

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Amlodipine Medreg 5 mg
Amlodipine Medreg 10 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Amlodipine Medreg 5 mg tablety:

Každá tableta obsahuje amlodipínium-bezylát, čo zodpovedá 5 mg amlodipínu.

Amlodipine Medreg 10 mg tablety:

Každá tableta obsahuje amlodipínium-bezylát, čo zodpovedá 10 mg amlodipínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Amlodipine Medreg 5 mg tablety:

Biele až takmer biele, okrúhle (8,73 mm až 8,93 mm), bikonvexné, neobalené tablety s vyrazeným „E 21“ na jednej strane a s ryhou na druhej strane.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Amlodipine Medreg 10 mg tablety:

Biele až takmer biele, okrúhle (10,5 mm až 10,7 mm), bikonvexné, neobalené tablety s vyrazeným „10“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia
Chronická stabilná angína pectoris
Vazospastická (Prinzmetalova) angína pectoris

Amlodipine Medreg je určený pre dospelých, dospievajúcich a deti od 6 rokov.

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 Amlodipine Medreg použitý v kombinácii s tiazidovým diuretikom, alfablokátorom, betablokátorom alebo inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu. V prípade angíny pectoris sa Amlodipine Medreg 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 Amlodipinu Medreg.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Odporúčané dávkovanie nebolo stanovené u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene; preto sa má zvolenie dávky vykonávať s opatnosťou 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 sa má zvyšovať.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nie sú v súlade so stupňom poruchy funkcie obličiek, preto sa odporúča bežné dávkovanie. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Starší pacienti

Amlodipine Medreg použitý v podobných dávkach u starších aj mladších pacientov je rovnako dobre tolerovaný. U starších pacientov sa odporúčajú bežné režimy dávkovania, ale zvyšovanie dávky sa má vykonávať s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

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, pokiaľ sa cieľová hodnota krvného tlaku nedosiahne po 4 týždňoch. U pediatrických pacientov neboli skúmané dávky vyššie ako 5 mg denne (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 liečivo, deriváty dihydropyridínov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- s ťažkou hypotenziou,
- v šoku (vrátane kardiogénneho šoku),
- s obštrukciou výtoku z ľavej srdcovej komory (napr. s pokročilým stupňom aortálnej stenózy),
- s hemodynamicky nestabilným srdcovým zlyhávaním po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze nebola stanovená.

Pacienti so srdcovým zlyháváním

Pacienti so srdcovým zlyháváním majú byť liečení s opatrnosťou. V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii u pacientov s ťažkým srdcovým zlyháváním (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 zlyháváním, keďže môžu zvyšovať riziko ďalších kardiovaskulárnych príhod a mortality.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Biologický polčas amlodipínu je predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie u pacientov s poruchou funkcie pečene; 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. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a pozorné sledovanie.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Amlodipín sa môže u takýchto pacientov používať v normálnych dávkach. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nie sú v súlade so stupňom poškodenia obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Starší pacienti

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

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 viesť k výraznému zvýšeniu expozície amlodipínu, čo má za následok zvýšené riziko hypotenzie. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike (PK) sa môže prejaviť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

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.

Induktory CYP3A4

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* - ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zväziť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

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

Existuje riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ak je podávaný s amlodipínom, ale farmakokinetický mechanizmus tejto interakcie nie je úplne objasnený. 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.

Inhibitory mTOR (cicavčia cieľová kináza rapamycínu, mammalian Target of Rapamycin)

Inhibitory mTOR, ako sú sirolimus, temsirolimus a everolimus, sú substrátmi CYP3A. Amlodipín je slabý CYP3A inhibítor. Pri súbežnom užívaní mTOR inhibítorov môže amlodipín zvyšovať expozíciu mTOR inhibítorov.

Cyklosporín

S cyklosporínom a amlodipínom sa nevykonali žiadne liekové interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov ani v inej populácii, s výnimkou pacientov po transplantácii obličky, u ktorých sa pozorovali premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 % - 40 %) cyklosporínu. U pacientov po transplantácii 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 viedlo 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).

Užívanie počas gravidity sa odporúča len vtedy, ak nie je žiadna bezpečnejšia alternatíva a ak samotné ochorenie 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 %. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy. Rozhodnutie, či pokračovať v dojčení/prerušiť dojčenie alebo pokračovať v liečbe/prerušiť 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 spermii. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii na potkanoch boli pozorované 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, edém 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.

Trieda organových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
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	Depresia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), insomnia
	Zriedkavé	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	Časté	Somnolencia, závrat, bolesť hlavy (zvlášť na začiatku liečby)
	Menej časté	Tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia
	Veľmi zriedkavé	Zvýšený svalový tonus, periférna neuropatia
	Neznáme	Extrapiramidálna porucha
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia (vrátane diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie
	Menej časté	Arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni)
	Veľmi zriedkavé	Infarkt myokardu
Poruchy ciev	Časté	Začervenanie
	Menej časté	Hypotenzia
	Veľmi zriedkavé	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Dyspnoe
	Menej časté	Kašeľ, rinitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Abdominálna bolesť, nauzea, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)
	Menej časté	Vracanie, sucho v ústach
	Veľmi zriedkavé	Pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingivy
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Hepatitída, ikterus, zvýšenie hepatálneho enzýmu*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Alopécia, purpura, zmeny sfarbenia kože, hyperhydróza, pruritus, vyrážka, exantém, žihľavka
	Veľmi	Angioedém, erythema multiforme, exfoliatívna

	zriedkavé	dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Neznáme	Toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Opuch členkov, svalové kŕče
	Menej časté	Artralgia, myalgia, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Poruchy močenia, noktúria, zvýšená frekvencia močenia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Impotencia, gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém
	Časté	Únava, asténia
	Menej časté	Bolesť na hrudi, bolesť, malátnosť
Investigations	Uncommon	Nárast telesnej hmotnosti, pokles 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 prejavovať oneskoreným nástupom (24–48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasnú resuscitačnú 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 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. Glukonát vápenatý aplikovaný intravenózne môže pomôcť zrušiť blokádu kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. U zdravých dobrovoľníkov sa ukázalo, že požitie aktívneho uhlia do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znížilo rýchlosť absorpcie amlodipínu. Keďže sa amlodipín výrazne 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 kód: C08CA01

Mechanizmus účinku

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do srdcovej svaloviny a hladkých svalov ciev.

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 tak znižuje 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 signifikantnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stojí počas celého 24 hodinového intervalu. Vzhľadom na pozvoľný nástup účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

U pacientov s angínou pectoris podávanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas schopnosti vykonávať fyzickú záťaž, časový interval do vzniku anginózných ťažkostí a čas do objavenia sa 1 mm 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 zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii 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	Výskyt kardiovaskulárnych príhod Počet (%)			Amlodipín verzus Placebo	
	Amlodipín	Placebo	Enalapril	Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota <i>P</i>
<u>Primárny koncový ukazovateľ</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

Tabuľka 1. Incidencia signifikantných klinických výsledkov pre CAMELOT

Výsledky	Výskyt kardiovaskulárnych príhod Počet (%)			Amlodipín verzus Placebo	
	Amlodipín	Placebo	Enalapril	Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota <i>P</i>
Hospitalizácia pre angínu pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41 – 0,82)	0,002
Nefatálny IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37 – 1,46)	0,37
Mozgová mŕtvica alebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19 – 1,32)	0,15
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 zlyhávanie (congestive heart failure); IS, interval spoľahlivosti; IM, infarkt myokardu; TIA, tranzitórny ischemický atak.

Použitie u pacientov so srdcovým zlyhávaním

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie s využitím záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhávaním II. - IV. stupňa podľa NYHA ukázali, že amlodipín 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 zlyhávaním III. - IV. stupňa podľa NYHA užívajúci digoxín, diuretiká a inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) ukázali, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhávaním.

V pokračujúcej dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii s amlodipínom (PRAISE-2) u pacientov so srdcovým zlyhaním III. a IV. stupňa podľa NYHA bez klinických symptómov alebo objektívnych nálezov naznačujúcich alebo prebiehajúcich pre ischemickú chorobu, pri stabilných dávkach ACE inhibitorov, srdcových glykozidov a diuretik, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej skupine bolo podávanie amlodipínu 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 liečby 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 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 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 ukazovateľa) 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 štúdií, 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 signifikantne viac 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

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 %.

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. Výsledky štúdií *in vitro* ukazujú, že cirkulujúci amlodipín je naviazaný na plazmatické bielkoviny približne v 97,5 %.

Biotransformácia

Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % materskej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje do moču.

Eliminácia

Koncový eliminačný plazmatický polčas je asi 35 - 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dennej dávke.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s pečennou insuficienciou 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 na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu AUC a predĺženiu eliminačného polčasu u starších pacientov. Zväčšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním bolo v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická (PK) štúdia sa uskutočnila so 74 hypertenznými deťmi 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 myší 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/m² 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 zreých spermatoblastov a Sertoliho podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myší 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/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

Hydrogenfosforečnan vápenatý, dihydrát
Celulóza, mikrokryštalická (typ 102)
Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
Karboxymetylškrob A, sodná soľ
Stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadný PVC/PVDC/Al blister, škatuľka.

Amlodipine Medreg 5 mg tablety

Veľkosť balenia: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 a 100 tabliet.

Amlodipine Medreg 10 mg tablety

Veľkosť balenia: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medreg s.r.o.

Na Florenci 2139/2

Nové Město

110 00 Praha 1

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Amlodipine Medreg 5 mg: 83/0253/21-S

Amlodipine Medreg 10 mg: 83/0254/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. októbra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026