

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Amlodipin Vitabalans 5 mg tablety
Amlodipin Vitabalans 10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 5 mg alebo 10 mg amlodipínu (amlodipinum) vo forme amlodipínium-bezylátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

5 mg: biele, okrúhle, na jednej strane konvexné tablety s deliacou ryhou a označením „3“ na druhej strane, s priemerom 9 mm.

10 mg: biele, okrúhle, na jednej strane konvexné tablety s deliacou ryhou, s priemerom 9 mm.

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

Ako na liečbu hypertenzie, tak aj na liečbu angíny je zvyčajná začiatočná dávka 5 mg amlodipínu raz denne, ktorá sa môže zvýšiť až na maximálnu dávku 10 mg v závislosti od individuálnej odpovede pacienta.

U pacientov s hypertenziou sa amlodipín používa v kombinácii s tiazidovými diuretikami, alfablokátormi, betablokátormi alebo inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Pri angíne pectoris sa amlodipín môže použiť v monoterapii alebo v kombinácii s inými antianginóznymi liekmi u pacientov s angínou pectoris, ktorá je refraktérna na nitráty a/alebo na adekvátne dávky betablokátorov.

Pri súčasnom podávaní s tiazidovými diuretikami, betablokátormi ako aj inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu nie je potrebné upravovať dávku amlodipínu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Amlodipín použitý v podobných dávkach u starších alebo mladších pacientov je rovnako dobre tolerovaný. U starších pacientov sa odporúča zvyčajné dávkovanie, no zvýšenie dávky sa má vykonávať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Odporúčané dávkovanie nebolo stanovené u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou 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 ťažkej poruche funkcie pečene. U pacientov s ťažkou 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 do 17 rokov

Odporúčaná antihypertenzívna perorálna dávka u pediatrických pacientov vo veku od 6 do 17 rokov je 2,5 mg raz denne ako začiatková dávka. Ak sa však po 4 týždňoch liečby nedosiahne požadovaný krvný tlak, dávka sa môže titrovať na 5 mg raz denne. Dávky presahujúce 5 mg denne sa u pediatrických pacientov neskúmali (pozri časti 5.1. a 5.2).

Deti vo veku do 6 rokov

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tableta na perorálne podanie.

4.3 Kontraindikácie

Amlodipín je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na dihydropyridínové deriváty.
- so závažnou hypotenziou.
- v šoku (vrátane kardiogénneho šoku).
- s obštrukciou výtokového traktu ľavej komory (napr. aortálna stenóza vysokého stupňa).
- s hemodynamicky nestabilným srdcovým zlyhaním po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej liečbe sa nestanovili.

Pacienti so zlyhaním srdca

Pacienti so zlyhaním srdca sa majú liečiť s opatrnosťou. V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii u pacientov so závažným zlyhaním srdca (III. a IV. stupňa podľa NYHA) bol výskyt pľúcneho edému vyšší 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 zlyhaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

Použitie u pacientov s poruchou funkciou pečene

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

Použitie u starších pacientov

Pri zvyšovaní dávkovania u starších pacientov sa odporúča opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

Použitie pri zlyhaní obličiek

Amlodipín sa môže u takýchto pacientov používať v obvyklých dávkach. Zmeny v plazmatickej koncentrácii amlodipínu nekorelujú so stupňom poškodenia obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na amlodipín

Inhibítory CYP3A4: Súčasné používanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteázy, azolové antimykotiká, makrolidy ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k významnému zvýšeniu expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike (PK) môže byť výraznejší u starších pacientov. Môže byť preto potrebné klinické monitorovanie 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 zväziť regulácia 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 biologickej dostupnosti amlodipínu s následným zosilnením jeho účinkov na zníženie tlaku krvi.

Dantrolén (infúzia): V súvislosti s hyperkaliémiou sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozorujú u zvierat letálne ventrikulárne fibrilácie a kardiovaskulárny kolaps. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča vyhnúť súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín, u pacientov náchylných na malígnu hypertermiu a v liečbe malígnej hypertermie.

Účinky amlodipínu na iné lieky

Účinky amlodipínu na znižovanie tlaku krvi sa spájajú s účinkom iných liekov s antihipertenznými vlastnosťami.

Takrolimus: Existuje riziko zvýšených hladín takrolimu v krvi, ak sa súbežne podáva s amlodipínom, ale farmakokinetický mechanizmus tejto interakcie nie je celkom objasnený. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu pacientovi, ktorý sa lieči takrolimom, vyžaduje monitorovanie hladín takrolimu v krvi a úpravu dávky takrolimu, ak je to potrebné.

