

Wersja 4, 02/2016

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlodipine Sopharma, tabletki, 5 mg
Amlodipine Sopharma, tabletki, 10 mg

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amlodipine Sopharma, tabletki, 5 mg

Każda tabletka zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Amlodipine Sopharma, tabletki, 10 mg

Każda tabletka zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletka produktu leczniczego Amlodipine Sopharma, tabletki, 5 mg zawiera 50 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka produktu leczniczego Amlodipine Sopharma, tabletki, 10 mg zawiera 100 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki 5 mg: białe lub prawie białe, ośmiokątne tabletki o wymiarach 9/6 mm, z linią podziału po obu stronach oraz logo Sopharma po jednej i cyfrą „5” po drugiej stronie nacięcia. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki 10 mg: białe lub prawie białe, ośmiokątne tabletki o wymiarach 12/8 mm, z linią podziału po obu stronach oraz logo Sopharma po jednej stronie tabletki. 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, dawka początkowa produktu leczniczego Amlodipine Sopharma wynosi zwykle 5 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym produkt leczniczy Amlodipine Sopharma stosowano w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-

adrenolitycznymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. U pacjentów z dławicą piersiową produkt leczniczy Amlodipine Sopharma może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przeciw dławicy piersiowej u pacjentów z dławicą oporną na azotany i (lub) odpowiednie dawki leków beta-adrenolitycznych.

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, leków beta-adrenolitycznych oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny nie wymaga modyfikowania dawki produktu leczniczego Amlodipine Sopharma.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Amlodipine Sopharma stosowany w podobnych dawkach jest jednakowo dobrze tolerowany przez pacjentów w podeszłym wieku 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 najmniejsza z zakresu dawkowania (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 zwiększać ją powoli.

Zaburzenia czynności nerek

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

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 w wieku poniżej 6 lat

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tabletki do podawania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Amlodypina jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ciężkim niedociśnieniem;
- wstrząsem (w tym wstrząsem kardiogennym);
- zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. stenoza aortalna dużego stopnia);
- hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebyciu ostrego zawału serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), odnotowano większą częstość występowania obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę, w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo (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 zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony, a wartości AUC są większe. Nie określono dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki z zakresu dawkowania i zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak również podczas zwiększania dawki amlodypiny. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się powolne, stopniowe zwiększanie dawki i ścisłą obserwację.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zwykle zalecanych dawkach. Stopień niewydolności nerek nie wpływa na zmianę stężenia amlodypiny w osoczu. Amlodypina nie ulega dializie.

Nietolerancja galaktozy

Produkt leczniczy Amlodipine Sopharma zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci, u których rozpoznano rzadko występującą dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego leku.

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 lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować istotne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę, a tym samym zwiększone ryzyko niedociśnienia. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego konieczna może być u nich obserwacja kliniczna oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4

Po jednoczesnym podaniu znanych induktorów CYP3A4 stężenie amlodypiny w osoczu może być różne. Dlatego należy monitorować ciśnienie krwi i rozważać regulację dawki zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu, szczególnie w przypadku silnych induktorów CYP3A4 (np. Ryfampicyna, *hypericum perforatum*).

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) i werapamil

U zwierząt po dożylnym podaniu dantrolenu i werapamilu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania blokerów 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 nasila działanie obniżające ciśnienie tętnicze innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi w przypadku skojarzonego stosowania amlodypiny, lecz farmakokinetyczny mechanizm tej interakcji nie jest w pełni zrozumiały. Aby uniknąć toksyczności takrolimusu, stosowanie amlodypiny u pacjenta leczonego takrolimusem wymaga monitorowania stężeń takrolimusu we krwi i w razie potrzeby modyfikacji dawki takrolimusu.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub jakiejkolwiek 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 powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77%, w porównaniu ze stosowaniem symwastatyny w monoterapii. Dawkę symwastatyny u pacjentów przyjmujących amlodypinę należy zmniejszyć do 20 mg na dobę.

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

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 rozmnażanie po zastosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

Stosowanie amlodypiny w ciąży jest zalecane tylko wówczas, gdy nie ma innego, bezpieczniejszego produktu oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu niż leczenie amlodypiną.

