

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ACCEL 5 mg

ACCEL 10 mg

tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

ACCEL 5 mg: Jedna tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

ACCEL 10 mg: Jedna tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

ACCEL 5 mg: Tablety sú okrúhle a biele s priemerom približne 8 mm.

ACCEL 10 mg: Tablety sú okrúhle a biele, s deliacou ryhou na jednej strane a s priemerom približne 10,5 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

Zvyčajná úvodná dávka na liečbu hypertenzie aj angíny pectoris je 5 mg amlodipínu jedenkrát 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 súbežnom 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 odporúčajú zvyčajné dávkovacie schémy, ale zvýšenie dávky sa má uskutočniť opatrne (pozri časť 4.4. a 5.2).

Pacienti s poruchou 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 titrovať.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú 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 antihypertenzná perorálna dávka u pediatrických pacientov vo veku 6 – 17 rokov je 2,5 mg jedenkrát denne ako začiatková dávka, ktorá sa zvýši na 5 mg jedenkrát denne, ak sa cieľová hodnota tlaku krvi nedosiahne 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

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Amlodipín je kontraindikovaný u pacientov s/so:

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze nebola stanovená.

Pacienti so srdcovým zlyhaním

Pacienti so srdcovým zlyhaním sa majú liečiť opatrne. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov so závažným srdcovým zlyhaním (triedy III a IV podľa NYHA) bol hlásený vyšší výskyt edému pľúc v skupine liečenej amlodipínom ako v placebovej skupine (pozri časť 5.1).

Blokátory kalciového kanála, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

Plazmatický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty plochy pod krivkou (area under curve, AUC) sú vyššie, odporúčané dávkovanie sa nestanovilo. Podávanie amlodipínu sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu a pri začatí liečby ako aj pri zvyšovaní dávky treba postupovať s opatrnosťou. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a starostlivé sledovanie

Použitie u starších pacientov

U starších pacientov je potrebná opatrnosť pri zvyšovaní dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s renálnym zlyhaním

Amlodipín môže byť u týchto pacientov podávaný v bežných dávkach. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nesúvisia so stupňom poškodenia obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

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

Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu, ktoré vedie k zvýšenému riziku hypotenzie. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike (PK) sa môže prejaviť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

Induktory CYP3A4

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – Ľubovníkom bodkovaným) odporúča monitorovať krvný tlak a zvážiť reguláciu dávkovania počas 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, u pacientov náchylných na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhnúť súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

Účinnok amlodipínu na zníženie krvného tlaku je väčší pri podaní iných liekov s antihypertenzívnym účinkom.

Takrolimus

Hrozi riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi ak je podávaný súbežne s amlodipínom, farmakokinetika tejto interakcie nie je úplne objasnená. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, pri podávaní amlodipínu u pacientov liečených takrolimom je potrebné sledovať hladiny takrolimu v krvi a ak je to potrebné, upraviť 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 potrebné, majú sa vykonať zníženia dávky cyklosporínu.

Simvastatín

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť amlodipínu v gravidite u človeka nebola stanovená.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Použitie v tehotenstve sa odporúča, len ak neexistuje bezpečnejšia alternatíva a choroba sama o sebe prináša vyššie riziko pre matku i 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, či pokračovať/prerušiť laktáciu alebo pokračovať/prerušiť liečbu amlodipínom, je treba vziať do úvahy prínos laktácie pre dieťa a prínos 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 štúdii na potkanoch boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Počas liečby amlodipínom boli pozorované a hlásené nasledujúce nežiaduce účinky s frekvenciami definovanými takto: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$), neznáme (z dostupných údajov nemožno určiť).

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

| Trieda orgánových systémov | Frekvencia | Nežiaduce účinky |
|-------------------------------------|-----------------|---|
| 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 | Nespavosť, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresie |
| | Zriedkavé | Zmätenosť |
| Poruchy nervového systému | Časté | Ospalosť, závrat, bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby) |
| | Menej časté | Tras, zmeny chuti, synkopa, hypostézia, parestézia |

| Trieda orgánových systémov | Frekvencia | Nežiaduce účinky |
|--|-------------------|--|
| | Veľmi zriedkavé | Hypertónia, periférna neuropatia |
| | Neznáme | Extrapiramídová porucha |
| Poruchy oka | Časté | Poruchy videnia (vrátane diplopie) |
| Poruchy ucha a labyrintu | Menej časté | Tinitus |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | Časté | Palpitácie |
| | Menej časté | Arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni) |
| | Veľmi zriedkavé | Infarkt myokardu, |
| Poruchy ciev | Časté | Sčervenenie |
| | Menej časté | Hypotenzia |
| | Veľmi zriedkavé | Vaskulitída |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Časté | Dyspnoe |
| | Menej časté | Kašeľ, nádcha |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Časté | Bolesť brucha, nevoľnosť, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy) |
| | Menej časté | Vracanie, sucho v ústach |
| | Veľmi zriedkavé | Pankreatída, gastritída, gingiválna hyperplázia |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | Veľmi zriedkavé | Hepatitída, žltacka, zvýšené pečeňové enzýmy* |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Menej časté | Alopécia, purpura, zmena farby kože, hyperhidróza, svrbenie, vyrážka, exantém, žihľavka |
| | Veľmi zriedkavé | Angioedém, erythema multiforme, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita |
| | Neznáme | Toxická epidermálna nekrolýza |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Časté | Opuch členkov, kŕče svalov |
| | Menej časté | Artralgia, myalgia, bolesť chrbta |
| Poruchy obličiek a močových ciest | Menej časté | Poruchy močenia, nykturia, zvýšená frekvencia močenia |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | Menej časté | Impotencia, gynecomastia |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Veľmi časté | Edém |
| | Časté | Únava, asténia |
| | Menej časté | Bolesť na hrudi, bolesť, malátnosť |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Menej časté | Zvýšenie alebo zníženie hmotnosti |

