

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlodipine Medreg, 5 mg, tabletki
Amlodipine Medreg, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amlodipine Medreg, 5 mg, tabletki:

Każda tabletką zawiera amlodypiny bezyłan w ilości odpowiadającej 5 mg amlodypiny.

Amlodipine Medreg, 10 mg, tabletki:

Każda tabletką zawiera amlodypiny bezyłan w ilości odpowiadającej 10 mg amlodypiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.

Amlodipine Medreg, 5 mg, tabletki:

Białe lub prawie białe, okrągłe (o wymiarach 8,73 mm do 8,93 mm), obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki z wytłoczonym napisem „E 21” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Amlodipine Medreg, 10 mg, tabletki:

Białe lub prawie białe, okrągłe (o wymiarach 10,5 mm do 10,7 mm), obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki z wytłoczonym napisem „10” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze.

Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.

Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetal).

Produkt leczniczy Amlodipine Medreg jest wskazany u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 6 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym produkt leczniczy Amlodipine Medreg stosowano jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. U pacjentów z dławicą piersiową produkt leczniczy Amlodipine Medreg 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 blokujących receptory beta-adrenergiczne.

Nie jest konieczne modyfikowanie dawki produktu leczniczego Amlodipine Medreg podczas jednoczesnego stosowania tiazydowych leków moczopędnych, leków blokujących receptory beta-adrenergiczne oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ustalono schematu dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego dostosowując dawkę amlodypiny należy zachować ostrożność, a leczenie należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Nie badano farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczenie amlodypiną należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo należy ją zwiększać.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zmiany stężenia amlodypiny w surowicy nie są skorelowane ze stopniem zaburzeń czynności nerek, dlatego zaleca się zazwyczaj stosowane dawkowanie. Amlodypina nie jest eliminowana z organizmu podczas dializy.

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt Amlodipine Medreg, stosowany w podobnych dawkach, jest jednakowo dobrze tolerowany przez pacjentów w wieku podeszłym, jak i młodszych. Pacjentom w podeszłym wieku zaleca się zazwyczaj stosowane dawkowanie, jednak podczas zwiększania dawki należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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 pożądanego ciśnienia tętniczego. Stosowanie dawek większych niż 5 mg na dobę, nie było badane u dzieci i młodzieży (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 substancje czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- ciężkim niedociśnieniem
- wstrząsem (w tym wstrząsem kardiogennym)
- zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia)

- 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

U pacjentów z niewydolnością serca należy zachować ostrożność. W długotrwałym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA) częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą oni zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartość AUC większa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Dlatego stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki i zachować ostrożność, zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy stopniowo zwiększać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Amlodypina może być podawana w zazwyczaj stosowanej dawce. Stopień zaburzeń czynności nerek nie wpływa na zmianę stężenia amlodypiny w osoczu. Amlodypina nie ulega dializie.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Produkt leczniczy Amlodipine Medreg zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt 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

Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie narażenia na amlodypinę, skutkujące zwiększonym ryzykiem zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne tej zmiany farmakokinetycznej może być bardziej wyraźne u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz dostosowanie dawki.

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

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Dlatego należy monitorować ciśnienie krwi i rozważyć zmianę dawki zarówno podczas leczenia, jak i po jego zakończeniu zwłaszcza stosując amlodypinę jednocześnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca).

Dantrolen (w infuzji)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano migotanie komór i zapaść krążeniową, zakończone zgonem, 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:

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

Takrolimus

Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną występuje ryzyko zwiększenia 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 kontroli stężenia takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosowania dawki takrolimusu.

Inhibitory mechanistycznego celu rapamycyny (mTOR)

Inhibitory mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus, są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. Przy jednoczesnym stosowaniu inhibitorów mTOR amlodypina może zwiększać ekspozycję na inhibitory mTOR.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub innych populacji z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne stężenie minimalne cyklosporyny (średnio 0% - 40%). Należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymują amlodypinę, a w razie konieczności należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

Symwastatyna

Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek 10 mg amlodypiny z 80 mg symwastatyny powodowało 77% zwiększenie 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 właściwości farmakokinetyczne 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 w ciąży jest możliwe tylko w przypadkach, gdy nie ma innego, bezpieczniejszego produktu oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem 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 nieznan. Decyzję o kontynuowaniu/zaprzestaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu/zaprzestaniu leczenia amlodypiną

należy podejmować po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz 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 reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący amlodypinę odczuwa zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności. 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 zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk i uczucie zmęczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zamieszczone w poniższej tabeli były obserwowane i zgłoszone w związku ze stosowaniem amlodypiny i występowały 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | Działania 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 | Dezorientacja |
| Zaburzenia układu nerwowego | Często | Senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia) |
| | Niezbyt często | Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica, parestezja |
| | Bardzo rzadko | Hipertonie, neuropatia obwodowa |
| | Częstość nieznana | 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 serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków) |
| | Bardzo rzadko | Zawał mięśnia sercowego |
| Zaburzenia naczyniowe | Często | Nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy |
| | Niezbyt często | Niedociśnienie tętnicze |
| | Bardzo rzadko | Zapalenie naczyń krwionośnych |
| Zaburzenia układu oddechowego, 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, nieżyt 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, zmiana koloru skóry, wzmożona potliwość, świąd, wysypka, wykwit skórny, pokrzywka |
| | Bardzo rzadko | Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło |
| | Częstość nieznana | Toksyczne martwicze oddzielenie 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 miki, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość 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 odpowiadające cholestazie

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 krajowego systemu zgłaszania do 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

U ludzi, doświadczenie z zamierzonym przedawkowaniem jest ograniczone.

