

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Agen 10
10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje amlodipínium-bezylát 13,870 mg, čo zodpovedá 10 mg amlodipínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele až takmer biele tablety podlhovastého tvaru, na jednej strane s deliacou ryhou a vyrazenými symbolmi „A“ a „10“ umiestnenými naľavo a napravo od deliacej ryhy.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

Chronická stabilná angína pectoris

Vazospastická/ vazokonstričná (Prinzmetalova) angína pectoris

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Zvyčajná úvodná dávka na liečbu hypertenzie aj angíny pectoris je 5 mg amlodipínu 1-krát denne, ktorú je možné zvýšiť až na maximálnu dávku 10 mg v závislosti od individuálnej odpovede pacienta na liečbu.

U hypertenzných pacientov bol amlodipín použitý v kombinácii s tiazidovým diuretikom, alfablokátorom, betablokátorom alebo inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu. V prípade angíny pectoris sa amlodipín môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s inými antianginóznymi liekmi u pacientov s angínou pectoris refraktérnou na nitráty a/alebo adekvátne dávky betablokátorov.

Pri súčasnom podávaní s tiazidovými diuretikami, betablokátormi, ako aj inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu sa nevyžaduje 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).

Porucha funkcie pečene

Odporúčané dávkovanie nebolo stanovené u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene; 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 nebola študovaná pri závažnej poruche funkcie pečene. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene má podávanie amlodipínu začať najnižšou dávkou a pomaly ju zvyšovať.

Porucha funkcie obličiek

Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nie sú v súlade so stupňom renálneho poškodenia, preto sa odporúča bežné dávkovanie. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Pediatrická populácia

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

Odporúčaná perorálna dávka na zníženie krvného tlaku u pediatrických pacientov vo veku od 6 do 17 rokov je 2,5 mg 1-krát denne ako úvodná dávka, ktorá sa zvýši na 5 mg denne, ak sa nedosiahne cieľová hodnota tlaku krvi po 4 týždňoch. Dávky vyššie ako 5 mg denne neboli u pediatrických pacientov študované (pozri časti 5.1 a 5.2).

Deti mladšie ako 6 rokov

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tableta na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Amlodipín je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na deriváty dihydropyridínov, amlodipín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- s ťažkou hypotenziou.
- v šoku (vrátane kardiogénneho šoku).
- s obštrukciou výtoky z ľavej srdcovej komory (napr. s pokročilým stupňom aortálnej stenózy).
- s hemodynamicky nestabilným srdcovým zlyhaním po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Pacienti so srdcovým zlyhaním

Pacienti so srdcovým zlyhaním majú byť liečení s opatrnosťou. V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním (III. a IV. stupňa podľa NYHA) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Blokátory kalciového kanála, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Podávanie amlodipínu sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu a pri začatí liečby ako aj pri zvyšovaní dávky treba postupovať s opatrnosťou.

Použitie u starších pacientov

Zvyšovanie dávky sa má u starších pacientov vykonávať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Použitie pri renálnom zlyhaní

U takýchto pacientov sa môžu používať bežné dávky amlodipínu. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú so stupňom renálneho poškodenia. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Upozornenie na pomocné látky

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 liekov na amlodipín

Inhibítory CYP3A4

Súčasné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamilom alebo diltiazemom) môže zapríčiniť signifikantné zvýšenie expozície amlodipínu, čo má za následok zvýšené riziko vzniku hypotenzie. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike (PK) sa môže prejaviť u starších pacientov. Odporúča sa dôkladné klinické pozorovanie pacientov a môže byť potrebná aj 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 vzážiť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

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

Dantrolén (infúzia)

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr 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 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

Pri súčasnom podávaní spolu s amlodipínom hrozia zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby nedošlo k toxicite spôsobenej takrolimom, pri podávaní amlodipínu u pacientov liečených takrolimom sa vyžaduje monitorovanie hladín takrolimu v 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 nevykovali 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 opakovaných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínom v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov liečených amlodipínom je potrebné obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg.

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.

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

Použitie počas gravidity sa odporúča iba ak nie je dostupná bezpečnejšia alternatíva a ak ochorenie samotné 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. Rozhodnutie, či pokračovať v dojčení/prerušiť dojčenie alebo pokračovať v liečbe/prerušiť liečbu amlodipínom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby amlodipínom pre matku.

