

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amlodipin Zentiva k.s. 2,5 mg tablety

Amlodipin Zentiva k.s. 5 mg tablety

Amlodipin Zentiva k.s. 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Amlodipin Zentiva k.s. 2,5 mg: Jedna tableta obsahuje 2,5 mg amlodipinu ve formě amlodipin-besilátu.

Amlodipin Zentiva k.s. 5 mg: Jedna tableta obsahuje 5 mg amlodipinu ve formě amlodipin-besilátu.

Amlodipin Zentiva k.s. 10 mg: Jedna tableta obsahuje 10 mg amlodipinu ve formě amlodipin-besilátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Amlodipin Zentiva k.s. 2,5 mg: bílé až téměř bílé bikonvexné tablety, průměr přibližně 5 mm.

Amlodipin Zentiva k.s. 5 mg: bílé až téměř bílé oválné tablety, velikost přibližně 9x4 mm, na jedné straně s půlicí rýhou a vyraženými symboly „A“ a „5“ umístěnými nalevo a napravo od půlicí rýhy. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Amlodipin Zentiva k.s. 10 mg: bílé až téměř bílé oválné tablety, velikost přibližně 12x6 mm, na jedné straně s půlicí rýhou a vyraženými symboly „A“ a „10“ umístěnými nalevo a napravo od půlicí rýhy. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Hypertenze.
- Chronická stabilní angina pectoris.
- Vazospastická (Prinzmetalova) angina.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

V léčbě jak hypertenze, tak anginy pectoris je obvyklá počáteční dávka 5 mg přípravku Amlodipin Zentiva k.s. jedenkrát denně, kterou je možno zvýšit až na maximální dávku 10 mg v závislosti na individuální odpovědi pacienta.

U hypertenzních pacientů se přípravek Amlodipin Zentiva k.s. užívá v kombinaci s thiazidovými diuretiky, alfa-blokátory, beta-blokátory, nebo inhibitory ACE. U pacientů s aginou pectoris může být přípravek Amlodipin Zentiva k.s. užíván v monoterapii, nebo v kombinaci s jinými přípravky k léčbě anginy pectoris, a to u pacientů s refrakterní anginou pectoris na nitráty a/nebo na adekvátní dávku beta-blokátorů.

V případě současného podávání s thiazidovými diuretiky, beta-blokátory a inhibitory ACE není nutné dávku přípravku Amlodipin Zentiva k.s. jakkoliv upravovat.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Užívání amlodipinu ve stejných dávkách tolerují jak mladší, tak i starší pacienti stejně dobře. U starších pacientů je doporučeno normální dávkování, ale zvyšování dávkování má být prováděno opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebylo doporučené dávkování stanoveno; proto má být dávka stanovena s opatrností a má začínat na nižším konci dávkovacího rozmezí (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika amlodipinu studována. U pacientů se těžkou poruchou funkce jater má počáteční dávka amlodipinu začínat na nejnižší dávce a má být pomalu titrována.

Porucha funkce ledvin

Změny v plazmatických koncentracích amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin, proto je doporučeno normální dávkování. Amlodipin není dialyzovatelný.

Pediatrická populace

Děti a dospívající s hypertenzí od 6 do 17 let věku

Doporučená antihypertenzní perorální dávka u pediatrických pacientů ve věku 6-17 let je počáteční dávka 2,5 mg jednou denně, pokud není během 4 týdnů touto dávkou dosaženo cílové hodnoty krevního tlaku, je možné dávku zvýšit na 5 mg jednou denně. Dávky přesahující 5 mg denně, nebyly u pediatrických pacientů studovány (viz body 5.1 a 5.2).

Děti do 6 let věku

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tablety k perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

Amlodipin je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na deriváty dihydropyridinu, amlodipin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- těžkou hypotenzí;
- šokem (včetně pacientů s kardiogenním šokem);
- obstrukcí výtokové části levé části srdeční komory (např. aortální stenóza vysokého stupně);
- hemodynamicky nestabilním srdečním selháním po akutním infarktu myokardu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Srdeční selhání

Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (NYHA třída III a IV) byla hlášena vyšší incidence plicního edému u skupiny léčené amlodipinem, než u skupiny léčené placebem (viz. bod 5.1). Blokátory vápníkového kanálu, včetně amlodipinu, mají být užívány s opatrností u pacientů s kongestivním srdečním selháním, protože mohou zvýšit riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a úmrtnost.