Objawy

Dostępne dane wskazują, że duże przedawkowanie może prowadzić do znacznego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz możliwej odruchowej tachykardii. Donoszono o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym niedociśnieniu, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu zakończonym 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 znamienne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym 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. Podawany dożylnie glukonian wapnia może wpływać korzystnie, zmniejszając blokadę kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywowanego, do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny, zmniejszyło szybkość wchłaniania amlodypiny. Ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami, dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagonisty wapnia o dominującym działaniu naczyniowym.
Kod ATC: C08CA01

Mechanizm działania

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

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 następcze), 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 w tlen u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie produktu leczniczego raz na dobę powoduje klinicznie znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez 24 godziny. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego.

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

Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne działania metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza i jest odpowiednia do stosowania u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową (ang. coronary artery disease, CAD)

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą niedokrwinną 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*). Uczestnicy badania przez 2 lata otrzymywali: 663 osoby - amlodypinę w dawce 5-10 mg, 673 osoby - enalapryl w dawce 10-20 mg, a 655 osób - placebo, poza standardowym leczeniem obejmującym statyny, leki beta-adrenolityczne, leki moczopędne i kwas acetylosalicylowy. 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 CAD.

Tabela1. Częstość występowania istotnych skutków klinicznych w badaniu CAMELOT

| Zdarzenie | Współczynnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%) | | | Porównanie amlodypiny wobec placebo | |
|--|---|------------|------------|---|-----------|
| | Amlodypina | Placebo | Enalapryl | Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności) | Wartość P |
| <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> | | | | | |
| Niepożądane zdarzenie 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 piersiowej | 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: CHF, zastoinowa niewydolność serca; CI, przedział ufności; MI – zawał mięśnia sercowego; TIA, przemijający napad niedokrwienny.

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, określonego poprzez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory oraz objawy kliniczne.

W badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE), w którym oceniano 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 łącznie, chorobowości i śmiertelności pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszym, długookresowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2), stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV wg NYHA, bez objawów klinicznych lub wyników badań wskazujących na podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów naporstnicy 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 mięśnia sercowego (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane metodą podwójnie ślepej próby badanie, dotyczące zachorowalności i śmiertelności, zatytułowane „Leczenie hipotensyjne i zmniejszające stężenie lipidów w celu zapobiegania występowaniu zawałów mięśnia sercowego” (ang. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack*, ALLHAT), w celu porównania nowych metod leczenia: amlodypiną 2,5-10 mg na dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylem 10-40 mg na dobę (inhibitor ACE) - jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym, chlorotalidonem 12,5-25 mg na dobę, w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym.

Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku co najmniej 55 lat, których obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: przeżyty zawał mięśnia sercowego lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) albo inna choroba sercowo – naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie cholesterolu HDL < 35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory stwierdzony elektro- lub echokardiograficznie (20,9%), palenie papierosów (21,9%).

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony i obejmował zgony z powodu choroby wieńcowej oraz zawały mięśnia sercowego niezakończone zgonem. Nie obserwowano istotnej różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego pomiędzy leczeniem z zastosowaniem

amlodypiny i chlorotalidonu: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), $p = 0,65$. W odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego, częstość występowania niewydolności serca (składowa złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie większa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę w porównaniu do chlorotalidonu (10,2% wobec 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52], $p < 0,001$). Jednakże nie obserwowano istotnej różnicy w śmiertelności ze wszystkich przyczyn pomiędzy grupą otrzymującą amlodypinę i grupą otrzymującą chlorotalidon: RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02], $p = 0,20$.

Stosowanie u dzieci (w wieku 6 lat i starszych)

W badaniu z udziałem 268 dzieci w wieku 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. Biodostępność amlodypiny ocenia się pomiędzy 64 a 80%. Spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że amlodypina jest w około 97,5% związana z białkami osocza.

Metabolizm

Amlodypina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% substancji wyjściowej i 60% metabolitów jest wydalane z moczem.

Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi 35-50 godzin co umożliwia dawkowanie raz na dobę.

Szczególne 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

Czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów starszych i młodszych. Klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, co powoduje zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów w podeszłym wieku. Zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca były zgodne z oczekiwaniami dla badanej grupy wiekowej pacjentów.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyczne z udziałem 74 dzieci w wieku od 1 roku do 17 lat (34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) z nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących amlodypinę w dawce 1,25-20 mg, zarówno raz 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 chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Zaobserwowano dużą zmienność międzyosobniczą w narażeniu. Dane zgłaszane dla dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu dawek około 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem), podawanej w dawkach do 10 mg/kg na dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg). W innym badaniu na szczurach, 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 na 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

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 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

Blister nieprzezroczysty z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Amlodipine Medreg, 5 mg, tabletki

Wielkości opakowań: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 i 100 tabletek.

Amlodipine Medreg, 10 mg, tabletki

Wielkości opakowań: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2139/2
Nové Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg, pozwolenie nr: 26966

10 mg, pozwolenie nr: 26967

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2022-03-24

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2026-02-01