SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Amlodipine Teva 5 mg
Amlodipine Teva 10 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Amlodipine Teva 5 mg
Každá tableta obsahuje amlodipínium-bezylát, čo zodpovedá 5 mg amlodipínu.
Amlodipine Teva 10 mg
Každá tableta obsahuje amlodipínium-bezylát, čo zodpovedá 10 mg amlodipínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Amlodipine Teva 5 mg
Biela až takmer biela, okrúhla tableta (s priemerom približne 7,5 mm) s vyrazeným nápisom „TV“ na jednej strane a s vyrazeným nápisom „5“ a deliacou ryhou na druhej strane.

Amlodipine Teva 10 mg
Biela až takmer biela okrúhla tableta (s priemerom približne 9,5 mm) s vyrazeným nápisom „TV“ na jednej strane a s vyrazeným nápisom „10“ a deliacou ryhou na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia.
Chronická stabilná angína pektoris.
Vazospastická (Prinzmetalova) angína pektoris.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí
Pri liečbe hypertenzie aj angíny pektoris je zvyčajná začiatočná dávka 5 mg amlodipínu jedenkrát denne, ktorú možno zvýšiť na maximálnu dávku 10 mg denne v závislosti od individuálnej odpovede pacienta.

U hypertenzných pacientov sa Amlodipine Teva používa v kombinácii s tiazidovými diuretikami, alfablokátormi, betablokátormi alebo inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu. V prípade angíny pektoris sa môže Amlodipine Teva používať v monoterapii alebo v kombinácii s inými antianginóznymi liekmi u pacientov s angínou pektoris, ktorá je rezistentná voči nitrátom a/alebo zodpovedajúcim dávkam betablokátorov.

Pri súbežnom podávaní tiazidových diuretík, betablokátorov a inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu nie je potrebná úprava dávky lieku Amlodipine Teva.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti:
Amlodipine Teva používaný v podobných dávkach u starších alebo 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).

Porucha funkcie pečene
Odporúčané dávkovanie nebolo stanovené u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene; preto sa dávka má zvoliť opatrne a má sa začať na dolnej hranici dávkovacieho rozmedzia (pozri časti 4.4 a 5.2). Farmakokinetika amlodipínu nebola študovaná pri ťažkej poruche funkcie pečene. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa má liečba amlodipínom začať najnižšou dávkou a pomalým zvyšovaním.

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

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci s hypertenziou vo veku od 6 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 môže zvýšiť na 5 mg jedenkrát denne, ak sa cieľová hodnota krvného tlaku nedosiahne po 4 týždňoch. U pediatrických pacientov neboli skúmané dávky prevyšujúce 5 mg denne (pozri časti 5.1 a 5.2).

Deti mladšie ako 6 rokov
Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania
Tableta na perorálne podanie.

4.3 Kontraindikácie

Amlodipín je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú:

- precitlivenosť na deriváty dihydropyridínov, amlodipín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- závažnú hypotenziu,
- šok (vrátane kardiogénneho šoku),
- obštrukciu výtokového traktu ľavej komory (napr. aortálna stenóza vysokého stupňa)
- hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhávanie po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze sa nestanovila.

Pacienti so srdcovým zlyhávaním
Pacienti so srdcovým zlyhávaním sa majú liečiť s opatrnosťou. V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii u pacientov so závažným srdcovým zlyhávaním (trieda NYHA III a IV) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine s amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Blokátory kalciového kanála, vrátane amlodipínu, sa majú u pacientov s kongestívnym srdcovým

zlyhávaním podávať s opatrnosťou, keďže môžu zvyšovať riziko ďalších kardiovaskulárnych príhod a úmrtnosti.

Pacienti s poruchou funkcie pečene
Polčas amlodipínu je predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie u pacientov s poruchou funkcie pečene; odporúčania na dávkovanie sa nestanovili. Liečba amlodipínom sa preto má začať na dolnej hranici dávkovacieho rozmedzia a pri začatí liečby ako aj pri zvyšovaní dávky sa má postupovať s opatrnosťou. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a starostlivé sledovanie.

Starší pacienti
Pri zvyšovaní dávkovania starším pacientov sa odporúča opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek
Amlodipín sa môže u takýchto pacientov používať v normálnych dávkach. Zmeny v plazmatickej koncentrácii amlodipínu nekorelujú so stupňom poškodenia obličiek. Amlodipín sa nedá odstrániť dialýzou.

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

Súbežné podávanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazém) môžu viesť k výraznému zvýšeniu expozície amlodipínu, čo má za následok zvýšené riziko hypotenzie. Klinický prejav týchto zmien vo farmakokinetike (FK) môže byť výraznejší u starších pacientov. Preto môže byť potrebné klinické sledovanie a úprava dávky.

Induktory CYP3A4

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má monitorovať krvný tlak a zvážiť úprava dávky počas aj po súbežnej liečbe, najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným).

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo s 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 boli po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozorované letálna fibrilácia komôr a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča vyhnúť sa súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín, u pacientov náchylných na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie.

Účinky amlodipínu na iné lieky
Účinky amlodipínu na zníženie tlaku krvi sa pridávajú k účinkom 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 známy. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, pri podávaní amlodipínu pacientom liečeným takrolimom je potrebné sledovať hladiny takrolimu v krvi a ak je to potrebné, upraviť dávky takrolimu.

Inhibítory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)

Inhibítory mTOR, ako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, sú substráty CYP3A. Amlodipín je slabý inhibítor CYP3A. Pri súbežnom použití inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorov mTOR.

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 v prípade potreby znížiť dávku cyklosporínu.

