

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AGEN 5 mg tablety
AGEN 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

AGEN 5 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 6,935 mg amlodipin-besilátu, což odpovídá 5 mg amlodipinu.

AGEN 10 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 13.870 mg amlodipin-besilátu, což odpovídá 10 mg amlodipinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

AGEN 5 mg: bílé až téměř bílé oválné tablety na jedné straně s půlicí rýhou a vyraženými symboly „A“ a „5“ umístěnými nalevo a napravo od půlicí rýhy.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

AGEN 10 mg: bílé až téměř bílé oválné tablety na jedné straně s půlicí rýhou a vyraženými symboly „A“ a „10“ umístěnými nalevo a napravo od půlicí rýhy.

Tabletu 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

U léčby hypertenze i anginy pectoris je obvyklá počáteční dávka 5 mg přípravku AGEN jedenkrát denně, kterou je možno zvýšit až na maximální dávku 10 mg v závislosti na individuální reakci pacienta.

U hypertenzních pacientů se přípravek AGEN užívá v kombinaci s thiazidovými diuretiky, alfa blokátory, beta blokátory, nebo inhibitory ACE. U pacientů s anginou pectoris je přípravek AGEN

užíván v monoterapii, nebo v kombinaci s jinými přípravky k léčbě anginy, a to u pacientů s refrakterní anginou na nitráty a/nebo na adekvátní dávku betablokátorů.

V případě současného podávání s thiazidovými diuretiky, beta-blokátory a inhibitory ACE není nutné dávkování přípravku AGEN jakkoliv upravovat.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Pediatriká populace

Děti a dospívající s hypertenzí od 6 do 17 let věku

Doporučená počáteční dávka antihypertenziv u pediatrických pacientů ve věku od 6 do 17 let je 2,5mg jednou denně. Pokud není během 4 týdnů touto dávkou dosaženo snížení krevního tlaku, je možné dávku zvýšit na 5mg jednou denně. Dávky přesahující 5mg denně nebyly u pediatrických pacientů sledovány (viz bod 5.1 a 5.2).

Děti do 6 let

Data nejsou dostupná.

Způsob podání

Tablety pro perorální 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 levokomorového odtoku (např. u pacientů s pokročilou aortální stenózou).
- hemodynamicky nestabilním srdečním selháním, po akutním infarktu myokardu.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bezpečnost a účinnost amlodipinu v hypertenzní krizi dosud nebyla stanovena.

Srdeční selhání:

Pacienti se srdečním selháním by měli být léčeni s opatrností. V dlouhodobé placebem kontrolované studii na pacientech s vážným srdečním selháním (NYHA skupina III a IV) byla pozorována vyšší incidence plicního edému u skupiny léčené amlodipinem, než u skupiny léčené placebem (viz bod 5.1). Blokátory kalciového kanálu, včetně amlodipinu, by měly být užívány s opatrností u pacientů s kongestivním srdečním selháním, protože mohou zvýšit riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a úmrtnost.

Porucha funkce jater:

Poločas vylučování amlodipinu a hladina AUC je u pacientů s poruchou funkce jater delší. Doporučené dávkování u těchto pacientů nebylo stanoveno. Léčbu amlodipinem je proto třeba zahájit na nižší hranici dávkovacího rozmezí a je třeba opatrnosti, a to jak na počátku léčby, tak při zvyšování dávky. U pacientů s poruchou funkce jater je doporučeno pečlivé sledování a pomalá titrace dávky.

Starší pacienti:

U starších pacientů by se dávkování mělo zvyšovat s opatrností (viz bod 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin:

Amlodipin by měl být u těchto pacientů užíván v normálním dávkování. 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

Při současném užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolovými antimykotiky, makrolidy jako je erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může dojít k významnému zvýšení expozice amlodipinu, což vede ke zvýšenému riziku hypotenze. Klinický význam těchto farmakokinetických variant může být výraznější u starších pacientů. Proto je doporučeno klinické sledování a úprava dávkování.

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.

Užívání amlodipinu s grapefruitem nebo s grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což může vést k zesílení efektu přípravku na snižování krevního tlaku.

Dantrolene (infuze)

U zvířat byla pozorována letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps spolu s hyperkalemií po užívání verapamilu a intravenózně podávaným dantrolenem. V důsledku rizika hyperkalemie je doporučeno se vyvarovat podávání blokátorů kalciových kanálů u pacientů citlivých ke vzniku maligní hypertermie, nebo léčených na maligní hypertermii.

Vliv amlodipinu na jiné léčivé přípravky:

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

Klinické interakční studie s amlodipinem, prokázaly, že neovlivňují farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu.

Takrolimus

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. 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 inhibitorem CYP3A. Při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

Cyklosporin

U zdravých dobrovolníků a další populace nebyly provedeny žádné studie interakcí cyklosporinu a amlodipinu nebo jiných populací, 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, by měla být věnována zvýšená pozornost monitoringu hladin cyklosporinu a v případě potřeby by měla být dávka cyklosporinu snížena.

