

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Amlodipin ratiopharm 5 mg
Amlodipin ratiopharm 10 mg

tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Amlodipin ratiopharm 5 mg
Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako besilát).

Amlodipin ratiopharm 10 mg
Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako besilát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Amlodipin ratiopharm 5 mg
Biele, okrúhle tablety. Jedna strana je ľahko konkávna s deliacou ryhou a vyrazeným "A5". Druhá strana je ľahko konvexná a hladká.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky

Amlodipin ratiopharm 10 mg
Biele, okrúhle. Jedna strana je ľahko konkávna s deliacou ryhou a vyrazeným "A10". Druhá strana je ľahko konvexná a hladká.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia.
Chronická stabilná angína pectoris.
Vazospastická (Prinzmetalova) angína pectoris.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie
Dospelí

Pri liečbe hypertenzie aj angíny pectoris je zvyčajná začiatočná dávka 5 mg amlodipínu jedenkrát denne, ktorú možno zvýšiť na maximálnu dávku 10 mg denne (vo forme jednorazovej dávky) v závislosti od individuálnej odpovede pacienta.

U hypertenzných pacientov sa amlodipín používa v kombinácii s tiazidovými diuretikami, alfablokátormi, betablokátormi alebo inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu. V prípade angíny pectoris sa môže amlodipín používať v monoterapii alebo v kombinácii s inými antianginóznymi liekmi u pacientov s angínou pectoris, ktorá je rezistentná voči nitrátom a/alebo zodpovedajúcim dávkam betablokátorov.

Pri súčasnom podávaní tiazidových diuretík, betablokátorov a inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu nie je potrebná úprava dávky amlodipínu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti:

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).

Poruchy funkcie pečene:

Odporúčané dávkovanie nebolo stanovené u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene; preto sa dávka má zvoliť opatrne a má sa začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu (pozri časti 4.4 a 5.2). Farmakokinetika amlodipínu nebola študovaná pri ťažkej poruche funkcie pečene. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene má podávanie amlodipínu začať najnižšou dávkou a pomalým zvyšovaním.

Poruchy funkcie obličiek:

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

Pediatrická populácia:

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

Odporúčaná antihypertenzná perorálna dávka u pediatrických pacientov vo veku 6-17 rokov je 2,5 mg jedenkrát denne ako začiatková dávka, vytitrovaná na 5 mg jedenkrát denne, pokiaľ sa cieľová hodnota krvného tlaku nedosiahne po 4 týždňoch. U pediatrických pacientov neboli skúmané dávky preyšujúce 5 mg denne (pozri časti 5.1 a 5.2).

Deti mladšie ako 6 rokov

Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tableta na perorálne podanie.

4.3 Kontraindikácie

Amlodipín je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú:

- precitlivenosť na liečivo, iné deriváty dihydropyridínov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- závažnú hypotenziu,
- šok (vrátane kardiogénneho šoku),
- obštrukciu výtokového traktu ľavej komory (aortálnu stenózu vysokého stupňa)
- hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhanie po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze sa nestanovila.

Srdcové zlyhanie

Pacienti so srdcovým zlyhaním sa majú liečiť opatrne. V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdií u pacientov so srdcovým zlyhaním (trieda NYHA III a IV) bol hlásený výskyt pľúcneho edému vyšší v skupine s amlodipínom, ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Blokátory kalciového kanála,

vrátane amlodipínu, sa majú u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním podávať opatrne, nakoľko môžu zvyšovať riziko ďalších kardiovaskulárnych príhod a úmrtnosti.

Poruchy funkcie pečene

Polčas amlodipínu je predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie u pacientov s poruchou funkcie pečene; odporúčania pre dávkovanie sa nestanovili. Liečba amlodipínom sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu a pri začatí liečby ako aj pri zvyšovaní dávky treba postupovať opatrne. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a pozorné sledovanie.

Starší pacienti

Pri zvyšovaní dávkovania starším pacientov sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.2 a 5.2).

Poruchy funkcie obličiek

Amlodipín sa môže u takýchto pacientov používať v normálnych dávkach. Zmeny v plazmatickej koncentrácii amlodipínu nekorelujú so stupňom poškodenia obličiek. Amlodipín sa nedá odstrániť dialýzou.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na tabletu, to znamená v podstate "bez sodíka".

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na amlodipín

Inhibítory CYP3A4

Súčasné podávanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môžu viesť k výraznému zvýšeniu expozície amlodipínu, čo má za následok zvýšené riziko hypotenzie. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike (PK) sa môže prejaviť u starších pacientov. Preto môže byť potrebné klinické sledovanie a úprava dávky.

Klaritromycín je inhibítorom CYP3A4. U pacientov, kde sa súbežne podáva klaritromycín a amlodipín je zvýšené riziko hypotenzie. Odporúča sa dôkladné sledovanie pacientov pri liečbe amlodipínom súbežne s klaritromycínom.

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 s grapefruitovou šťavou sa neodporúča, nakoľko u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti amlodipínu s následným zosilnením jeho účinkov na zníženie tlaku krvi.

Dantrolén (infúzia)

U zvierat boli v súvislosti s hyperkaliémiou po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozorované letálna fibrilácia komôr a kardiovaskulárny kolaps. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

Účinky amlodipínu na zníženie tlaku krvi sa sčítavajú s účinkami iných antihypertenzív znižujúcich tlak krvi.

Takrolimus

Existuje riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ak je podávaný s amlodipínom, ale farmakokinetický mechanizmus tejto interakcie nie je úplne známy. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, pri podávaní amlodipínu pacientom liečeným takrolimom je potrebné sledovať hladiny takrolimu v krvi a ak je to potrebné, upraviť dávky takrolimu.

Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)

Inhibitory mTOR, ako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, sú substrátmi CYP3A. Amlodipín je slabý inhibitor CYP3A. Pri súbežnom použití inhibitorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibitorov mTOR.

Cyklosporín

S cyklosporínom a amlodipínom sa nevykonali žiadne liekové interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov ani v inej populácii, s výnimkou pacientov po transplantácii obličky, u ktorých sa pozorovali premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 % - 40 %) cyklosporínu. U pacientov po transplantácii obličky, ktorí užívajú amlodipín, sa má zvážiť sledovanie hladín cyklosporínu a ak je to nevyhnutné, má sa znížiť dávka cyklosporínu.

Simvastatin

Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k 7 7% zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín je hraničná dávka simvastatínu 20 mg denne.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť podávania amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená.

V štúdiách na zvieratách bola pri vysokých dávkach pozorovaná reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Užívanie počas gravidity sa odporúča len vtedy, ak neexistuje žiadna iná alternatíva a ak samotné ochorenie predstavuje zvýšené 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. Pri rozhodovaní o pokračovaní/prerušení dojčenia a o pokračovaní/prerušení liečby amlodipínom sa majú vziať do úvahy výhody dojčenia pre dieťa a výhody liečby amlodipínom pre matku.

Fertilita

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciového kanála boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermii. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdií na potkanoch boli pozorované nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Amlodipín má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov, ktorí užívajú amlodipín a majú závraty, bolesti hlavy, sú unavení alebo majú nauzeu, sa môže zhoršiť schopnosť reagovať. Opatrnosť sa odporúča najmä na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas liečby sú ospalivosť, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, návaly tepla, bolesť brucha, nauzea, opuch členkov, edém a únava.

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľke

Nasledovné nežiaduce účinky sa pozorovali a hlásili počas liečby amlodipínom s nasledovnou častotou výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Nežiaduce reakcie sú v každej skupine frekvencie výskytu uvedené v zostupnej dôležitosti.