*predovšetkým v súvislosti s cholestázou

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 masívne predávkovanie môže viesť k excesívnej periférnej vazodilatácii a pravdepodobne k reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhšie trvajúca systémová hypotenzia vedúca až k šoku s fatálnym koncom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejavíť 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 spôsobená predávkovaním amlodipínom vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania srdcovej a respiračnej funkcie, zvýšenia polohy končatín, sledovania cirkulujúceho objemu tekutín a výdaja moču.

Vazokonstrikčná látka môže napomôcť k obnoveniu vaskulárneho tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že jej použitie nie je kontraindikované. Intravenózne kalciumglukonát môže byť prospešný v zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov. V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. U zdravých dobrovoľníkov sa ukázalo, že použitie živočíšneho uhlia do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znížilo rýchlosť absorpcie amlodipínu. Pretože sa amlodipín značne viaže na proteíny, nie je pravdepodobné, že by dialýza bola prospešná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory kalciového kanála, selektívne blokátory kalciového kanála s prevažne vaskulárnym účinkom.

ATC kód: C08CA01

Mechanizmus účinku

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov 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 symptómov angíny pectoris nie je úplne známy, ale amlodipín redukuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledovnými 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 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)

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky významnému 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 anginóznych ťažkostí a čas do objavenia sa 1 mm depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginóznych záchvatov, ako aj potrebu užívania glycerol-trinitrátu.

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 koronárnou chorobou srdca (Coronary artery Disease, CAD)

Účinnosť amlodipínu v predchádzaní klinickým príhodám u pacientov s koronárnou chorobou srdca (CAD) sa hodnotila v nezávislej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s 1 997 pacientmi (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 signifikantných klinických výsledkov pre CAMELOT | | | | | |
|--|---|------------|------------|---------------------------|-----------|
| Výsledky | Výskyt kardiovaskulárnych príhod Počet (%) | | | amlodipín verzus placebo | |
| | amlodipín | placebo | enalapril | Pomer rizika (95 % IS) | Hodnota P |
| Primárny koncový 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 |
| Cievna 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 |
| 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. | | | | | |

Pacienti so srdcovým zlyhaním

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie s využitím záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy II–IV podľa NYHA ukázali, že amlodipín na základe záťažovej tolerance, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) hodnotiaca pacientov so srdcovým zlyhaním triedy III–IV podľa NYHA užívajúcich digoxín, diuretiká a inhibítory ACE (angiotensin-converting enzyme) preukázala, že amlodipín nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu pri srdcovom zlyhaní.

Následná dlhodobá placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE 2) ukázala, že amlodipín nemal vplyv na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy III a IV NYHA bez klinických príznakov alebo objektívneho zistenia poukazujúceho na základ ischemickej choroby, ktorí užívajú stabilné dávky ACE inhibítorov, digitalis a diuretik. U tej istej populácie bola liečba amlodipínom spojená so zvýšeným výskytom edému pľúc.

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 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 prekonalého 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 (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny koncový ukazovateľ bol kombináciou fatálne končiacej CHD alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom koncovom ukazovateli nebol signifikantný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom: RR 0,98; 95 % IS [0,90 – 1,07] p = 0,65. Spomedzi sekundárnych koncových ukazovateľov bol výskyt srdcového zlyhania (zložka zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho koncového bodu) signifikantne vyšší v skupine s amlodipínom v porovnaní so skupinou s chlortalidónom (10,2 % verzus 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.

Použitie u detí (vo veku 6 rokov a starších)

V štúdiu, 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 oveľa významnejšie 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 plazmatické 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 súbežným 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.

Staršie osoby

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

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené klinické 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 AUC približne o 40 – 60 %.

Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická (PK) štúdia bola vykonaná u 74 hypertenzných detí 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 užívali amlodipín v dávkach 1,25 mg až 20 mg podávaných buď jedenkrát alebo dvakrát denne. Typický klírens po perorálnom podaní (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 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.

Porucha 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 amlodipínom-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 zrelých spermatoblastov a Sertolihov 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 (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

Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý

Sodná soľ karboxymetylskrobu (typ A)

Stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC/Al blister

Veľkosť balenia: 30 a 50 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

ACCEL 5 mg: 83/0463/07-S

ACCEL 10 mg: 83/0464/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. decembra 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. novembra 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Október 2023