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu spolu s 80 mg simvastatinu ukázalo na 77% vzestup expozice simvastatinem ve srovnání s užíváním simvastatinu samotného. Limitující dávka simvastatinu u pacientů na amlodipinu je 20 mg denně.

V klinických interakčních studiích amlodipin neovlivňoval farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu ani 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 mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není znám. Při rozhodování, zda pokračovat v kojení / ukončit kojení, 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 pozorovány reversibilní biochemické změny v hlavičce spermatozoidů. Klinická data jsou nedostatečná vzhledem k potenciálnímu vlivu amlodipinu na fertilitu. V jedné studii na potkanech byl pozorován nežádoucí účinek na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8. Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v průběhu léčby jsou somnolence, závrať, bolesti hlavy, palpitace, návaly horka, bolesti břicha, nevolnost, otoky kloubů, edém a únava.

Tabulka s nežádoucími účinky

Během léčby amlodipinem byly pozorovány a hlášeny následující nežádoucí účinky s následujícími 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.

| Třída orgánového systému | Frekvence | Typ nežádoucího účinku |
|--|------------------|---|
| 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, bolesti hlavy (zejména na začátku léčby) |
| | Méně časté | Třes, porucha vnímání chuti, synkopa, hypestézie, parestézie |
| | Velmi vzácné | Hypertonie, periferní neuropatie |
| | Není známo | Extrapyramidová porucha |
| Poruchy oka | Časté | Poruchy vidění (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 | Návaly |
| | Méně časté | Hypotenze |
| | Velmi vzácné | Vaskulitida |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Časté | Dyspnoe |
| | Méně časté | Kašel, rhinitida |
| Gastrointestinální poruchy | Časté | Bolest břicha, nauzea, dyspepsie, narušení funkce střev (včetně průjmu a zácpy) |
| | Méně časté | Zvracení, sucho v ústech |

| | | |
|---|--------------|--|
| | Velmi vzácné | Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní |
| Poruchy jater a žlučových cest | Velmi vzácné | Hepatitida, žloutenka, zvýšené jaterní enzymy* |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Méně časté | Alopecie, purpura, poruchy pigmentace kůže, hyperhidróza, svědění, vyrážka, exantém, kopřivka |
| | Velmi vzácné | Angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita |
| | Není známo | Toxická epidermální nekrolýza |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Časté | Otok kotníků, svalové křeče |
| | Méně časté | Artralgie, myalgie, bolesti zad |
| Poruchy ledvin a močových cest | Méně časté | Porucha močení, nokturie, 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 nebo 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 předávkování vést k mohutné periferní vazodilataci a snad k reflexní tachykardii. Byly hlášeny případy s výraznou a pravděpodobně dokonce dlouhodobější systémovou hypotenzí 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 význačná 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 cirkulujících 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 glukonátu kalcia je užitečné k potlačení účinku blokády kalciového kanálu.

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

Vzhledem k tomu, že amlodipin má výraznou schopnost vázat plazmatické proteiny, dialýza nemá při předávkování větší význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: blokátory kalciového kanálu, selektivní blokátory kalciového kanálu s hlavním vlivem na cévy.

ATC kód: C08CA01.

Amlodipin je inhibitor přenosu 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 antihypertenzivního účinku amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévních stěn. 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. Vzhledem k tomu, že srdeční frekvence zůstává stabilní, toto snížení zatížení vede k tomu, že se srdce méně namáhá a snižuje se spotřeba energie a požadavek 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 s koronárními spazmy (Prinzmetalova nebo variantní angina pectoris) zvyšuje přívod kyslíku do srdečního svalu.

U pacientů s hypertenzí došlo při podávání amlodipinu jedenkrát denně 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 období tolerance tělesné zátěže a zpomaluje nástup anginózní bolesti a čas na 1 mm depresi segmentu ST na EKG a snižuje se dále jak frekvence výskytu záchvatů anginy, tak spotřeba nitroglycerinu.

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 preventivních klinických studiích u pacientů s ischemickou chorobou srdeční byla zhodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (CAMELOT) na 1997 pacientech. Kromě standardního podávání statinů, beta-blokátorů, diuretik a

aspirinu bylo těchto 663 pacientů léčeno 5–10 mg amlodipinu, 673 pacientů bylo léčeno 10–20 mg enalaprilu, a 655 pacientů bylo léčeno placebem po dobu dvou let. Klíčové výsledky účinnosti jsou popsány v tabulce 1. Výsledky ukazují, že léčba amlodipinem je spojena s méně častou hospitalizací pacientů z důvodu anginy a koronární revaskularizace u pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

Tabulka 1. Incidence signifikantních klinických výstupů studie CAMELOT

| Výsledky | Výskyt kardiovaskulárních příhod v (%) | | | Amlodipin vs. Placebo | |
|---|--|------------|------------|-----------------------|-----------|
| | amlodipin | placebo | enalapril | míra rizika (95% IS) | p-hodnota |
| Primární cíl 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 | 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 |
| mrtvice nebo tranzitorní ischemická ataka | 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) | NA | 0,04 |
| nové 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, IS-interval spolehlivosti, TIA-tranzitorní ischemická ataka.

