

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Norvasc 5 mg tablety  
Norvasc 10 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje amlodipínium-bezylát v množstve zodpovedajúcom 5 mg amlodipínu.  
Každá tableta obsahuje amlodipínium-bezylát v množstve zodpovedajúcom 10 mg amlodipínu.

#### Pomocné látky:

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

5 mg tablety: Biele až takmer biele tablety v tvare tabuľkového osemhranu s vyrytým označením AML 5 a deliacou ryhou na jednej strane a VLE na druhej strane.

10 mg tablety: Biele až takmer biele tablety v tvare tabuľkového osemhranu s vyrytým označením AML-10 na jednej strane a VLE na druhej strane.

5 mg tableta sa môže rozdeliť na rovnaké polovice.

### 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 Norvascu jedenkrát denne, ktorú je možné zvýšiť až na maximálnu dávku 10 mg v závislosti od individuálnej odpovede pacienta na liečbu.

U hypertenzných pacientov bol Norvasc použitý v kombinácii s tiazidovým diuretikom, alfablokátorom, betablokátorom alebo inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu. V prípade angíny pectoris sa Norvasc 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 Norvascu.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

Norvasc 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).

#### *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 zvyšovať.

#### *Pacienti s poruchou 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 antihypertenzná perorálna dávka u pediatrických pacientov vo veku 6 - 17 rokov je 2,5 mg jedenkrát denne ako začiatočná 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

Tableta na perorálne podanie.

## **4.3 Kontraindikácie**

Amlodipín je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na deriváty dihydropyridínov, amlodipín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- 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.

#### Pacienti 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.

#### Starší pacienti

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

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

#### Sodík

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Účinky iných 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, 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 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 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*

Hrozí riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi ak je podávaný 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 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 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 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 vtedy, ak niet bezpečnejšej alternatívy a ak ochorenie samotné predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

#### Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinnok amlodipínu u detí nie je známy. Rozhodnutie, či pokračovať v dojčení/prerušit' dojčenie alebo pokračovať v liečbe/prerušit' 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 štúdií na potkanoch 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 nutkaním na vracanie, 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.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	veľmi zriedkavé	leukopénia, trombocytopénia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	veľmi zriedkavé	alergické reakcie
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	veľmi zriedkavé	hyperglykémia
<b>Psychické poruchy</b>	menej časté	depresia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), insomnia
	zriedkavé	zmätenosť
<b>Poruchy nervového systému</b>	časté	somnolencia, závraty, bolesť hlavy (zvlášť na začiatku liečby)
	menej časté	tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia
	veľmi zriedkavé	zvýšený svalový tonus, periférna neuropatia
	neznáme	extrapyramidálna porucha
<b>Poruchy oka</b>	časté	poruchy videnia (vrátane diplopie)
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	menej časté	tinnitus
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	časté	palpitácie
	menej časté	arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení)
	veľmi zriedkavé	infarkt myokardu
<b>Poruchy ciev</b>	časté	začervenanie
	menej časté	hypotenzia
	veľmi zriedkavé	vaskulitída
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	časté	dyspnoe
	menej časté	kašeľ, rinitída
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	časté	abdominálna bolesť, nauzea, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)
	menej časté	vracanie, sucho v ústach
	veľmi zriedkavé	pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingivy
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	veľmi zriedkavé	hepatitída, ikterus, zvýšenie hepatálneho enzýmu*
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	menej časté	alopécia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, žihľavka
	veľmi zriedkavé	angioedém, erythema multiforme, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
	neznáme	toxická epidermálna nekrolýza
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	časté	opuch členkov, svalové kŕče
	menej časté	artralgia, myalgia, bolesti chrbta
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	menej časté	ťažkosti pri močení, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	menej časté	impotencia, gynekomastia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	veľmi časté	edém
	časté	únava, asténia
	menej časté	bolesť na hrudi, bolesť, celková nevoľnosť
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	menej časté	zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti

\* najčastejšie 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 informácie naznačujú, že veľké predávkovanie môže viesť k excesívnej periférnej vazodilatácii a možnej 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. 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 podpornú starostlivosť vrátane častého monitorovania funkcie srdca a pľúc, zvýšenú polohu končatín, sledovanie objemu tekutín v obehú a diurézu.

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. Ukázalo sa, že požitie aktívneho uhlia zdravými dobrovoľníkmi do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znížilo rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Keďže sa amlodipín extenzívne 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 prevažujúcimi vaskulárnymi účinkami. ATC: C08CA01

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov (blokátor pomalého kanála alebo antagonista 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) a uvoľňuje koronárnu vazokonstrikciu indukovanú fajčením.

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.

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 zaslepanej, 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). 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	<u>Výskyt kardiovaskulárnych príhod</u>			<u>amlodipín verzus placebo</u>	
	<u>Počet (%)</u>			Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota <i>P</i>
	amlodipín	placebo	enalapril		
<u>Primárny koncový bod</u>					
Nežiaduce kardiovaskulárne príhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 – 0,88)	0,003
<u>Jednotlivé zložky</u>					
Koronárna revaskularizácia	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54 – 0,98)	0,03
Hospitalizácia pre angínu pektoris	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 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 útok.

#### 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 Norvasc 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 Norvascu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhaním.

V pokračujúcej placebom kontrolovanej štúdií (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 inhibitorov, srdcových glykozidov a diuretik, nemal Norvasc účinok na celkovú alebo kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej skupine bolo podávanie Norvascu 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 terapie 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 koncový bod bol kombináciou fatálne končiacej CHD alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom koncovom bode nebol signifikantný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlórthalidónom: RR 0,98 95 % IS [0,90 – 1,07] p = 0,65. Spomedzi sekundárnych koncových bodov bol výskyt srdcového zlyhania (zložka zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho koncového bodu) signifikantne vyšší v skupine s amlodipínom v porovnaní so skupinou s chlórthalidónom (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 chlórthalidónom 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 placebo 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 morbidita 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.

#### Porucha 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 %.

#### 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 (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 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 a 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.

### 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/m<sup>2</sup> povrchu). V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipíniom-bezylátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zrejých 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 v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej\* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m<sup>2</sup> 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**

#### 5 mg a 10 mg tablety

mikrokryštalická celulóza,  
bezvodý hydrogenufosforečnan vápenatý,  
sodná soľ karboxymetylškrobu typu A,  
stearát horečnatý.

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### 5 mg a 10 mg tablety

4 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

#### 5 mg a 10 mg tablety

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### 5 mg tablety

PVC-PVDC/alumíniové blistre obsahujúce 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 300, 500 tabliet  
PVC-PVDC/alumíniové blistre v baleniach s vyznačenými dňami v týždni obsahujúce 28 a 98 tabliet  
PVC-PVDC/alumíniové blistrové stripy obsahujúce 50 x 1 a 500 x 1 tabletu

#### 10 mg tablety

PVC-PVDC/alumíniové blistre obsahujúce 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 300, 500 tabliet  
PVC-PVDC/alumíniové blistre v baleniach s vyznačenými dňami v týždni obsahujúce 28 a 98 tabliet  
PVC-PVDC/alumíniové blistrové stripy obsahujúce 50 x 1 a 500 x 1 tabletu

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Norvasc 5 mg tablety: 83/0871/92–CS  
Norvasc 10 mg tablety: 83/0437/12–S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1992  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. septembra 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2023

Ďalšie zdroje informácií

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05108-Z1A

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk).