

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

AMLOPIN S 5 mg tablety
AMLOPIN S 10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Amlopin S 5 mg tablety
Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako bezylát)

Amlopin S 10 mg tablety
Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako bezylát)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

5 mg tablety

Biele alebo takmer biele podlhovasté tablety so šikmo zrezanými hranami, s deliacou ryhou na jednej strane a označením "5" na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

10 mg tablety

Biele alebo takmer biele podlhovasté tablety so šikmo zrezanými hranami, s deliacou ryhou na jednej strane a označením "10" na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia.

Chronická stabilná angína pectoris.

Vazospastická (Prinzmetalova) angína.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Zvyčajná úvodná dávka pri liečbe hypertenzie aj angíny pectoris je 5 mg amlodipínu jedenkrát denne, ktorá sa môže zvýšiť na maximálnu dávku 10 mg denne v závislosti od individuálnej odpovede pacienta.

U pacientov s hypertenziou sa amlodipín užíva v kombinácii s tiazidovými uretikami, alfa-blokátormi, beta-blokátormi alebo inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Pri angíne

pektoris sa amlodipín môže použiť v monoterapii alebo v kombinácii s inými antianginóznymi liekmi u pacientov s angínou pectoris refraktérnou na nitráty/alebo adekvátne dávky beta-blokátorov.

Pri súbežnom podávaní s tiazidovými diuretikami, beta-blokátormi a inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu sa nevyžaduje úprava dávky amlodipínu.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci s hypertenziou vo veku od 6 rokov do 17 rokov

Odporúčaná perorálna dávka na liečbu hypertenzie u detí a dospievajúcich vo veku 6-17 rokov, ktorá sa podáva ako úvodná dávka, je 2,5 mg jedenkrát denne. Ak sa po 4 týždňoch liečby nedosiahne požadovaný krvný tlak, dávka sa môže titrovať až do 5 mg jedenkrát denne. Dávky vyššie ako 5 mg denne sa u detí a dospievajúcich neskúmali (pozri časti 5.1 a 5.2).

Deti mladšie ako 6 rokov

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Osobitné populácie

Starší ľudia

Amlodipín použitý v podobných dávkach u starších aj mladších pacientov je rovnako dobre tolerovaný. U starších pacientov sa odporúča bežné dávkovanie, ale zvýšenie dávky sa má vykonávať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek, preto sa odporúča bežné dávkovanie. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nebolo stanovené odporúčané dávkovanie; preto zvolenie dávky sa má vykonávať s opatrnosťou a má začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu (pozri časti 4.4 a 5.2). Farmakokinetika amlodipínu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa neskúmala. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene má liečba amlodipínom začať najnižšou dávkou a pomaly sa má zvyšovať.

Spôsob podávania

Tablety sú určené na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Amlodipín je kontraindikovaný u pacientov s:

- precitlivosťou na deriváty dihydropyridínov, amlodipín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- závažnou hypotenziou
- šokom (vrátane kardiogénneho šoku)
- obštrukciou výtokového traktu ľavej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy)
- hemodynamicky nestabilným zlyhaním srdca po akútnom infarkte myokardu

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze sa nestanovila.

Pacienti so srdcovým zlyhaním:

Pacienti so srdcovým zlyhaním sa majú liečiť s opatrnosťou. V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii s pacientami so závažným zlyhaním srdca (trieda III a IV podľa NYHA) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine pacientov liečených amlodipínom v porovnaní so skupinou

pacientov dostávajúcích placebo (pozri časť 5.1). Blokátory vápnikového kanála, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca, pretože môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

Porucha funkcie pečene:

U pacientov s poruchou funkcie pečene je biologický polčas amlodipínu predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Podávanie amlodipínu má začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu a pri začatí liečby, ako aj pri zvyšovaní dávky, treba postupovať s opatrnosťou. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a starostlivé sledovanie.

Starší ľudia:

U starších ľudí sa pri zvyšovaní dávky odporúča opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek:

Títo pacienti môžu užívať zvyčajné dávky amlodipínu. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Amlopin S obsahuje sodík:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liečiv na amlodipín

Inhibitory CYP3A4:

Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi preteáz, azolovými antifungálnymi látkami, makrolidmi ako sú erytromycín, klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu, ktoré vedie k zvýšenému riziku hypotenzie. Klinický význam týchto farmakokinetických zmien môže byť výraznejší u starších pacientov. Môže byť preto potrebné klinické sledovanie a úprava dávky.

Induktory CYP3A4:

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zvážiť reguláciu dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu jeho biologickej dostupnosti s následným zosilnením jeho účinkov na zníženie krvného tlaku.

Dantrolén (infúzia): U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozorovala letálna ventrikulárna fibrilácia a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov vápnikového kanála, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

Amlodipín s účinkom na zníženie krvného tlaku môže zosilniť účinky iných liekov na zníženie krvného tlaku s antihypertenznými vlastnosťami.