Cyklosporín: Nevykonali sa žiadne liekové interakčné štúdie s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov ani v iných populáciách, s výnimkou pacientov po transplantácii obličiek, u ktorých sa pozorovali variabilné brázdzy zvýšení koncentrácie (priemerne 0 % - 40 %) cyklosporínu. Pozornosť sa má venovať monitorovaniu hladín cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličiek, ktorí užívajú amlodipín, a zníženie dávky cyklosporínu sa má urobiť podľa potreby.

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

Simvastatín: Súčasné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov liečených amlodipínom obmedzte dávku simvastatínu na 20 mg denne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená.

V štúdiách na zvieratách sa pri vysokých dávkach pozorovala reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Užívanie počas gravidity sa odporúča len vtedy, ak neexistuje žiadna iná 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 dieťa nie je známy. Pri rozhodovaní o pokračovaní/prerušení dojčenia alebo o pokračovaní/prerušení liečby amlodipínom sa majú vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby amlodipínom pre matku.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Amlodipin Vitabalans 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

Najčastejšími hlásenými nežiaducimi účinkami počas liečby sú somnolencia, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, návaly horúčavy, bolesť brucha, nauzea, opuch členkov, edém a únava.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované a hlásené počas liečby 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 ($< 1/10\,000$).

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	Leukocytopenia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	Alergické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	Hyperglykémia
Psychické poruchy	Menej časté	Insomnia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresias
	Zriedkavé	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	Časté	Somnolencia, závraty, bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby)
	Menej časté	Tremor, dysgeúzia, synkopa, hypostézia, parestézia
	Veľmi zriedkavé	Zvýšený svalový tonus, periférna neuropatia
Poruchy oka	Menej časté	Poruchy videnia (vrátane diplopie)

Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie
	Veľmi zriedkavé	Infarkt myokardu, arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení)
Poruchy ciev	Časté	Začervenanie
	Menej časté	Hypotenzia
	Veľmi zriedkavé	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Dyspnoe, rinitída
	Veľmi zriedkavé	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Abdominálna bolesť, nauzea
	Menej časté	Vracanie, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy), sucho v ústach
	Veľmi zriedkavé	Pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingivy
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Hepatitída, ikterus, zvýšenie hepatálnych enzýmov*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Alopécia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém
	Veľmi zriedkavé	Angioedém, erythema multiforme, žihľavka, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Neznáme	Toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Opuch členkov
	Menej časté	Artralgia, myalgia, svalové kŕče, 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 podania	Časté	Edém, únava
	Menej časté	Bolesť na hrudi, asténia, bolesť, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti

*najčastejšie charakteru cholestázy

Výnimočne boli hlásené prípady extrapyramidálneho 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

U ľudí sú obmedzené skúsenosti 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 predĺžená systémová hypotenzia vrátane šoku so smrteľným výsledkom.

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, 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. U zdravých dobrovoľníkov sa ukázalo, že podanie aktívneho uhlia v priebehu 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znižuje rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Keďže sa amlodipín vysokou mierou viaže na bielkoviny, 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 prevažne vaskulárnymi účinkami, ATC kód: C08CA01

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov z dihydropyridínovej skupiny (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 od príznakov angíny pectoris nie je úplne známy, ale amlodipín redukuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledujúcimi účinkami:

1) Amlodipín dilatuje periférne arterioly a znižuje teda 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 zahŕňa 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).

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

U pacientov s angínou dávkovanie amlodipínu raz denne predlžuje celkový čas záťaže, časový interval do vzniku angíny a čas do objavenia sa 1 mm depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginózných záchvatov, ako aj potrebu užívania nitroglycerínových tabliet.

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

Použitie u pacientov s koronárnou chorobou srdca (coronary artery disease, CAD)

Účinnosť amlodipínu v prevencii klinických udalostí u pacientov s koronárnou chorobou srdca (CAD) bola vyhodnocovaná v nezávislej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s 1 997 pacientmi; porovnanie amlodipínu voči enalaprilu zamerané na zníženie výskytu trombózy (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). 663 z týchto pacientov bolo liečených amlodipínom v dávke 5 – 10 mg, 673 pacientov bolo liečených enalaprilom v dávke 10 – 20 mg a 655 pacientov dostávalo 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 počtom 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 mŕtvica alebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Úmrtie 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 (congestive heart failure), kongestívne zlyhanie srdca; IS, interval spoľahlivosti; IM, infarkt myokardu; TIA, tranzitórny ischemický atak.