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka kobiecego. Część dawki matczynej otrzymanej przez niemowlęta została oszacowana z przedziałem międzykwartylowym w wysokości 3-7%, maksymalnie 15%.

Wpływ amlodypiny na niemowlęta jest nieznanym. Decyzję o kontynuowaniu lub zaprzestaniu karmienia piersią albo kontynuowaniu lub zaprzestaniu leczenia amlodypiną należy podejmować po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz leczenia amlodypiną dla matki.

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych blokerami kanałów wapniowych zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania

amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach zaobserwowano niekorzystny 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. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący amlodypinę odczuwa zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności. Szczególną ostrożność należy zachować na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych związanych z leczeniem należy senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, uderzenia gorąca, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas stosowania amlodypiny obserwowano poniższe działania niepożądane, których częstość występowania określono jako: 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 ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo rzadko	leukocytopenia, trombocytopenia
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	splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	często	senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)
	niezbyt często	drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica, przeczulica
	bardzo rzadko	wzmożone napięcie mięśniowe, neuropatia obwodowa
	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	uderzenia gorąca

	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, wysypka, wykwit skórny, pokrzywka
	bardzo rzadko	obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	nieznana	toksyczna martwica naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	obrzęk kostek, kurcze mięśni
	niezbyt często	bóle stawów, ból mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	zaburzenia mikcji, moczenie nocne, zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	obrzęki
	często	uczucie zmęczenia, astenia
	niezbyt często	ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	niezbyt często	zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

* w większości przypadków związane z cholestazą

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

Doświadczenie z zamierzonym przedawkowaniem u człowieka jest ograniczone.

Objawy

Dostępne dane wskazują, że duże przedawkowanie może prowadzić do znacznego rozszerzenia naczyń obwodowych z odruchową tachykardią. Donoszono o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym zmniejszeniu ciśnienia tętniczego, prowadzącym do wstrząsu, w tym 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 płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

Lek zwężający naczynia może przywrócić prawidłowe napięcie ścian naczyń i ciśnienie krwi pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Korzystne może być dożylnie podanie glukonianu wapnia, w celu odwrócenia blokady kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywowanego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszało tempo absorpcji amlodypiny.

Ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami osocza, dializa prawdopodobnie nie będzie skuteczna

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych), który hamuje przebiegowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśni gładkich serca i naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania

Mechanizm hipotensyjnego działania amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczowego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej w czasie stosowania amlodypiny nie został w pełni wyjaśniony, jednakże amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia sercowego w wyniku dwóch następujących działań:

- 1) Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, zmniejszając całkowity opór obwodowy (obciążenie następce), który pokonuje serce. Ponieważ częstość akcji serca nie zmienia się, działanie to zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.
- 2) Mechanizm działania amlodypiny obejmuje prawdopodobnie także rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach prawidłowo ukrwionych, jak i objętych niedokrwieniem. Rozszerzenie to zwiększa zaopatrzenie mięśnia sercowego w tlen u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (angina Prinzmetal'a czyli dusznica bolesna nocna).

U pacjentów z nadciśnieniem dawkowanie produktu raz na dobę powoduje klinicznie istotne zmniejszenie ciśnienia krwi zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez 24 godziny. Z uwagi na powolny początek działania, podanie amlodypiny nie powoduje ostrego niedociśnienia.

U pacjentów z dławicą podawanie amlodypiny raz na dobę wydłuża całkowity czas trwania wysiłku, opóźnia pojawienie się bólu dławicowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, a także zmniejsza częstość występowania dolegliwości wieńcowych i liczbę stosowanych tabletek nitrogliceryny.

Amlodypina nie powoduje żadnych metabolicznych działań niepożądanych lub zmian lipidów w osoczu. Amlodypina nadaje się do stosowania u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą wieńcową oceniano w niezależnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 1997 pacjentów o nazwie CAMELOT (ang. Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). Przez 2 lata 663 uczestników badania otrzymywało amlodypinę w dawce 5–10 mg, 673 pacjentów otrzymywało enalapryl w dawce 10–20 mg, a 655 pacjentów otrzymywało placebo, w połączeniu ze standardowym leczeniem obejmującym statyny, leki beta-adrenolityczne, leki moczopędne i aspirynę. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 1. Wyniki wskazują, że stosowanie amlodypiny było związane z mniejszą liczbą hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej i zabiegów rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą wieńcową.

Tabela 1. Częstość występowania istotnych zdarzeń klinicznych w badaniu CAMELOT					
	Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)			Amlodypina w porównaniu z placebo	
Zdarzenia	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
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 atak niedokrwienny	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)	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: CI - przedział ufności (ang. confidence interval).

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne oraz próby wysiłkowe przeprowadzone w badaniach klinicznych z udziałem chorych z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że podawanie amlodypiny nie prowadzi do pogorszenia stanu klinicznego chorych mierzonego tolerancją wysiłku, wielkością frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasileniem objawów klinicznych.

W kontrolowanym badaniu placebo badaniu klinicznym (PRAISE) z udziałem chorych z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny wykazano, że podawanie amlodypiny nie prowadzi do zwiększenia ryzyka zgonu ani połączonego współczynnika umieralności i chorobowości, przy niewydolności 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 sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych stałymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów przyjmowanie amlodypiny było związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc.

Leczenie zapobiegające występowaniu zawałów serca (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe badanie kliniczne dotyczące zachorowalności i umieralności (ALLHAT – ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack, tj. leczenie hipotensyjne i obniżające stężenie lipidów w celu zapobiegania występowaniu zawałów serca), w celu porównania nowych metod leczenia: amlodypiną w dawce 2,5-10 mg na dobę (bloker kanału wapniowego) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg na dobę (inhibitor ACE) w leczeniu pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym chlortalidonem w dawce 12,5-25 mg na dobę, w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym.

W badaniu wzięło udział 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: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar (> 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub inny czynnik związany z miażdżycą naczyń (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2. (36,1%), stężenia HDL-C <35 mg/dl (11,6%), przerostu lewej komory stwierdzonego elektro- lub echokardiograficznie (20,9%), palenia 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 występowania pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem z zastosowaniem amlodypiny i chlortalidonu: RR 0,98, 95% CI (0,90–1,07), p=0,65. W obrębie drugorzędowych punktów końcowych, częstość występowania niewydolności serca (składowa złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie wyższa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę w porównaniu do grupy leczonej chlortalidonem (10,2% względem 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w zakresie umieralności ogólnej pomiędzy leczeniem amlodypiną a leczeniem chlortalidonem: RR 0,96, 95% CI (0,89-1,02), p=0,20.

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci (w wieku 6 lat i starszych)

W badaniu z udziałem 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 zmniejszają ciśnienie skurczowe istotnie 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 umieralności po osiągnięciu dorosłości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, dystrybucja

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6–12 godzinach od podania dawki. Bezwzględna biodostępność amlodypiny ocenia się na 64-80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że amlodypina jest w około 97,5% wiązana przez białka surowicy.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem posiłku.

Metabolizm/eliminacja

Okres półtrwania amlodypiny w fazie eliminacji wynosi 35–50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% związku macierzystego jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem i tą samą drogą ulega wydaleniu około 60% metabolitów.

Specjalne grupy pacjentów

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

Maksymalne stężenie amlodypiny w surowicy występuje u osób w podeszłym wieku po takim samym czasie jak u młodszych pacjentów. W podeszłym wieku istnieje tendencja do zmniejszania się klirensu amlodypiny, co powoduje zwiększenie pola pod krzywą stężenia leku w czasie i przedłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca pole pod krzywą stężenia leku w czasie i okres półtrwania w fazie eliminacji wzrastały odpowiednio do wieku.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne u 74 dzieci w wieku 1–17 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 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 po podaniu doustnym (CL/F) wynosił odpowiednio 22,5 i 27,4 l/h u osób płci męskiej oraz 16,4 i 21,3 l/h u osób płci żeńskiej. Zaobserwowano dużą zmienność w ekspozycji między osobnikami. Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na rozmnażanie

Badania wpływu na rozród przeprowadzone u szczurów i myszy wykazały opóźnienie porodu, przedłużenie porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 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 kryciem). 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 mc. przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertolego.

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 przeliczeniu na pacjenta o masie ciała 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są dostępne w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium.
Opakowania po 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 300 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sopharma AD
16 Iliensko Shosse Str.
1220 Sofia, Bułgaria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 5 mg – 23783; 10 mg - 23784

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

2017.03.03

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

2018.02.23