Takrolimus

Pri súčasnom podávaní spolu s amlodipínom hrozia zvýšené hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetické mechanizmy tejto interakcie nie sú úplne objasnené. Aby nedošlo k toxicite

spôsobenej takrolimom, pri podávaní amlodipínu u pacientov liečených takrolimom sa vyžaduje monitorovanie hladín takrolimu u krvi a v prípade potreby úprava dávky takrolimu.

mTOR inhibítory (Mechanistic Target of Rapamycin)

mTOR inhibítory ako sú sirolimus, temsirolimus a everolimus predstavujú CYP3A substráty. Amlodipín je slabý CYP3A inhibítor. Pri súbežnom používaní s mTOR inhibítormi, môže amlodipín zvýšiť expozíciu mTOR inhibítorov.

Cyklosporín: S cyklosporínom a amlodipínom sa nevykonali žiadne liekové interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov ani v inej populácii s výnimkou pacientov s transplantáciou obličky, kedy sa pozorovali premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 % - 40 %) cyklosporínu. U pacientov s transplantáciou obličky, ktorí užívajú amlodipín, sa má zvážiť sledovanie hladín cyklosporínu a ak je to nevyhnutné, majú sa vykonať zníženia dávky cyklosporínu.

Simvastatín

Súčasné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vedie k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. Hraničná dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín je 20 mg denne.

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť amlodipínu u gravidných žien sa nestanovila.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3).

Užívanie počas gravidity sa odporúča len v tom prípade, ak neexistuje žiadna bezpečnejšia alternatíva, a ak samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na deti nie je známy. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu amlodipínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

U niektorých pacientov liečených blokátormi vápnikového kanála sa zamenali reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii na potkanoch sa zistili nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nauzeou, môže byť ich schopnosť reagovať narušená. Opatrnosť sa odporúča najmä na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby sú ospalosť, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, začervenanie, bolesť brucha, nauzea, opuch členkov, edém a únava.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Počas liečby amlodipínom sa pozorovali a zaznamenali nasledovné nežiaduce reakcie s nasledovnou frekvenciou: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $\leq 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\ 000$); neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Leukocytopénia, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	Alergické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	Hyperglykémia
Psychické poruchy	Menej časté	Depresia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), insomnie
	Zriedkavé	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	Časté	Somnolencia, závraty, bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby)
	Menej časté	Tras, dysgeúzia, synkopa, hypoestézia, parestézia
	Veľmi zriedkavé	Hypertónia, periférna neuropatia
	Neznáme	Extrapyramídová porucha
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku (vrátane diplopie)
Poruchy ucha a labirintu	Menej časté	Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie
	Menej časté	Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a atriálnej fibrilácie)
	Veľmi zriedkavé	Infarkt myokardu
Poruchy ciev	Časté	Sčervenanie
	Menej časté	Hypotenzia
	Veľmi zriedkavé	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Dyspnoe
	Menej časté	Kašeľ, rinitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Bolesť brucha, nauzea, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)
	Menej časté	Vracanie, suchosť v ústach
	Veľmi zriedkavé	Pankreatitída, gastritída, gingiválna hyperplázia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Hepatitída, žltacka, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov*

Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Alopécia, purpura, sfarbenie kože, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, urtikária
	Veľmi zriedkavé	Angioedém, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, Stevensov – Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Neznáme	Toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Opuch členkov, svalové kŕče
	Menej časté	Artralgia, myalgia, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Poruchy močenia, noktúria, zvýšená frekvencia močenia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Impotencia, gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém
	Časté	Únava, asténia
	Menej časté	Bolesť na hrudi, bolesť, nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti

*väčšinou v súvislosti s cholestázou

Boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramídového syndrómu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí sú obmedzené.

Príznaky:

Dostupné údaje naznačujú, že rozsiahle predávkovanie môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia vrátane/až do šoku s fatálnym následkom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24–48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasné resuscitačné opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba:

Klinicky významná hypotenzia v dôsledku predávkovania amlodipínom si vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania srdcových a dýchacích funkcií, zvýšenie polohy končatín a sledovanie objemu tekutiny v cirkulácii a diurézy.

Vazokonstrikčné látky môžu pomôcť obnoviť cievny tonus a tlak krvi za predpokladu, že ich použitie nie je kontraindikované. Glukonan vápenatý podávaný intravenózne môže byť prospešný pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. U zdravých dobrovoľníkov viedlo užitie aktívneho uhlia do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu k zníženiu rýchlosti absorpcie amlodipínu.

Keďže amlodipín sa veľmi dobre viaže na bielkoviny, je pravdepodobné, že dialýza je málo účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory kalciového kanála, selektívne blokátory kalciového kanála s prevažujúcimi vaskulárnymi účinkami.