Trieda orgánových systémov	Častosť výskytu	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), insomnia
	Zriedkavé	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	Časté	Somnolencia, závrat, bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby)
	Menej časté	Tremor, dysgeúzia, synkopa, hypoestézia, parestézia
	Veľmi zriedkavé	Hypertónia, periférna neuropatia
	Neznáme	Extrapyramídové poruchy
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia (vrátane diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie
	Menej časté	Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a atriálnej fibrilácie)
	Veľmi zriedkavé	Infarkt myokardu
Cievne poruchy	Časté	Návaly
	Menej časté	Hypotenzia
	Zriedkavé	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Dyspnoe
	Menej časté	Kašeľ, rinitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Bolesť brucha, nausea, dyspepsia, zmenená funkcia čriev (vrátane hnačky a zápchy),
	Menej časté	Vracanie, sucho v ústach
	Veľmi zriedkavé	Pankreatitída, gastritída, gingiválna hyperplázia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Hepatitída, žltacka, zvýšenie pečeňových enzýmov*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Alopécia, purpura, zmeny farby kože, hyperhydróza, pruritus, vyrážka, exantém, urtikária
	Veľmi zriedkavé	Angioneurotický edém, 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 hrudníka, bolesť, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Nárast telesnej hmotnosti, pokles telesnej hmotnosti

* väčšinou súvisia s choleestárou

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

U ľudí je len málo skúseností s úmyselným predávkovaním amlodipínom.

Príznaky

Dostupné údaje ukazujú, že predávkovanie môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii a prípadnej reflexnej tachykardii. Bola zaznamenaná výrazná a pravdepodobne dlhodobá systémová hypotenzia vrátane šoku končiacia fatálne.

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. Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba

Klinicky významná hypotenzia, ktorá je dôsledkom predávkovania amlodipínom, vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania funkcie srdca a pľúc, zdvihnutie horných a dolných končatín a monitorovanie objemu cirkulujúcich tekutín a tvorby moču.

Pre obnovenie cievného tonusu a krvného tlaku môže byť vhodné použitie lieku s vazokonstrikčným účinkom, ak jeho použitie nie je kontraindikované. Na zvrátenie blokujúceho účinku na vápnikové kanály môže byť vhodné intravenózne podanie kalciumglukonátu.

V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. Na zdravých dobrovoľníkoch sa ukázalo, že podanie aktívneho uhlia v priebehu 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znižuje rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Keďže sa amlodipín pevne viaže na bielkoviny, dialýza pravdepodobne nebude 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 (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov ciev a srdcovej svaloviny.

Mechanizmus antihypertenzného účinku amlodipínu spočíva v priamom relaxačnom účinku na hladké svaly ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín zmiernuje angínu pectoris nie je úplne stanovený, ale amlodipín znižuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledujúcimi mechanizmami:

1. Amlodipín dilatuje periférne arterioly, čím znižuje celkovú periférnu rezistenciu („afterload“), proti ktorej srdce pracuje. Keďže srdcový tep zostáva stabilný, týmto odľahčením práce srdca sa znižuje spotreba energie v myokarde a jeho nároky na kyslík.
2. Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne zahŕňa aj dilatáciu hlavných vetiev koronárnych tepien a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických oblastiach. Touto dilatáciou sa zvyšuje dodávka kyslíka do myokardu u pacientov so spazmom koronárnych tepien (Prinzmetalova alebo podobná angína pectoris).

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky signifikantnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stoji počas celého 24-hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

U pacientov s angínou pectoris dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas schopnosti vykonávať fyzickú záťaž, časový interval do vzniku anginózných ťažkostí a čas do objavenia sa 1-milimetrovej depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginózných záchvatov, ako aj potrebu užívania nitroglycerínu.

Amlodipín sa nespája so žiadnymi nežiaducimi metabolickými účinkami alebo zmenami plazmatických lipidov a je vhodný pre pacientov s astmou, diabetom a dnou.

