

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlodipine Bluefish, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub prawie białe, płaskie, okrągłe tabletki o skośnych krawędziach, o średnicy około 9,5 mm, z oznaczeniem „C” po jednej stronie i „59” po drugiej stronie.

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 wynosi zazwyczaj 5 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę w zależności od reakcji klinicznej.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym amlodypinę stosowano jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. W leczeniu dławicy piersiowej produkt Amlodipine Bluefish może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami przeciwdławicowymi, u pacjentów z dławicą oporną na azotany i (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 produktu Amlodipine Bluefish.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt Amlodipine Bluefish stosowany w podobnych dawkach jest jednakowo dobrze tolerowany przez pacjentów w wieku podeszłym jak i młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono zaleceń odnośnie dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, dlatego dostosowując dawkę amlodypiny należy zachować ostrożność, a leczenie rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki (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 stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie powoli ją zwiększać.

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

W leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci w wieku 6-17 lat zalecana, początkowa dawka doustna wynosi 2,5 mg raz na dobę. Jeśli po 4 tygodniach leczenia nie udaje się uzyskać kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć do 5 mg na dobę. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania dawek większych niż 5 mg na dobę u dzieci (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 substancję czynną, pochodne dihydropirydyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6;
- z ciężkim niedociśnieniem;
- we wstrząsie (w tym wstrząsie kardiogenym);
- ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aortalnej znacznego stopnia);
- z hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebytym ostrym zawale mięśnia sercowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności amlodypiny w leczeniu przełomu nadciśnieniowego.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień III i IV według NYHA), opisywana częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC zwiększone; nie ustalono zaleceń odnośnie dawkowania. Dlatego stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki, zachowując ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy powoli zwiększać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę.

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 zaburzeniami czynności nerek

U tych pacjentów amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są związane ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Amlodypina nie jest usuwana przez dializę.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się 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, np. erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie stężenia amlodypiny, co może zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne tej zmiany farmakokinetyki może być istotniejsze u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz dostosowanie dawki.

Produkty lecznicze indukujące CYP3A4:

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, 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 należy stosować amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym, ponieważ może dojść do zwiększenia biodostępności, co u niektórych pacjentów może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Dantrolen (wlew): u zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Amlodypina może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus:

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną, ale farmakokinetyczny mechanizm tej interakcji nie jest w pełni poznany. Aby uniknąć toksyczności takrolimusu, podawanie amlodypiny u pacjentów leczonych takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie potrzeby dostosowanie jego dawki.

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 cyklosporyny i amlodypiny u zdrowych ochotników ani w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepie nerki, u których obserwowano zmienne wzrosty minimalnego stężenia cyklosporyny (średnia 0% - 40%). Należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepie nerki przyjmujących amlodypinę, oraz zmniejszenie dawki cyklosporyny w razie potrzeby.

Symwastatyna:

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

W badaniach klinicznych 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 reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

Stosowanie w czasie ciąży zalecane jest wyłącznie, gdy brak jest możliwości zastosowania bezpieczniejszego leczenia alternatywnego oraz gdy choroba stanowi większe ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. 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 nieznany. Decyzję, czy kontynuować/ zaprzestać karmienie piersią, czy kontynuować/zaprzestać leczenie amlodypiną należy podjąć, mając na uwadze korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia amlodypiną dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reakcji może być zaburzona u pacjentów z zawrotami głowy, bólem głowy, uczuciem zmęczenia lub nudnościami. Należy zachować ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem to: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienia (zwłaszcza twarzy), ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas leczenia amlodypiną obserwowano i zgłaszano poniższe działania niepożądane, występujące z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość 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 występowania	Działanie 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 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, omdlenie, niedoczulica, parestezja
	Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie, neuropatia obwodowa
	Nie znana	Zaburzenia pozapiramidowe
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Zaburzenia rytmu (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
	Bardzo rzadko	Zawał serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
	Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
	Niezbyt często	Kaszel, nieżyt błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)
	Niezbyt często	Wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie 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, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, wykwity, pokrzywka
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Nie znana	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni
	Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstości oddawania moczu
Zaburzenia 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, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

* w większości przypadków związane 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,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące celowego przedawkowania amlodypiny u ludzi są ograniczone.

Objawy:

Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i prawdopodobną odruchową tachykardię. Odnotowano znaczne i prawdopodobnie długo utrzymujące się niedociśnienie układowe prowadzące do wstrząsu zakończzonego zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Leczenie:

Klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym monitorowania czynności serca i oddychania, uniesienia kończyn i kontrolowania objętości krążących płynów i ilości wydalanego moczu.