ATC kód: C08CA01

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkého svalstva srdca a ciev.

Mechanizmus antihypertenzného účinku amlodipínu je výsledkom priameho relaxačného účinku na hladké svaly ciev.

Presný mechanizmus, ktorým amlodipín zmiernuje angínu pectoris nie je úplne stanovený, avšak amlodipín znižuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledovnými spôsobmi:

1. Amlodipín dilatuje periférne arterioly a tým znižuje celkový periférny odpor (afterload), proti ktorému pracuje srdce. Keďže srdcový tep ostáva stabilný, táto znížená záťaž srdca znižuje spotrebu energie v myokarde a jeho nároky na kyslík.

2. Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne tiež zahŕňa dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických regiónoch. Táto dilatácia zvyšuje zásobovanie myokardu kyslíkom u pacientov so spazmom koronárnej tepny (Prinzmetalova alebo variantná angína).

U pacientov s hypertenziou zabezpečuje dávkovanie jedenkrát denne klinicky významné zníženie tlaku krvi v ležiacej polohe aj v stoji počas 24 hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

U pacientov s angínou pectoris sa pri podávaní amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas tolerancie záťaže, čas do objavenia sa anginózneho záchvatu a čas do objavenia sa 1-milimetrovej depresie ST segmentu, znižuje sa frekvencia anginózných záchvatov ako aj potreba užívania nitroglycerínu.

Podávanie amlodipínu nie je spojené so žiadnymi nežiaducimi účinkami na metabolizmus, ani so zmenami plazmatických lipidov a je vhodné u pacientov s astmou, cukrovkou a dnou.

Použitie u pacientov s ochorením koronárnych artérií (CAD, coronary artery disease)

Účinnosť amlodipínu v predchádzaní klinickým príhodám u pacientov s ochorením koronárnych artérií (CAD) sa hodnotila v nezávislej multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdií s 1 997 pacientmi; Porovnanie amlodipínu voči enalaprilu zamerané na zníženie výskytu trombozy (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Z týchto pacientov bolo počas 2 rokov 663 liečených amlodipínom v dávkach 5-10 mg, 673 pacientov bolo liečených enalaprilom v dávkach 10-20 mg a 655 pacientov dostávalo placebo, popri štandardnej liečbe statínmi, beta-blokátormi, diuretikami a kyselinou acetylsalicylovou.

Najdôležitejšie výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke 1. Výsledky naznačujú, že pri liečbe amlodipínom bolo u pacientov s CAD zaznamenaných menej hospitalizácií pre srdcovú angínu a revaskularizačných výkonov.

Tabuľka 1. Incidencia signifikantných klinických výsledkov pre CAMELOT					
placebo	Výskyt kardiovaskulárnych príhod			Amlodipín	verzus
	Počet (%)				
Výsledky Hodnota P	Amlodipín	Placebo	Enalapril	Pomer rizika (95 % IS)	
<u>Primárny koncový bod</u>					
Nežiaduce kardiovaskulárne príhody 0,003	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	
<u>Jednotlivé zložky</u>					
Koronárna revaskularizácia Hospitalizácia pre srdcovú angínu 0,002	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Nefatálny IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Mozgová mŕtvica alebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Smrť z kardiovaskulárnych príčin	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizácia pre CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resuscitovaná zástava srdca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Novodiagnostikované ochorenie periférnych ciev	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skratky: CHF, kongestívne zlyhanie srdca; IS, interval spoľahlivosti; IM, infarkt myokardu; TIA, prechodný ischemický záchvat.

Použitie u pacientov so srdcovým zlyhaním

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie založené na záťažových testoch u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy II-IV ukázali, že amlodipín nevedie ku klinickému zhoršeniu, na základe posúdenia tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) navrhnutá na sledovanie pacientov so srdcovým zlyhaním triedy NYHA III-IV užívajúcich digoxín, diuretiká a ACE inhibítory ukázala, že užívanie amlodipínu nevedie k zvýšeniu rizika mortality alebo kombinovaného rizika mortality a morbiditity so zlyhaním srdca.

V naväzujúcej, dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE 2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy III a IV bez klinických príznakov alebo objektívnych zistení alebo základného ischemického ochorenia, amlodipín neprekázal pri stabilnom dávkovaní ACE inhibítorov, digitálistu a diuretík žiadny účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tejto istej skupine pacientov sa liečba amlodipínom spájala so zvýšenou incidenciou pľúcnych edémov.

Liečba zameraná na prevenciu infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizovaná dvojito-zaslepená morbiditno-mortalitná štúdia nazvaná Klinické skúšanie zamerané na antihypertenznú a hypolipidemickú liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) bola vykonaná na porovnanie terapie novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor vápnikového kanála)

alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (ACE inhibítor) ako liekov prvej voľby s liečbou tiažidovým diuretikom chlortalidónom 12,5 – 25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii.