Koronárne ochorenie tepien (Coronary artery Disease, CAD)

Účinnosť amlodipínu v prevencii klinických udalostí u pacientov s chorobou koronárnych tepien (CAD) bola vyhodnocovaná v nezávislej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií s 1997 pacientmi; Porovnanie amlodipínu s enalaprilom zamerané na zníženie výskytu trombózy (CAMELOT). Z týchto pacientov bolo 663 liečených amlodipínom v dávke 5-10 mg, 673 pacientov bolo liečených enalaprilom v dávke 10-20 mg a 655 pacientov bolo liečených placebo, navyše k štandardnej liečbe statínmi, betablokátormi, diuretikami a kyselinou acetylsalicylovou, počas 2 rokov. Kľúčové výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v Tabuľke 1. Výsledky naznačujú, že liečba amlodipínom sa spája s menším výskytom hospitalizácií pre angínu a revaskularizačné procedúry u pacientov s CAD.

Tabuľka 1.

Výskyt významných klinických výsledkov v štúdií CAMELOT					
Výsledky	Miera výskytu kardiovaskulárnych udalostí, počet (%)			amlodipín vs. placebo	
	amlodipín	placebo	enalapril	pomer rizika (95 % IS)	hodnota <i>p</i>
Primárny koncový bod					
Nežiaduce kardiovaskulárne udalosti	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Jednotlivé zložky					
Koronárna revaskularizácia	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizácia pre angínu pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatálny IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37

Mozgová príhoda 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- tranzitórny ischemický atak.

Srdcové zlyhanie

Hemodynamické štúdie u pacientov so srdcovým zlyhaním a klinické štúdie založené na záťažových testoch u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy NYHA II – IV ukázali, že amlodipín nevedie ku klinickému zhoršeniu hodnotenému podľa tolerancie fyzickej záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) zameraná na sledovanie pacientov so srdcovým zlyhaním v NYHA triede III-IV, ktorí dostávali digoxín, diuretiká a ACE-inhibítory, ukázala, že amlodipín nevedie ku zvýšenému riziku mortality alebo kombinovanému riziku mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhaním.

V dodatočnej, dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE 2) s pacientmi, ktorí užívali amlodipín so srdcovým zlyhaním v triede NYHA III a IV bez klinických príznakov alebo objektívnych nálezov, ktoré by naznačovali skryté ischemické ochorenie a mali stabilné dávky ACE inhibitorov, digitalisu a diuretik, nemal amlodipín žiadny účinok na celkovú alebo kardiovaskulárnu mortalitu. V rovnakej populácii sa amlodipín spájal so zvýšením výskytom pľúcneho edému, hoci vo výskyte zhoršenia srdcového zlyhanie v porovnaní s placebom nebol významný rozdiel.

Liečba zameraná na prevenciu infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizovaná dvojito-zaslepená morbiditno-mortalitná štúdia nazvaná Klinické štúdia zameraná na antihypertenznú a hypolipidemickú liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) bola vykonaná na porovnanie terapie novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor kalciového kanála) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (ACE inhibítor) ako liekov prvej voľby s liečbou tiazidovým 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 (Coronary Heart Disease, CHD), vrátane prekonaného infarktu myokardu alebo náhlej cievnej mozgovej príhody (> 6 mesiacov pred zaradením do štúdie) alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkom 51,5 %), diabetes typu 2 (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiografiou (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny sledovaný ukazovateľ sa skladal z fatálne končiacej CHD alebo nefatálneho infarktu myokardu. Medzi liečbou založenou na amlodipíne a liečbou založenou na chlortalidóne nebol v primárnom sledovanom ukazovateli významný rozdiel: RR 0,98; 95% IS (0,90-1,07) p=0,65. Spomedzi sekundárnych sledovaných ukazovateľov bol výskyt zlyhanie srdca (zložka zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho sledovaného ukazovateľa) významne vyšší v skupine, liečenej amlodipínom v porovnaní so skupinou liečenou chlortalidónom (10,2 % vs. 7,7 %; RR 1,38; 95 % IS [1,25-1,52] p<0,001). Medzi liečbou založenou na amlodipíne a liečbou založenou na chlortalidóne však nebol významný rozdiel v celkovej úmrtnosti (RR 0,96; 95% IS [0,89-1,02] p=0,20).

Použitie u detí (vo veku 6 rokov a staršie)

V štúdiu, ktorej sa zúčastnilo 268 detí vo veku od 6 do 17 rokov s prevažne sekundárnou hypertenziou, porovnanie 2,5 mg dávky a 5 mg dávky amlodipínu s placebom preukázalo, že obidve dávky v porovnaní s placebom významne znižujú systolický tlak krvi. Rozdiel medzi obidvoma dávkami nebol štatisticky významný.

Dlhodobé účinky amlodipínu na rast, pubertu a celkový vývoj sa neskúmali. Dlhodobá účinnosť liečby amlodipínom v detstve na zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality v dospelosti sa taktiež nestanovila.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia, distribúcia, väzba na proteíny

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6 - 12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť sa odhaduje na 64 - 80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg. *In vitro* štúdie preukázali, že väzba cirkulujúceho amlodipínu na plazmatické bielkoviny je približne 97,5 %.

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

Biotransformácia, vylučovanie

Koncový plazmatický eliminačný polčas je približne 35-50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu jedenkrát denne. Amlodipín sa v pečeni rozsiahlo metabolizuje na neúčinné metabolity, pričom 10 % materskej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje do moču.

Porucha funkcie pečene

O podávaní amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene sú dostupné veľmi obmedzené klinické údaje. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zvýšenie AUC o približne 40-60 %.

Starší pacienti

Čas potrebný na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu u starších pacientov je rovnaký ako u mladších pacientov.

Klírens amlodipínu má sklon klesať, čo vedie k zväčšeniu „plochy pod krivkou – area under the curve (AUC)“ a zvýšeniu eliminačného polčasu u starších pacientov. Zväčšenie AUC a eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca sa v štúdiu so skupinou starších pacientov očakávali (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická (PK) štúdia sa uskutočnila u 74 detí s hypertenziou vo veku od 12 mesiacov do 17 rokov (s 34 pacientmi vo veku od 6 do 12 rokov a 28 pacientmi vo veku od 13 do 17 rokov), ktorí dostávali amlodipín v dávkach v rozmedzí 1,25 mg a 20 mg jedenkrát alebo dvakrát denne. U detí vo veku 6 až 12 rokov bol typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 l/h u mužov a 16,4 l/h u žien a u mladistvých vo veku 13 až 17 rokov bol typický perorálny klírens (CL/F) 27,4 l/h u mužov a 21,3 l/h u žien. Medzi jednotlivcami sa pozoroval veľký rozdiel v expozícii. Údaje hlásené u detí mladších ako 6 rokov sú obmedzené.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná toxicita

Reprodukčné štúdie u potkanov a myši preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50 krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Zníženie fertility

U potkanov (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením), liečených amlodipínom v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8 násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po

prepočítaní mg/m² povrchu) nebol zaznamenaný žiadny účinok na fertilitu. V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipíniumbesilátom počas 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou pre ľudí, vyjadrenej v mg/kg, sa zistilo zníženie plazmatických hladín folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu ako aj zníženia hustoty spermií a počtu zrelých spermatoblastov a Sertolihových podporných buniek.

Karcinogénne a mutagénne účinky

U potkanov a myši, ktorým bol podávaný amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách, vypočítaných na denné dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň sa neprejavili žiadne príznaky karcinogenity. Najvyššia dávka (u myši približne rovnaká a u potkanov rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m²) bola blízka maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

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

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza (E460)
hydrogenfosforečnan vápenatý (E341)
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
stearát horečnatý (E470b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

PVC/PVDC/Al blister
5 rokov

HDPE fľaša
2 roky
Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 4 mesiace

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blister
10, 14, 20, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100, 100x1, 200, 250 tabliet

HDPE fľaša
100, 250 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ratiopharm GmbH,
Graf-Arco-Strasse 3,
89079 Ulm,
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Amlodipin ratiopharm 5 mg: 83/0015/07-S
Amlodipin ratiopharm 10 mg: 83/0016/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. januára 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. novembra 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023