tego względu należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi oraz dostosować dawkę podczas jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A4, zarówno w czasie trwania leczenia jak i po jego zakończeniu, szczególnie w przypadku stosowania silnych induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca).

Stosowanie amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym nie jest wskazane ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności, co u niektórych pacjentów może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Dantrolen (wlew)

U zwierząt po dożylnym podaniu werapamilu i dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego, takich jak amlodypina u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie amlodypiny polegające na obniżaniu ciśnienia krwi sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie krwi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus

W przypadku równoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko podwyższonego stężenia takrolimusu we krwi, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni zrozumiały. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Inhibitory kinazy mTOR (ssaczy cel rapamycyny)

Inhibitory kinazy mTOR, np. syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów kinazy mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie stężenia cyklosporyny (przedział 0% - 40%).

U pacjentów po przeszczepieniu nerki, stosujących amlodypinę, należy monitorować stężenie cyklosporyny, a w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

Symwastatyna

Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg prowadziło do 77% zwiększenia narażenia na symwastatynę w porównaniu do symwastatyny stosowanej w monoterapii. U pacjentów stosujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

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

Stosowanie amlodypiny u kobiet w ciąży jest zalecane jedynie w przypadku, gdy nie można zastosować innego, bezpieczniejszego leku lub, gdy korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka kobiecego. Część dawki matczynej, którą otrzymuje niemowlę została oszacowana w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, maksymalnie 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan. Decyzja odnośnie kontynuacji lub rezygnacji z karmienia piersią czy też kontynuacji lub rezygnacji z leczenia amlodypiną powinna być podejmowana po ocenie potencjalnych korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz leczenia amlodypiną u matki.

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amlodypina może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących amlodypinę, którzy odczuwają zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność reakcji może być obniżona. Szczególną ostrożność należy zachować na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem obejmowały: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienia twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W czasie leczenia amlodypiną zaobserwowano i opisano następujące działania niepożądane z następującą częstością ich występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)..

W obrębie każdej częstości występowania 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	Depresja, zmiany nastroju (w tym lęk), bezsenność
	Rzadko	Dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Senność, zawroty głowy, bóle głowy (zwłaszcza w początkowym okresie leczenia)
	Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica, przeczulica
	Bardzo rzadko	Wzmożone napięcie, neuropatia obwodowa
	Częstość nieznana	Zaburzenia pozapiramidowe [#]
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenia)

Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
	Bardzo rzadko	Zawał serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nagłe zaczerwienienie twarzy
	Niezbyt często	Niedociśnienie
	Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
	Niezbyt często	Kaszel, nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcia)
	Niezbyt często	Wymioty, suchość w ustach
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, nieżyt żołądka, przerost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łysienie, plamica, przebarwienia skóry, nadmierna potliwość, świąd, rumień, wysypka, pokrzywka
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Częstość nieznana	Toksyczna nekroliza naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Obrzęk kostek, kurcze mięśni
	Niezbyt często	Bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstotliwości oddawania moczu
Zaburzenie układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk
	Często	Zmęczenie, osłabienie
	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból, złe samopoczucie
Badania laboratoryjne	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

*Najczęściej wraz z cholestazą

#Zgłaszano wyjątkowe 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

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U ludzi doświadczenie z zamierzonym przedawkowaniem jest ograniczone.

Objawy

Dostępne dane wskazują, że znaczne przedawkowanie amlodypiny może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i odruchową tachykardię. Odnotowano przypadki znacznego i prawdopodobnie długotrwałego obniżenia ciśnienia systemowego, prowadzącego do wstrząsu, w tym wstrząsu z wystąpieniem zgonu.

Leczenie

Klinicznie istotne niedociśnienie, spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego wspomaganie czynności układu sercowo-naczyniowego, które obejmuje regularne monitorowanie funkcji układu krążenia i oddechowego, uniesienie kończyn oraz kontrolę objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

Pomocne w przywracaniu prawidłowego napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego krwi, mogą być leki obkurczające naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. Dożylnie podany glukonian wapnia może wpływać korzystnie, odwracając skutki blokady kanałów wapniowych

W niektórych przypadkach skutecznym, wartym rozważenia postępowaniem, może być wykonanie płukania żołądka. Podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom, niezwłocznie lub do 2 godzin po zażyciu amlodypiny (w dawce 10 mg), prowadziło do znaczącego obniżenia wchłaniania amlodypiny.

Ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami osocza, dializa nie wydaje się skuteczną metodą usuwania jej z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści kanału wapniowego, selektywni antagoniści kanału wapniowego głównie z działaniami naczyniowymi, pochodne dihydropirydyny. Kod ATC: C08CA01

Mechanizm działania

Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych), który hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej przez amlodypinę nie został w pełni ustalony, jednak amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia serca poprzez dwa następujące rodzaje działań:

1) Amlodypina rozszerza tętniczki przedwłosowate i tym samym zmniejsza całkowity opór obwodowy (ciążenie następcze), który musi pokonać serce. Ponieważ częstość skurczów serca pozostaje niezmienną, działanie to zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.

2) Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie polega również na rozszerzeniu głównych tętnic i tętniczek wieńcowych zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Powoduje to zwiększenie podaży tlenu w mięśniu sercowym u pacjentów z napadami dławicy typu Prinzmetal'a.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie amlodypiny jeden raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej, utrzymujące się przez 24 godziny. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z chorobą niedokrwienną, podawanie amlodypiny jeden raz na dobę wydłuża 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 jakiegokolwiek niekorzystne efekty metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina nadaje się do stosowania u chorych z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (CAD)

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oceniano w niezależnym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 1991 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 efektów klinicznych w badaniu CAMELOT

<u>Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)</u>				<u>Porównanie amlodypiny i placebo</u>	
<u>Efekt</u>	<u>Amlodypina</u>	<u>Placebo</u>	<u>Enalapryl</u>	<u>Wskaźnik ryzyka (95% przedział ufności)</u>	<u>Wartość P</u>
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>					
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	,003
<u>Poszczególne elementy</u>					
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)	BD	,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 u pacjentów z niewydolnością serca i badania kliniczne oparte na próbie wysiłkowej u pacjentów z niewydolnością serca stopnia II-IV według NYHA wykazały, że amlodypina nie powodowała pogorszenia stanu pacjentów, ocenianego jako tolerancja wysiłku fizycznego, wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory serca oraz nasilenie objawów klinicznych.

W kontrolowanym placebo badaniu (PRAISE), zaprojektowanym u chorych z niewydolnością serca stopnia III-IV według NYHA, otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) wykazano, że amlodypina nie powodowała zwiększenia ryzyka umieralności ani łącznego ryzyka umieralności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji w długookresowym, kontrolowanym placebo badaniu (PRAISE-2), w którym oceniano stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca w klasie NYHA III i IV bez objawów klinicznych, u których choroba nie miała podłoża niedokrwiennego, stosujących stałe dawki inhibitorów ACE, glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej populacji pacjentów, stosowanie leku wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc.

Leczenie zapobiegające 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/d (antagonista kanału wapniowego) lub lizynoprylem 10-40 mg/d (inhibitor ACE) - jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym chlortalidonem 12,5-25 mg/d, w łagodnym lub umiarkowanie nasilonym nadciśnieniu tętniczym.

Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku powyżej 55 lat, 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%).

Pierwotnym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów serca niezakończonych zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w częstości wystąpienia pierwotnego punktu końcowego pomiędzy leczeniem z zastosowaniem amlodypiny i chlortalidonu: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), p=0,65. W obrębie wtórnego 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). Co więcej, nie obserwowano różnic w śmiertelności ogólnej (bez względu na przyczynę) pomiędzy grupami, w których stosowano amlodypinę i chlortalidon: 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 5,0 mg z placebo wykazało, że obie dawki zmniejszyły ciśnienie skurczowe znacząco bardziej niż placebo. Różnica pomiędzy tymi dwiema 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

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych, amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Całkowitą biodostępność amlodypiny ocenia się na 64-80%.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że amlodypina jest w około 97,5% wiązana przez białka surowicy.

Metabolizm

Amlodypina w znacznym stopniu ulega przemianie w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% leku jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem i tą samą drogą ulega wydalaniu około 60% metabolitów.

Eliminacja

Okres półtrwania eliminacji amlodypiny w fazie końcowej wynosi 35 – 50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są bardzo ograniczone. U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje wydłużeniu okresu półtrwania amlodypiny oraz wzrost pola pod krzywą AUC o około 40-60%.

Osoby w podeszłym wieku

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w surowicy krwi jest podobny zarówno u ludzi starszych jak i młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny zwykle bywa obniżony z następowym wzrostem AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji leku. Wzrost wartości AUC i okresu biologicznego półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca był zgodny z oczekiwaniami dla tej grupy wiekowej.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyczne w grupie 74 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (w tym 34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) otrzymujących amlodypinę w dawkach od 1,25 do 20 mg raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku 6-12 lat i młodzieży w wieku 13-17 lat średni klirens całkowity (CL/F) wynosił odpowiednio 22,5 i 27,4 l/h u chłopców i odpowiednio 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Zaobserwowano dużą zmienność w ekspozycji między osobnikami. Dane dotyczące dzieci poniżej 6 roku życia 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 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 z udziałem szczurów, 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 na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PVDC/Aluminium zawierające 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 180 tabletek
Butelki z HDPE z zakrętką z PP zawierające 28, 30, 56, 100, 180, 500 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17857

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

18/02/2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2018