Užití u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie založené na kontrolovaných klinických studiích, v nichž byli pacienti se srdečním selháním NYHA tříd II až IV podrobeni zátěžové zkoušce ukázaly, že amlodipin nevede ke zhoršení klinického stavu posuzovaného pomocí tolerance tělesné zátěže, zhoršení ejekční frakce levé komory a klinických symptomů.

Ze studie kontrolované placebem (PRAISE) vyplývá, že podání amlodipinu při chronickém selhání srdce NYHA tříd III až IV léčených digoxinem, diuretiky a ACE inhibitory nezvyšuje riziko úmrtí ani riziko kombinace morbidity a mortality.

V následující dlouhodobé placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u nemocných 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 nebo diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou nebo kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné skupině nemocných bylo užívání amlodipinu spojeno s vyšším výskytem plicního edému, přestože nebyl zjištěn žádný signifikantní rozdíl ve výskytu zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem.

Užívání jako prevence infarktu myokardu

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie morbidity a mortality (ALLHAT) byla navržena pro srovnání novějších lékových terapií: amlodipinem v dávce 2,5–10 mg/d (blokátor kalciového kanálu) nebo lisinopilem v dávce 10–40 mg/d (ACE inhibitor) jako lékem první volby, s léčbou thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5–25 mg/d u pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí.

Celkem 33 357 hypertenzních pacientů ve věku 55 let nebo starších 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 mozkové mrtvice (> 6 měsíců před zařazením do studie) nebo zjištěné jiné aterosklerotické onemocnění (celkově 51,5 %), diabetes typu 2 (36,1 %), hladina cholesterolu HDL-C < 35 mg/dL (11,6 %), elektrokardiogramem nebo echokardiografem diagnostikována hypertrofie levé komory srdeční (20,9 %), kouření v době studie (21,9%).

Primární cíl byl složený z fatální ICHS 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 ukazateli, 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.

Užívání u pediatrické populace (ve věku od 6 let)

Studie, která zahrnovala 268 dětí ve věku 6-17 let většinou se sekundární hypertenzí, porovnávající dávku 2,5 mg a 5 mg amlodipinu s placebem prokázala, 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 k redukci kardiovaskulárních chorob v dětství a mortality v dospívání 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 vylučování je 35–50 hodin a odpovídá podání jedné denní dávky. Amlodipin je metabolizován játry na neaktivní metabolity. 10 % substance a 60 % metabolitů je vyloučeno močí.

Porucha funkce jater

Jsou dostupná jen velmi omezená klinická data ohledně užívání amlodipinu u pacientů s poruchou funkce jater. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou clearance amlodipinu. Současně je delší poločas vylučování a zvýšena AUC přibližně o 40–60 %.

Starší pacienti

Doba nezbytná pro dosažení maximálních plazmatických koncentrací amlodipinu u starších i mladších pacientů je stejná. U starších pacientů clearance amlodipinu klesá a současně AUC a poločas vylučování se zvyšuje. Podle očekávání se u této věkové skupiny pacientů s městnavým srdečním selháním AUC a poločas vylučování zvýšil.

Pediatrická populace

Populační farmakokinetická studie byla provedena u 74 dětí s hypertenzí ve věku 1–17 let (s 34 pacienty ve věku 6–12 let a 28 pacienty ve věku 13–17 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/hod u mužů a 16,4 a 21,3 l/hod u žen. Byla pozorována velká variabilita v expozici mezi jednotlivci. Údaje vykazované u dětí do 6 let jsou omezené.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Reprodukční toxikologie

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

Poruchy fertility

U krys neměla léčba amlodipinem žádný vliv na jejich plodnost (u samců 64 dní a u samic 14 dní před početím) a to v dávkách 10 mg/kg/denně (což je 8* násobně vyšší dávka, než je maximální doporučená dávka pro člověka 10 mg/m²). V jiné studii na krysách byl samcům podáván amlodipin besilát po dobu 30 dní v dávce srovnatelné s lidským dávkováním na mg/kg. Bylo pozorováno snížení plazmatických hladin testosteronu a folikulo-stimulačního hormonu a stejně tak i snížení hustoty spermií a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Karcinogeneze, mutageneze

U krys a myši, kterým byl v průběhu dvou let ve stravě podáván amlodipin v množství pro dosažení hladin denního dávkování 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/denně, nebyla prokázána žádná karcinogenita. Nejvyšší dávky (pro myši podobná, pro krysy dvakrát* vyšší než je doporučené klinické dávkování na 10 mg/m²) byly blízko maximální tolerované dávky pro myši, ale ne pro krysy.

Studie mutagenity neprokázaly závislost na dávkování jak na úrovni genů tak ani na úrovni chromosomů.

* na základě hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

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

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr (bílý) nebo PVC/Al blistr (bílý), příbalový leták, krabička.

Obsah jednoho balení: 10, 28, 30, 90, 98 a 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, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

AGEN 5 mg: 83/376/01-C

AGEN 10 mg: 83/377/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 11. 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 4. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 8. 2022