Podanie leku zwężającego naczynia może być pomocne w przywracaniu napięcia ściany naczyń i ciśnienia tętniczego, o ile nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu przeciwdziałania blokadzie kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach może być korzystne płukanie żołądka. Wykazano, że u zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywowanego w ciągu 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg zmniejszało stopień wchłaniania produktu.

Ponieważ amlodypina w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza krwi, dializa będzie prawdopodobnie nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym
Kod ATC: C08 CA01

Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia, należącym do grupy dihydropirydyny (lek blokujący wolne kanały wapniowe lub antagonistą jonów wapniowych), hamującym przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczowego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej w czasie stosowania amlodypiny nie jest w pełni wyjaśniony, jednak amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia serca poprzez dwa następujące rodzaje działań:

- 1) Amlodypina rozszerza tętniczki przedwłosowate i w ten sposób zmniejsza opór obwodowy (obciążenia następce), który musi pokonać praca serca. Ponieważ częstość skurczów serca pozostaje niezmienną, takie odciążenie serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.
- 2) Mechanizm działania amlodypiny obejmuje także prawdopodobnie rozszerzenie dużych tętnic i tętniczek wieńcowych zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Zwiększa to zaopatrzenie serca w tlen u pacjentów ze skurczem naczyń wieńcowych (dławica Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie produktu leczniczego raz na dobę powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez

cały 24-godzinny okres obserwacji. Z powodu powolnego początku działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się ostrego niedociśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową podanie amlodypiny w jednej dawce dobowej wydłuża całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza też zarówno częstość występowania napadów dławicowych, jak i zużycie triazotanu glicerolu.

Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakiekolwiek niekorzystne działania metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypinę można stosować u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca

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

Tabela 1. Częstość występowania istotnych efektów klinicznych w badaniu CAMELOT					
<u>Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)</u>			<u>Porównanie amlodypiny wobec placebo</u>		
Efekt	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Wskaźnik ryzyka (95% przedział ufności)	Wartość P
<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)	NA	,04
Świeżo rozpoznana choroba naczyń obwodowych	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

Skróty: TIA- przemijający napad niedokrwienności

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

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

W badaniu kontrolowanym przeprowadzonym z użyciem placebo (PRAISE), u pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny wykazano, że zastosowanie amlodypiny nie zwiększa śmiertelności ani łącznej chorobowości i śmiertelności pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji, w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2), dotyczącym stosowania amlodypiny u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (NYHA III i IV) bez objawów lub cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było 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 wapnia) lub lizynoprylem 10-40 mg/d (inhibitor ACE) - jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym chlorotalidonem 12,5-25 mg/d, w łagodnym lub umiarkowanym 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 chlorotalidonu: 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 chlorotalidonu (10,2% wobec 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 chlorotalidon: RR 0,96 95%, CI [0,89-1,02], p=0,20.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i starszych)

W badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 268 dzieci w wieku 6-17 lat, głównie z wtórnym nadciśnieniem tętniczym, porównanie dawek 2,5 mg i 5 mg amlodypiny z placebo wykazało, że obie dawki powodują istotnie większe obniżenie ciśnienia skurczowego krwi niż placebo.

Nie zbadano długoterminowego wpływu amlodypiny na wzrost, okres dojrzewania i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowej skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego amlodypiną w dzieciństwie w odniesieniu do zmniejszania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i umieralności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza:

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w surowicy występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. 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% związana z białkami osocza.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Biotransformacja/ wydalanie

Końcowy okres półtrwania amlodypiny w fazie eliminacji z osocza wynosi 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% leku jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem i tą samą drogą ulega wydalaniu 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 pacjentów w podeszłym wieku i u młodszych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje tendencja do zmniejszenia klirensu, co prowadzi do zwiększenia pola powierzchni pod krzywą (AUC) i wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie pola powierzchni pod krzywą (AUC) i wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca było takie, jak oczekiwano w badaniu u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u dzieci

Przeprowadzono badania dotyczące farmakokinetyki populacji, w których uczestniczyło 74 dzieci z nadciśnieniem, w wieku od 12 miesiąca do 17 lat (34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat i 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat) przyjmujących amlodypinę w dawce wynoszącej od 1,25 mg do 20 mg, podawanej raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat i młodzieży w wieku od 13 do 17 lat typowy klirens doustny (CL/F) wynosił odpowiednio 22,5 i 27,4 l/h u chłopców i 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Obserwowano duże różnice w stężeniu u poszczególnych pacjentów. Dane dotyczące 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 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 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 i liczby dojrzałych spermatyd, i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza

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

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

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biały, nieprzezroczysty blister PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkość opakowań: 14, 20, 28, 30, 50, 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bluefish Pharmaceuticals AB, P.O. Box 49013, 100 28 Stockholm, Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17139

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.10.2014

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

29/06/2022