Fertilita

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciového kanála boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdiu u potkanov boli zaznamenané 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, ich schopnosť reagovať môže byť narušená. Opatrnosť sa odporúča zvlášť na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované a hlásené počas liečby s amlodipínom s nasledujúcimi frekvenciami:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi zriedkavé	leukopénia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	veľmi zriedkavé	alergické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi zriedkavé	hyperglykémia
Psychické poruchy	menej časté	insomnia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia
	zriedkavé	zmätenosť
Poruchy nervového systému	časté	somnolencia, závraty, bolesti hlavy (zvlášť na začiatku liečby)
	menej časté	tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia
	veľmi zriedkavé	zvýšený svalový tonus, periférna neuropatia
	neznáme	extrapyramídová porucha
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
Poruchy ciev	časté	začervenanie
	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, sucho v ústach
	veľmi zriedkavé	pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingivy
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi zriedkavé	hepatitída, žltacka, zvýšenie pečeňových enzýmov*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	alopécia, purpura, zmena sfarbenia pokožky, hyperhidróza, svrbenie, vyrážka, exantém, žihľavka
	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	bolesť kĺbov, myalgia, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	ťažkosti pri močení, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	impotencia, gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste	veľmi časté	edém

podania	časté	únava, asténia
	menej časté	bolesť na hrudníku, bolesť, malátnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	menej časté	zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti

*prevažne charakteru cholestázy

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.

Symptómy

Dostupné údaje naznačujú, že veľké predávkovanie môže viesť k rozsiahlej periférnej vazodilatácii a nožnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne predĺžená systémová hypotenzia vrátane šoku s následnou smrťou.

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 zapríčinená predávkovaním amlodipínom vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania funkcie srdca a pľúc, zvýšenú polohu končatín a sledovanie objemu tekutín v obehu a diurézy.

Vazokonstrikčné látky môžu pomôcť udržať cievny tonus a tlak krvi, ak ich podanie nie je kontraindikované. Kalciumglukonát aplikovaný intravenózne môže pomôcť zrušiť blokádu kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. U zdravých dobrovoľníkov sa ukázalo, že podanie aktívneho uhlia do 2 hodín od podania 10 mg amlodipínu znižuje rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Keďže sa amlodipín výrazne viaže na proteíny, nie je pravdepodobné, že by dialýza bola 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 hladkých svalov ciev a srdcovej svaloviny.

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín vyvoláva úľavu symptómov angíny pectoris, nie je úplne známy, ale amlodipín redukuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledovnými účinkami:

1. Amlodipín dilatuje periférne arterioly a tak redukuje celkovú periférnu rezistenciu (afterload), proti ktorej pracuje srdce. Keďže frekvencia srdca ostáva stabilná, táto menšia záťaž srdca znižuje spotrebu energie v myokarde a potrebu kyslíka.
2. Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne tiež zahŕňa aj dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje dodávku kyslíka myokardu u pacientov so spazmom koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angína pectoris) a uvoľňuje koronárnu vazokonstrikciu indukovanú fajčením.

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie 1-krát denne ku klinicky významnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stoji počas celého 24-hodinového intervalu.. Vzhľadom na pozvoľný nástup účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

U pacientov s angínou pectoris dávkovanie amlodipínu 1-krát 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.

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

Použitie u pacientov s ischemickou chorobou srdca (ISCH)

Účinnosť amlodipínu v predchádzaní klinickým príhodám u pacientov s koronárnou chorobou srdca (CAD) sa hodnotila v nezávislej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdii s 1 997 pacientmi. Porovnanie amlodipínu voči enalaprilu zamerané na zníženie výskytu trombózy (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 bolo liečených placebom, popri štandardnej liečbe statínmi, betablokátormi, 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 a revaskularizačných výkonov.

Tabuľka 1. Incidencia významných klinických výsledkov pre CAMELOT

Výsledky	Výskyt kardiovaskulárnych príhod Počet (%)			amlodipín verzus placebo	
	Amlodipín	Placebo	Enalapril	Pomer rizika (95% IS)	Hodnota <i>P</i>
Primárny cieľový ukazovateľ					
Nežiaduce kardiovaskulárne príhody	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 mŕtvica alebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Smrť	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27

z kardiovaskulárnych

príčin

Hospitalizácia pre CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resuscitované zastavenie 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 srdcové zlyhanie (congestive heart failure); IS, interval spoľahlivosti; IM, infarkt myokardu; TIA, tranzitórny ischemický atak.