Porucha funkce jater

Poločas eliminace amlodipinu a hodnoty AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší; doporučené dávkování nebylo stanoveno. Amlodipin se proto má u těchto pacientů podávat s opatrností, a to jak na počátku léčby, tak při zvyšování dávky, dávkování má být zahájeno na spodní hranici dávkovacího rozmezí. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutná pomalá titrace dávky a pečlivé sledování.

Starší pacienti

U starších pacientů se má dávkování zvyšovat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Amlodipin může být u těchto pacientů užíván v normálních dávkách. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Upozornění na pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na amlodipin

Inhibitory CYP3A4

Současné užívání amlodipinu a silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako je erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvyšovat expozici amlodipinu, což může mít za následek zvýšené riziko hypotenze. Klinický význam těchto farmakokinetických změn může být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné klinické sledování a úprava dávky.

Induktory CYP3A4

Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky. Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo s grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což může vést k zesílení účinku amlodipinu na snižování krevního tlaku.

Dantrolen (infuze)

U zvířat byla pozorována letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps ve spojitosti s hyperkalemii po podání společně s verapamilem a intravenózně podávaným dantrolenem. Vzhledem k riziku hyperkalemie je doporučeno vyvarovat se podávání blokátorů kalciových kanálů, jako je amlodipin, u pacientů citlivých ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie.

Vliv amlodipinu na jiné léčivé přípravky

Účinek amlodipinu na snižování krevního tlaku se sčítá s účinkem jiných antihypertenziv.

Takrolimus

Při současném podávání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšení hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanismus této interakce není úplně objasněn. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibítor CYP3A. Při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

Cyklosporin

U zdravých dobrovolníků a dalších skupin pacientů nebyly provedeny žádné studie interakcí cyklosporinu a amlodipinu. Výjimku tvořili pacienti po transplantaci ledvin, kde byl pozorován variabilní nárůst (průměr 0 % - 40 %) minimálních koncentrací cyklosporinu. U pacientů po transplantaci ledvin, kteří užívají amlodipin, má být věnována zvýšená pozornost monitoringu hladin cyklosporinu a v případě potřeby má být dávka cyklosporinu snížena.

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu spolu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu ve srovnání s užíváním simvastatinu samotného. Limitující dávka simvastatinu u pacientů užívajících amlodipin je 20 mg denně.

V klinických studiích interakcí neovlivňoval amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost podávání amlodipinu během těhotenství nebyla dosud u člověka stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla reprodukční toxicita pozorována u vysokých dávek (viz bod 5.3).

Užívání v těhotenství je doporučeno pouze tehdy, pokud není jiná bezpečnější alternativa a pokud samotné onemocnění je větším rizikem pro matku a plod.

Kojení

Amlodipin je vylučován do lidského mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Při rozhodování, zda pokračovat v kojení/přestat kojít, či pokračovat v léčbě/ukončit léčbu amlodipinem, je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby amlodipinem pro matku.

Fertilita

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly hlášeny reversibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinická data jsou nedostatečná vzhledem ke stanovení potenciálního vlivu amlodipinu na fertilitu. V jedné studii na potkanech byl pozorován nežádoucí účinek na fertilitu samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Amlodipin může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacienti užívající amlodipin trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nauzeou, může být jejich schopnost reagovat narušena. Opatrnost je doporučena zejména na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v průběhu léčby jsou somnolence, závrať, bolesti hlavy, palpitace, zrudnutí, bolesti břicha, nauzea, otoky kotníků, edém a únava.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během léčby amlodipinem byly pozorovány a hlášeny následující nežádoucí účinky s těmito frekvencemi výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci skupin frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny v sestupném pořadí podle závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukocytopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Alergické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hyperglykemie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Deprese, změny nálad (včetně úzkosti), nespavost
	Vzácné	Zmatenost
Poruchy nervového systému	Časté	Somnolence, závrať, bolest hlavy (zejména na začátku léčby)
	Méně časté	Třes, dysgeuzie, synkopa, hypestezie, parestezie
	Velmi vzácné	Hypertonie, periferní neuropatie
	Není známo	Extrapyramidová porucha
Poruchy oka	Časté	Porucha zraku (včetně diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinitus
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace
	Méně časté	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)
	Velmi vzácné	Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Zrudnutí
	Méně časté	Hypotenze
	Velmi vzácné	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe
	Méně časté	Kašel, rinitida
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolesti břicha, nauzea, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy)
	Méně časté	Zvracení, sucho v ústech
	Velmi vzácné	Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásně

Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Hepatitida, žloutenka, zvýšení hladin jaterních enzymů*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Alopecie, purpura, změna barvy kůže, hyperhidróza, svědění, vyrážka, exantém, kopřivka
	Velmi vzácné	Angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Otok kotníků, svalové křeče
	Méně časté	Artralgie, myalgie, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Poruchy močení, zvýšená frekvence močení v noci, zvýšená frekvence močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Impotence, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Edém
	Časté	Únava, astenie
	Méně časté	Bolest na hrudi, bolest, malátnost
Vyšetření	Méně časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti

*většinou ve spojitosti s cholestázou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
 Šrobárova 48
 100 41 Praha 10
 webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Zkušenosti se záměrným předávkováním u člověka jsou omezené.

Symptomy

Podle dostupných informací by mohlo významné předávkování vést k mohutné periferní vazodilataci a možné reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně i prolongovaná systémová hypotenze vedoucí až k šoku a včetně šoku s fatálním koncem.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

Léčba

Klinicky významná hypotenze způsobená předávkováním amlodipinem si vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí, a to včetně monitorování srdečních a respiračních funkcí; dolní končetiny je třeba zvednout a velkou pozornost je nutno věnovat objemu oběhových tekutin a objemu vylučované moči.

Pro úpravu cévního tonu a krevního tlaku je užitečné podat vazokonstrikční látky, pokud ovšem jejich podání není kontraindikováno. Intravenózní podání kalcium-glukonátu je užitečné k potlačení účinku blokády kalciového kanálu.

V některých případech může být užitečný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků se ukázalo, že podání aktivního uhlí do 2 hodin od užití 10 mg amlodipinu snížilo jeho absorpci.

Vzhledem k tomu, že se amlodipin silně váže na plazmatické proteiny, dialýza nemá při předávkování větší význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: blokátory kalciových kanálů, selektivní blokátory kalciových kanálů s převážně vaskulárním účinkem.

ATC kód: C08CA01.

Mechanismus působení

Amlodipin je inhibitor vstupu kalciových iontů ze skupiny dihydropyridinů (blokátor pomalých kalciových kanálů nebo antagonist kalciových iontů) a inhibuje tak membránový transport kalciových iontů do srdce a hladkého svalstva cévních stěn.

Mechanismus antihypertenzního účinku amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, kterým amlodipin vyvolává ústup anginózních bolestí, nebyl dosud zcela popsán; je však známo, že amlodipin omezuje celkovou ischemickou zátěž srdečního svalu dvěma mechanismy:

- Amlodipin rozšiřuje periferní arterioly, a tak snižuje celkový periferní odpor („afterload“), proti němuž musí srdce krev pumpovat. Protože srdeční frekvence zůstává stabilní, toto snížení zátěže srdce vede ke snížení spotřeby energie a nároků srdečního svalu na množství kyslíku.
- Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně i rozšíření hlavních koronárních artérií a koronárních arteriol, a to jak v normální oblasti, tak v oblasti ischemické. Toto rozšíření u pacientů se spazmem koronárních artérií (Prinzmetalova nebo variantní angina pectoris) zvyšuje přívod kyslíku do srdečního svalu.

U pacientů s hypertenzí při podávání amlodipinu jedenkrát denně došlo ke klinicky signifikantnímu snížení krevního tlaku v průběhu 24 hodin, a to jak v leže tak ve stoje. Díky pomalému nástupu účinku nedochází při podávání amlodipinu k akutní hypotenzii.