Celkovo bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších, ktorí pokračovali v liečbe v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor koronárnej choroby srdca (ICHS) vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody prekonanej pred viac ako 6 mesiacmi alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiografiou (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárne sledovaný parameter (“endpoint”) bol kombináciou fatálne končiacej ICHS alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárne sledovanom parametri nebol významný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom: RR 0,98 95 % IS [0,90-1,07] p = 0,65. Zo sekundárnych parametrov bola incidencia výskytu zlyhania srdca (súčasť kombinácie kardiovaskulárnych parametrov) výrazne vyššia v skupine pacientov užívajúcich amlodipín v porovnaní so skupinou liečenou chlortalidónom (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% IS [1,25-1,52] p < 0,001). Avšak v mortalite z akejkoľvek príčiny nebol medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom žiadny významný rozdiel. RR 0,96 95 % IS [0,89 – 1,02] p = 0,20.

Použitie u detí (vo veku 6 rokov a starších)

V štúdiu zahŕňajúcej 268 detí vo veku od 6 do 17 rokov s prevažne sekundárnou hypertenziou, porovnanie 2,5 mg a 5 mg dávky amlodipínu s placebom ukázalo, že systolický krvný tlak bol po podaní oboch dávok znížený výraznejšie ako po podaní placeba. Rozdiel medzi týmito dvoma dávkami nebol štatisticky významný.

Dlhodobé účinky amlodipínu na rast, dospievanie a celkový vývoj sa neskúmali. Nestanovila sa ani dlhodobá účinnosť liečby amlodipínom v detstve na zníženie kardiovaskulárnej morbidita a mortality v dospelosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre absorbuje s maximálnymi hladinami v krvi 6-12 hodín po podaní dávky. Absolútna biologická dostupnosť amlodipínu sa odhaduje na 64 až 80 %.

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. Výsledky štúdií *in vitro* preukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia/eliminácia

Terminálny plazmatický eliminačný polčas je približne 35 až 50 hodín a pri dávkovaní jedenkrát denne sa nemení. Amlodipín sa v značnej miere metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, pričom močom sa vylučuje 10 % pôvodnej zlúčeniny a 60 % metabolitov.

Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická štúdia sa vykonala na 74 deťoch s hypertenziou vo veku od 1 do 17 rokov (34 pacientov bolo vo veku 6 až 12 rokov a 28 pacientov vo veku 13 až 17 rokov), ktoré užívali dávky amlodipínu v rozmedzí 1,25 mg až 20 mg raz denne alebo dvakrát denne. U detí mužského pohlavia vo veku 6 až 12 rokov bol typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 l/hod a u dospievajúcich mužského pohlavia 27,4 l/hod. U detí ženského pohlavia vo veku 6 až 12 rokov bol typický perorálny klírens (CL/F) 16,4 l/hod a u dospievajúcich ženského pohlavia 21,3 l/hod. Medzi jednotlivcami sa

pozorovala veľká variabilita v expozícii. U detí mladších ako 6 rokov boli zaznamenané len obmedzené údaje.

Starší ľudia

Čas na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu u starších i mladších jedincov je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu s výsledným zväčšením „plochy pod krivkou“ (AUC) a polčasom eliminácie u starších pacientov. Zvýšenie hodnoty AUC a eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca boli také, ako sa očakávali v skúmanej vekovej skupine pacientov.

Porucha funkcie pečene

O podávaní amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene sú dostupné veľmi obmedzené údaje. Pacienti s nedostatočnou funkciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo vedie k predĺženiu biologickému polčasu a k zvýšeniu AUC o približne 40 – 60 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený termín pôrodu, predĺžené trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších ako sú maximálne odporúčané dávky u ľudí stanovené v mg/kg.

Zhoršenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipíniom-bezylátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikulu a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zrelých spermatoblastov a Sertoliho podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov, v koncentráciách vypočítaných na dosiahnutie denných dávok 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázala žiadna karcinogenita. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke u ľudí 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) bola podobná maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

*Stanovené na hmotnosť pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

karboxymetyľškrob A, sodná soľ
hydrogenfosforečnan vápenatý, bezvodý
celulóza, mikrokryštalická
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister: Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

HDPE fľaša: Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené v Al/PVC blistroch alebo v Al/OPA/Al/PVC blistroch a vložené v škatuľke alebo sú balené v HDPE fľaši s uzáverom so závitom (poistným).

Veľkosti balenia:

Blister (Al/PVC), blister (Al/OPA/Al/PVC): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100, 120 tabliet

HDPE fľaša: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 105, 120, 200, 250 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57

1000 Ľubl'ana

Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Amlopin S 5 mg tablety: 83/0476/06-S

Amlopin S 10 mg tablety: 83/0477/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE /PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. decembra 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. januára 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Október 2022