Použitie u pacientov so srdcovým zlyhaním

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie s využitím záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhaním II. – IV. stupňa podľa NYHA preukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Výsledky placebom kontrolovanej štúdie (PRAISE), v ktorej boli sledovaní pacienti so srdcovým zlyhaním III. –IV. stupňa podľa NYHA, užívajúci digoxín, diuretikum a inhibitor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) ukázali, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhaním.

V pokračujúcej, placebom kontrolovanej „follow-up“ štúdiu (PRAISE-2) pri dlhodobom sledovaní pacientov so srdcovým zlyhaním III. a IV. stupňa podľa NYHA bez klinických symptómov a objektívneho nálezu svedčiaceho pre ischemickú chorobu, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, srdcových glykozidov a diuretík, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej skupine bolo podávanie amlodipínu spojené s vyšším výskytom pľúcneho edému.

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 (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) bola vykonaná na porovnanie liečby novšími liekmi: amlodipínom 2,5–10 mg/deň (blokátor kalciového kanála) alebo lizinoprilom 10–40 mg/deň (ACE inhibitor) 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 mozgovej mŕtvice (>6 mesiacov pred zaradením do štúdie) alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol <35 mg/dl = 0,91 mmol/l (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny cieľový ukazovateľ bol kombináciou fatálne končiackej CHD alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom cieľovom ukazovateli nebol signifikantný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom: RR 0,98 95 % IS [0,90–1,07] p=0,65. Spomedzi sekundárnych cieľových ukazovateľov bol výskyt srdcového zlyhanie (zložka zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) signifikantne vyšší v skupine s amlodipínom v porovnaní so skupinou s chlortalidónom (10,2 % oproti 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 signifikantný rozdiel. RR 0,96 95 % IS [0,89–1,02] p=0,20.

Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a starších)

V štúdiu, v ktorej sa zúčastnilo 268 detí vo veku 6-17 rokov s prevažne sekundárnou hypertenziou, porovnanie amlodipínu v dávkach 2,5 mg a 5,0 mg s placebom preukázalo, že obe dávky znížili

systolický tlak krvi signifikantne viac ako placebo. Rozdiel medzi oboma dávkami nebol štatisticky významný.

Dlhodobé účinky amlodipínu na rast, pubertálny a všeobecný vývin neboli študované. Dlhodobá účinnosť amlodipínu na liečbu v detstve za účelom zníženia kardiovaskulárnej morbidity a mortality v dospelosti nebola stanovená.

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. Odhaduje sa, že absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64-80 %.

Distribučný objem je približne 21 l/kg. Výsledky štúdií *in vitro* ukazujú, že cirkulujúci amlodipín je naviazaný na plazmatické bielkoviny asi v 97,5 %.

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy.

Biotransformácia / eliminácia

Koncový eliminačný plazmatický polčas je asi 35-50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dennej dávke. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % materskej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje do moču.

Použitie pri poruche funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s pečevnou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zväčšenie plochy pod krivkou (area under curve, AUC) približne o 40-60 %.

Použitie u starších pacientov

Čas potrebný na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu eliminačného polčasu u starších pacientov. Zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním bolo v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická (PK) štúdia sa uskutočnila so 74 hypertenznými deťmi vo veku od 1 do 17 rokov (kde 34 pacientov bolo vo veku 6 až 12 rokov a 28 pacientov vo veku 13 až 17 rokov), ktoré dostávali amlodipín v dávkach 1,25 mg až 20 mg podávaných buď 1-krát denne alebo 2-krát denne. Typický perorálny klírens (Cl/F) bol u detí vo veku 6 až 12 rokov 22,5 l/h u chlapcov a 16,4 l/h u dievčat a u dospievajúcich vo veku 13 až 17 rokov bol 27,4 l/h u chlapcov a 21,3 l/h u dievčat. Medzi jednotlivcami bola pozorovaná veľká variabilita v expozícii. Údaje hlásené u detí mladších ako 6 rokov sú obmedzené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myší 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.

Poškodenie 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 štúdií 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 folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatoblastov a Sertolého podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

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

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
hydrogenfosforečnan vápenatý
sodná soľ karboxymetylškrobu
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/ Al blister (biely), písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.
Veľkosť balenia: 10, 30 alebo 90 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Zentiva, k. s., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0146/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23.4.2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11.9.2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022