U pacientů s anginou pectoris se při podávání amlodipinu jedenkrát denně prodlužuje celkový čas tolerance tělesné zátěže, čas do výskytu anginózní bolesti a čas do 1mm deprese segmentu ST na EKG, a snižuje jak frekvence výskytu záchvatů anginy pectoris, tak spotřeba tablet glycerol-trinitrát. Po podání amlodipinu nebyly zjištěny žádné nežádoucí metabolické účinky nebo změny plazmatických koncentrací lipidů a použití amlodipinu je tak možné u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

Použití u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS)

Účinnost amlodipinu v prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční byla zhodnocena v nezávislé, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 1997 pacientů (CAMELOT - Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, tj. srovnání amlodipin vs. enalapril v omezení výskytu trombózy). Kromě standardního podávání statinů, beta-blokátorů, diuretik a kyseliny acetylsalicylové bylo z těchto pacientů 663 léčeno 5–10 mg amlodipinu, 673 bylo léčeno 10-20 mg enalaprilu, a 655 bylo léčeno placebem, po dobu dvou let. Hlavní výsledky účinnosti jsou popsány v tabulce 1. Výsledky ukazují, že léčba amlodipinem je spojena s méně častou hospitalizací pacientů z důvodu anginy pectoris a koronární revaskularizací u pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

Tabulka 1: Incidence signifikantních klinických výsledků studie CAMELOT

Výskyt kardiovaskulárních příhod v (%), amlodipin/placebo

Výsledky	amlodipin	placebo	enalapril	poměr rizik (95% CI)	p-hodnota
Primární cílový parametr					
kardiovaskulární příhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Jednotlivé komponenty					
koronární revaskularizace	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
hospitalizace z důvodů anginy pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
nefatální infarkt myokardu	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
cévní mozková příhoda nebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
kardiovaskulární úmrtí	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
hospitalizace z důvodu MSS	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
resuscitována srdeční zástava	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Neuplatňuje se	0,04
nový výskyt onemocnění periferních cév	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Zkratky: MSS-městnavé srdeční selhání, CI-interval spolehlivosti, TIA-tranzitorní ischemická ataka.

Použití u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie založené na zátěžové zkoušce u pacientů se srdečním selháním NYHA tříd II až IV ukázaly, že amlodipin nevede ke zhoršení klinického stavu posuzovaného pomocí tolerance tělesné zátěže, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Ze studie kontrolované placebem (PRAISE) navržené pro hodnocení pacientů se srdečním selháním NYHA tříd III a IV léčených digoxinem, diuretiky a ACE inhibitory vyplynulo, že amlodipin nezvyšuje riziko úmrtí ani riziko kombinace morbidita a mortality se srdečním selháním.

V následující, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním NYHA tříd III a IV bez klinických příznaků, nebo bez objektivního nálezu svědčícího pro probíhající ischemickou chorobu, kteří užívali stabilní dávky ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné skupině pacientů bylo užívání amlodipinu spojeno s vyšším výskytem plicního edému.

Studie hodnotící preventivní léčbu infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizovaná dvojité zaslepená studie morbidita a mortality (ALLHAT - Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), byla navržena pro srovnání novějších lékových terapií: amlodipinu v dávce 2,5–10 mg/den (blokátor kalciového kanálu) nebo lisinoprilu v dávce 10–40 mg/den (ACE inhibitor) jako léky první volby, s léčbou thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5–25 mg/den u pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí.

Celkem 33 357 hypertenzních pacientů od 55 let věku, bylo randomizováno a sledováno po průměrnou dobu 4,9 let. Pacienti měli nejméně jeden přidružený rizikový faktor ischemické choroby srdeční a to včetně předchozího infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (> 6 měsíců před zařazením do studie), nebo zjištěné jiné aterosklerotické onemocnění (celkově 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), hladinu cholesterolu HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), elektrokardiogramem nebo

echokardiografem diagnostikovanou hypertrofií levé komory srdeční (20,9 %), kouření cigaret v době studie (21,9 %).

Primární cílový parametr byl souborem fatální ischemické choroby srdeční nebo nefatálního infarktu myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl žádný signifikantní rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlortalidonu: RR 0,98; 95% CI (0,90–1,07) $p=0,65$. Mezi sekundárními cílovými parametry, incidence srdečního selhání (součást kombinovaného kardiovaskulárního cílového parametru) byla signifikantně vyšší ve skupině amlodipinu než ve skupině chlortalidonu (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38; 95% CI [1,25–1,52] $p < 0,001$). Avšak v mortalitě z jakékoliv příčiny, nebyl žádný signifikantní rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlortalidonu. RR 0,96; 95% CI [0,89–1,02] $p = 0,20$.

