

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VILPIN, 5 mg, tabletki
VILPIN, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka Vilpin, 5 mg, zawiera 5 mg amlodypiny w postaci amlodypiny benzenosulfonianu.
Każda tabletka Vilpin, 10 mg zawiera 10 mg amlodypiny w postaci amlodypiny benzenosulfonianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Vilpin, 5 mg, to białe, okrągłe tabletki. Jedna strona tabletki jest lekko wklęsła, z wytłoczeniem „AM 5” i kreską dzielącą, druga strona tabletki jest lekko wypukła i gładka. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Vilpin, 10 mg, to białe, okrągłe tabletki. Jedna strona tabletki jest lekko wklęsła, z wytłoczeniem „AM 10” i kreską dzielącą, druga strona tabletki jest lekko wypukła i gładka. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- nadciśnienie tętnicze,
- przewlekła, stabilna dławica piersiowa,
- naczynioskurczowa dławica piersiowa (dławica Prinzmetala).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym Vilpin może być stosowany w skojarzeniu z lekami moczopędnymi z grupy tiazydów, lekami α -adrenolitycznymi, lekami β -adrenolitycznymi lub inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę. W dławicy piersiowej amlodypina może być stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi u pacjentów opornych na leczenie azotanami i (lub) odpowiednimi dawkami leków β -adrenolitycznych.

U pacjentów wcześniej leczonych lekami moczopędnymi z grupy tiazydów, lekami β -adrenolitycznymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny nie ma konieczności dostosowania dawki amlodypiny.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Amlodypina stosowana w takich samych dawkach jest jednakowo dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku podeszłym, jak i młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się typowy 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 leczenie należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki i ostrożnie ją dostosowywać (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 stopniowo ją zwiększać.

Zaburzenia czynności nerek

Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki amlodypiny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Amlodypina nie ulega dializie.

Dzieci i młodzież

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

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

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Pokarm nie wpływa na wchłanianie amlodypiny, produkt leczniczy Vilpin można podawać niezależnie od posiłku raz na dobę, najlepiej rano.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na amlodypinę, inne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie niedociśnienie.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niewydolnością serca

W czasie leczenia pacjentów z niewydolnością serca należy zachować ostrożność.

W długotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg NYHA), amlodypina powodowała zwiększenie częstości występowania obrzęku płuc, w porównaniu z placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony a wartości AUC większe; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od

najmniejszej zalecanej dawki oraz należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy wolno zwiększać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

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

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) może powodować znaczne zwiększenie stężenia amlodypiny. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz dostosowanie dawki.

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego u pacjentów przyjmujących klarytromycynę z amlodypiną. Zaleca się uważną obserwację pacjenta, jeśli amlodypina jest stosowana jednocześnie z klarytromycyną.

Induktory CYP3A4: Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

Nie zaleca się stosowania amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności u niektórych pacjentów, co może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze.

Dantrolen (we wlewie): u zwierząt po zastosowaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano migotanie komór zakończone zgonem 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

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

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

Symwastatyna: Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek 10 mg amlodypiny z 80 mg symwastatyny 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.

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego podawania z amlodypiną. Aby uniknąć toksyczności takrolimusu, podawanie amlodypiny u pacjentów leczonych takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i dostosowania dawki, jeśli jest to konieczne.

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 podstawowa powoduje większe ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy amlodypina przenika do mleka matki. 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 oraz zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas stosowania amlodypiny zaobserwowano i zgłoszono następujące działania niepożądane, pogrupowane zgodnie z poniższą 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 ($< 1/10\ 000$), 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	Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsennaść, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja
	Rzadko	Dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)

	Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezja
	Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie, neuropatia obwodowa
	Nieznana	Zaburzenia pozapiramidowe
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym widzenie podwójne)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Bardzo rzadko	Zawał serca, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
	Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność, nieżyt błony śluzowej nosa
	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, nudności
	Niezbyt często	Wymioty, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie), 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
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Obrzęk okolicy kostek
	Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Obrzęki, zmęczenie
	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, osłabienie, 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, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 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 sugerują, że znaczne przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i odruchowe przyspieszenie czynności serca. Donoszono o przypadkach znacznego, przedłużającego się niedociśnienia, prowadzącego do wstrząsu zakończonych zgonem.

Leczenie:

Klinicznie istotne niedociśnienie wywołane przedawkowaniem amlodypiny wymaga czynnego wspomagania czynności układu krążenia, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości płynów i ilości wydalanego moczu.

Środki wywołujące skurcz naczyń mogą pomóc przywrócić napięcie ścian naczyń krwionośnych i odpowiednie ciśnienie tętnicze, pod warunkiem że nie ma przeciwwskazań do ich zastosowania. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może przeciwdziałać blokadzie kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach korzystne może być płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom do dwóch godzin po zażyciu dawki 10 mg amlodypiny, spowodowało zmniejszenie wchłaniania leku.

Ponieważ amlodypina w znacznej części wiąże się z białkami, dializa nie wydaje się być skutecznym sposobem jej usunięcia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym, pochodne dihydropirydyny
Kod ATC: C08 CA 01

Amlodypina jest inhibitorem jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (wolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą jonu wapniowego), który hamuje przez błonowy napływ jonów wapniowych do komórek mięśni gładkich mięśnia sercowego i naczyń krwionośnych.

Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego efektu zwiotczającego mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm, w jakim amlodypina łagodzi dusznicę bolesną nie został w pełni określony, jednakże amlodypina zmniejsza całkowity stopień niedokrwienia poprzez następujące dwa działania:

1) amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe i, w ten sposób, zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następce), który serce musi pokonać. Ponieważ częstość akcji serca pozostaje stabilna, to obciążenie serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy oraz zapotrzebowanie na tlen.

2) Mechanizm działania amlodypiny obejmuje prawdopodobnie także rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach prawidłowych, jak i objętych niedokrwieniem. Rozszerzenie to zwiększa dowóz tlenu do mięśnia sercowego u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (angina Prinzmetal'a czyli dusznica bolesna nocna).

U pacjentów z nadciśnieniem, dawkowanie leku raz dziennie zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia krwi w pozycji zarówno leżącej na plecach, jak i stojącej, przez okres 24 godzin. Ze względu na wolny początek działania, przy podawaniu amlodypiny nie występuje ostry spadek ciśnienia.

U pacjentów z dusznicą bolesną, podawanie amlodypiny raz dziennie wydłuża całkowity czas trwania wysiłku, czas do wystąpienia napadu dusznicy i czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, i zmniejsza zarówno częstość napadów dusznicy bolesnej, jak i zużycie tabletek nitrogliceryny.

Stosowanie amlodypiny nie wiąże się z żadnymi niepożądanymi działaniami metabolicznymi ani zmianami w zakresie lipidów osocza, a lek ten nadaje się do stosowania u pacjentów z dychawicą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca oceniano w niezależnym, wielośrodkowym, 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

Efekt	Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)			Porównanie amlodypiny wobec placebo	
	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 z grupą placebo oparte na pomiarze wysiłku, u pacjentów z niewydolnością serca w stopniu II-IV wg NYHA, wykazały że podawanie amlodypiny nie prowadziło do pogorszenia stanu klinicznego pacjenta, mierzonego tolerancją wysiłku, wielkością frakcji wyrzutowej lewej komory i objawami klinicznymi.

Badania kontrolowane z grupą placebo (PRAISE), zaplanowane w celu oceny stanu klinicznego pacjentów z niewydolnością serca w stopniu III-IV wg NYHA, otrzymujących digoksynę, leki moczopędne oraz inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), wykazały, że podawanie amlodypiny nie prowadziło do zwiększenia ryzyka zgonu, ani połączonego współczynnika śmiertelności i chorobowości, przy niewydolności serca.

W długotrwałym badaniu klinicznym z grupą placebo, (PRAISE-2) u pacjentów z niewydolnością serca w stopniu III i IV wg NYHA bez subiektywnych objawów klinicznych ani objawów obiektywnych sugerujących lub leżących u podstawy choroby niedokrwiennej, leczonych stałymi dawkami inhibitorów ACE, preparatów naparstnicy lub leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na całkowitą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej populacji, podawanie amlodypiny wiązało się ze zwiększeniem liczby doniesień o występowaniu obrzęku płuc, pomimo nie znamiennej różnicy w częstości występowania pogorszenia niewydolności serca, w stosunku do placebo.

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% 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 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 zmniejszały 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, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza: Po doustnym podaniu amlodypiny w dawkach terapeutycznych, amlodypina jest dobrze wchłaniana i osiąga maksymalne stężenie we krwi po 6-12 godzinach od chwili podania. Całkowita biodostępność amlodypiny wynosi od 64 % do 80%. Objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że około 97,5 % amlodypiny jest związane z białkami osocza.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Biotransformacja/wydalanie

Okres półtrwania w osoczu wynosi około 35 do 50 godzin. Amlodypina podlega intensywnej przemianie w wątrobie, w wyniku której powstają nieaktywne metabolity. Wydalana jest z moczem, w 10% jako substancja nie zmieniona, w 60% w postaci metabolitów.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

W tej grupie pacjentów okres półtrwania amlodypiny jest dłuższy, klirens wątrobowy mniejszy, zwiększona jest powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) o 40% do 60%.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Czas osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi jest podobny u pacjentów w wieku podeszłym i u pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens kreatyniny jest mniejszy niż u pacjentów młodszych, co powoduje zwiększenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) i wydłużenia okresu półtrwania w osoczu. Zwiększenie pola pod krzywą i wydłużenie okresu półtrwania u pacjentów z niewydolnością krążenia zmienia się zależnie od wieku pacjenta.

Stosowanie u dzieci

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród przeprowadzone u szczurów i myszy wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w

dawkach 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 na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Vilpin, 5 mg: celuloza mikrokryształiczna, wapnia wodorofosforan bezwodny, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), magnezu stearynian.

Vilpin 10 mg: celuloza mikrokryształiczna, wapnia wodorofosforan bezwodny, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Vilpin, 5 mg: Przechowywać w temperaturze nie przekraczającej 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

Vilpin, 10 mg: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Al, zawierające 10 tabletek. W pudełku kartonowym umieszczone są 3 blistry (30 sztuk).

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vilpin, 5 mg: 12431
Vilpin, 10 mg: 10429

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

Vilpin, 5 mg
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.09.2006r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.03.2012 r.

Vilpin, 10 mg
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.04.2004r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.01.2014 r.

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

TEVA
Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Specjalista ds. Rejestracji Leków
Aneta Moroka 30.06.2016