Použitie u pacientov so zlyhaním srdca

Hemodynamické štúdie u pacientov so zlyhaním srdca a klinické štúdie založené na záťažových testoch u pacientov so zlyhaním srdca triedy II-IV podľa NYHA preukázali, že amlodipín nevyvoláva zhoršenie klinického stavu hodnoteného pomocou tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) zameraná na hodnotenie pacientov so zlyhaním srdca triedy III-IV podľa NYHA, ktorí boli liečení digoxínom, diuretikami a inhibítormi ACE, preukázala, že amlodipín nespôsobuje zvýšenie rizika mortality alebo kombinovaného rizika mortality a morbidity u pacientov so zlyhaním srdca.

V dodatočnej, dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdií (PRAISE-2) amlodipínu u pacientov so zlyhaním srdca triedy III a IV podľa NYHA bez klinických symptómov alebo objektívnych nálezov, alebo skrytého ischemického ochorenia a mali stabilné dávky ACE inhibítorov, digitalisu a diuretík, nemal amlodipín žiadny účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V rovnakej populácii sa amlodipín spájal so zvýšeným 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) sa vykonala 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 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo náhodne rozdelených a sledovaných v priemere počas 4,9 rokov. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor koronárnej choroby srdca (Coronary Heart Disease, CHD) vrátane: prekonaného infarktu myokardu alebo náhlej cievej mozgovej príhody (> 6 mesiacov pred zaradením do štúdie) alebo zdokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkom 51,5 %), diabetes typu 2 (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory, diagnostikovanú elektrokardiogramom alebo echokardiografiou (20,9 %), súčasné fajčenie cigariet (21,9 %).

Primárny sledovaný ukazovateľ bol kombináciou fatálne končiacej CHD alebo nefatálneho infarktu myokardu. Medzi liečbou založenou na amlodipíne a liečbou založenou na chlortalidóne nebol z hľadiska primárneho cieľa zistený žiadny významný rozdiel: RR 0,98; 95% IS [0,90 - 1,07] p=0,65. Spomedzi sekundárnych sledovaných ukazovateľov bol výskyt zlyhania 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 starších)

V štúdií, ktorá zahŕňala 268 detí vo veku od 6-17 rokov s prevažne sekundárnou hypertenziou, porovnanie 2,5 mg dávky a 5,0 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

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín vstrebáva dobre pri dosiahnutí maximálnej plazmatickej hladiny 6-12 hodín po podaní. Absolútna biologická dostupnosť sa odhaduje na 64-80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Amlodipín sa v pečeni značne metabolizuje na neaktívne metabolity.

Eliminácia

10 % ako nezmenený amlodipín a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Konečný eliminačný polčas v plazme je asi 35-50 hodín a pretrváva pri dávkovaní raz denne.

Použitie pri poruche funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s pečňovou 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 na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších i mladších pacientov. Klírens amlodipínu má tendenciu znižovať sa s výsledným zväčšením AUC a predĺžením konečného polčasu eliminácie u starších pacientov. Zvýšenie AUC a predĺženie polčasu eliminácie u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca bolo v rozsahu, aký sa očakával u sledovanej vekovej skupiny pacientov.

Použitie u detí

Farmakokinetická štúdia sa uskutočnila u 74 detí s hypertenziou vo veku od 1 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 až 20 mg podaných raz alebo dvakrát denne. U detí vo veku 6 až 12 rokov bol typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 l/hod u mužov a 16,4 l/hod u žien a u dospievajúcich vo veku 13-17 rokov bol typický perorálny klírens (CL/F) 27,4 l/hod u mužov a 21,3 l/hod u žien. U jednotlivcov sa pozoroval veľký rozdiel v expozícii. Údaje hlásené u detí mladších ako 6 rokov sú obmedzené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený termín pôrodu, predĺženú dobu trvania pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-násobne vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená mg/kg.

Porucha fertility

Nebol zaznamenaný žiadny účinok na fertilitu potkanov liečených amlodipínom (samce po dobu 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 na potkanoch, v ktorej boli samci potkanov liečení amlodipíniom-bezylátom po dobu 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou pre ľudí založenej na mg/kg, sa zistilo zníženie plazmatickej hladiny hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zrelých spermatoblastov a Sertolihho 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 podobná a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávky 10 mg po popočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenicity 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
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30, 60, 90 alebo 100 tabliet v blistri (PVC/PVdC/Al).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vitalabans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
FÍNSKO
Tel: +358 3 615 600
Fax: +358 3 618 3130

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Amlodipin Vitalabans 5 mg tablety: 83/0536/11-S
Amlodipin Vitalabans 10 mg tablety: 83/0537/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. október 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 05. apríl 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023