Pediatrická populace (od 6 let věku)

Ve studii, která zahrnovala 268 dětí ve věku 6-17 let většinou se sekundární hypertenzí, byla porovnávána dávka 2,5 mg a 5 mg amlodipinu s placebem, se prokázalo, že obě dávky významně snižují systolický tlak krve v porovnání s placebem. Rozdíl mezi oběma dávkami nebyl statisticky významný. Dlouhodobé účinky amlodipinu na růst, pubertu a celkový vývoj nebyly studovány. Dlouhodobá účinnost terapie amlodipinem v dětství na snížení kardiovaskulární morbidity a mortality v dospělosti také nebyla dosud stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce, distribuce, vazba na plazmatické proteiny

Po perorálním podání v terapeutických dávkách je amlodipin dobře vstřebán a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo mezi 6-12 hodinami po podání. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje mezi 64 a 80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu se váže na plazmatické proteiny.

Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Biotransformace/eliminace

Konečný plazmatický poločas eliminace je 35-50 hodin a je konzistentní s podáváním jednou denně. Amlodipin je značně metabolizován játry na neaktivní metabolity, 10 % původní látky a 60 % metabolitů je vyloučeno močí.

Porucha funkce jater

Jsou dostupná jen velmi omezená klinická data ohledně podávání amlodipinu u pacientů s poruchou funkce jater. Pacienti s poruchou funkce jater mají sníženou clearance amlodipinu vedoucí k delšímu poločasu eliminace a zvýšení AUC přibližně o 40–60 %.

Starší pacienti

Doba nezbytná pro dosažení maximálních plazmatických koncentrací amlodipinu u starších i mladších pacientů je podobná. U starších pacientů má clearance amlodipinu tendenci se snižovat současně se zvyšováním AUC a poločasu eliminace. Podle očekávání se u této věkové skupiny pacientů s městnavým srdečním selháním AUC a poločas eliminace zvýšily.

Pediatrická populace

Populační farmakokinetická studie byla provedena u 74 dětí s hypertenzí ve věku od 1 do 17 let (s 34 pacienty ve věku od 6 do 12 let a 28 pacienty ve věku od 13 do 17 let) užívajících amlodipin mezi 1,25 a 20 mg podávaný buď jednou, nebo dvakrát denně. U dětí od 6 do 12 let a dospívajících ve věku 13-17 let byla typická perorální clearance (CL/F) 22,5 a 27,4 l/h u mužů a 16,4 a 21,3 l/h u žen. Byla pozorována velká variabilita v expozici mezi jednotlivci. Údaje hlášené u dětí do 6 let věku jsou omezené.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie na potkanech a myších ukázaly, že při dávkách přibližně 50krát vyšších než je maximální doporučené dávkování pro člověka stanovené dle mg/kg, dochází ke zpoždění a prodloužení porodu a sníženému přežití mláďat.

Poruchy fertility

U potkanů neměla léčba amlodipinem žádný vliv na jejich fertilitu (u samců 64 dní a u samic 14 dní před pářením) v dávkách 10 mg/kg/den (což je 8násobně* vyšší dávka, než je maximální doporučená dávka pro člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii na potkanech byl samcům podáván amlodipin-besilát po dobu 30 dní v dávce srovnatelné s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg a bylo pozorováno snížení plazmatických hladin folikulostimulačního hormonu a testosteronu a stejně tak i snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertolihových buněk.

Kancerogeneze, mutageneze

U potkanů a myši, kterým byl v průběhu dvou let ve stravě podáván amlodipin v koncentracích pro dosažení hladin denního dávkování 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nebyla prokázána žádná kancerogenita. Nejvyšší dávka (u myši podobná, u potkanů dvakrát* vyšší než je doporučená maximální klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byly blízko maximální tolerované dávce pro myši, ale ne pro potkany. Studie mutagenity neprokázaly žádné účinky spojené s amlodipinem jak na úrovni genů, tak na úrovni chromosomů.

* Na základě tělesné hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

mikrokrytalická celulóza (E460)
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
magnesium-stearát (E572)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý PVC/PVDC/Al blistr nebo bílý PVC/Al blistr

Obsah balení:

28, 30, 84, 90, 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Amlodipin Zentiva k.s. 2,5 mg: 83/161/22-C

Amlodipin Zentiva k.s. 5 mg: 83/162/22-C

Amlodipin Zentiva k.s. 10 mg: 83/163/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 2. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 2. 2023