Simvastatín

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

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.

V štúdiách na zvieratách bola pri vysokých dávkach pozorovaná reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3).

Užívanie počas gravidity sa odporúča len vtedy, ak neexistuje bezpečnejšia alternatíva a ak samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

Dojčenie
Amlodipín sa vylučuje do ľudského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozpätím 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu u dojčiat nie je známy. Rozhodnutie, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo ukončiť/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 spermií. 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 má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov, ktorí užívajú amlodipín a trpia závratmi, bolesťami hlavy, únavou alebo nauzeou, môže byť ich schopnosť reagovať znížená. Opatrnosť sa odporúča najmä na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas liečby sú ospanlivosť, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, návaly tepla, bolesť brucha, nauzea, opuch členkov, edém a únava.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov
Nasledujúce nežiaduce účinky sa pozorovali a hlásili počas liečby amlodipínom s nasledujúcou častosťou výskytu: veľmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/1 000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1000); veľmi zriedkavé (<1/10 000); neznáme (z dostupných údajov).

V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových 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 (najmä na začiatku liečby)
	Menej časté	Tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia
	Veľmi zriedkavé	Hypertónia, periférna neuropatia
	Neznáme	Extrapyramídové poruchy
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia (vrátane diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie
	Menej časté	Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a atriálnej fibrilácie)
	Veľmi zriedkavé	Infarkt myokardu
Poruchy ciev	Časté	Návaly tepla
	Menej časté	Hypotenzia
	Veľmi zriedkavé	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Dyspnoe
	Menej časté	Kašeľ, rinitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Bolesť brucha, nauzea, dyspepsia, zmenená funkcia čriev (vrátane hnačky a zápchy)
	Menej časté	Vracanie, sucho v ústach
	Veľmi zriedkavé	Pankreatitída, gastritída, gingiválna hyperplázia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Hepatitída, žltačka, zvýšenie pečeňových enzýmov*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Alopécia, purpura, zmeny farby kože, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, urtikária
	Veľmi zriedkavé	Angioneurotický edém, multiformný erytém, exfoliatívna 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 hrudníku, bolesť, celkový pocit nepohodlia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Nárast telesnej hmotnosti, pokles telesnej hmotnosti

* väčšinou súvisí s cholestázou

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Skúseností s úmyselným predávkovaním amlodipínom u ľudí sú obmedzené.

Príznaky
Dostupné údaje naznačujú, že závažné predávkovanie môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii a prípadne aj k reflexnej tachykardii. Bola zaznamenaná výrazná a pravdepodobne dlhodobá systémová hypotenzia vrátane šoku končiaca fatálne.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť s oneskoreným nástupom (24–48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasné resuscitačné opatrenia (vrátane objemového preťaženia tekutinami) na udržanie perfúzie a srdcového výdaja môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba
Klinicky významná hypotenzia, ktorá je dôsledkom predávkovania amlodipínom, vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania funkcie srdca a pľúc, zdvihnutie končatín a monitorovanie objemu cirkulujúcich tekutín a výdaja moču.

Na obnovenie cievneho tonusu a krvného tlaku môže byť vhodné použitie lieku s vazokonstrikčným účinkom, ak jeho použitie nie je kontraindikované. Na zvrátenie účinkov blokády vápnikových kanálov môže byť vhodné intravenózne podanie glukonátu vápenatého.

V niektorých prípadoch môže byť užitočná gastrická laváž. U zdravých dobrovoľníkov sa ukázalo, že podanie aktívneho uhlia v priebehu 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znižuje rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Keďže sa amlodipín pevne viaže na bielkoviny, dialýza pravdepodobne nebude účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: blokátory kalciového kanála, selektívne blokátory kalciového kanála s prevažne vaskulárnym účinkom, ATC kód: C08CA01

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

Mechanizmus antihypertenzného účinku amlodipínu je spôsobený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín zmierňuje angínu pektoris, nie je úplne objasnený, ale amlodipín znižuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledujúcimi mechanizmami:

1. Amlodipín dilatuje periférne arterioly, čím znižuje celkovú periférnu rezistenciu („*afterload*“), proti ktorej srdce pracuje. Keďže srdcový tep zostáva stabilný, týmto odľahčením práce srdca sa znižuje spotreba energie v myokarde a jeho nároky na kyslík.

2. Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne zahŕňa aj dilatáciu hlavných vetiev koronárnych tepien a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických oblastiach. Touto dilatáciou sa zvyšuje prísun kyslíka do myokardu u pacientov so spazmom koronárnych tepien (Prinzmetalova alebo variantná angína pektoris).

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 pektoris dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas tolerancie fyzickej záťaže, časový interval do vzniku anginóznych ťažkostí a čas do objavenia sa 1-milimetrovej depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginóznych záchvatov, ako aj potrebu užívania glycerol-trinitrátu.

Amlodipín sa nespája so žiadnymi nežiaducimi metabolickými účinkami alebo zmenami plazmatických lipidov a je vhodný pre pacientov s astmou, diabetom a dnou.

Ochorenie koronárnych artérií (*Coronary Artery Disease*, CAD)
Účinnosť amlodipínu v prevencii klinických udalostí u pacientov s chorobou koronárnych artérií (CAD) bola hodnotená v nezávislej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s 1 997 pacientmi; Porovnanie amlodipínu s enalaprilom zamerané na zníženie výskytu trombózy (*Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis,* CAMELOT). Z týchto pacientov bolo 663 liečených amlodipínom v dávke 5-10 mg, 673 pacientov bolo liečených enalaprilom v dávke 10-20 mg a 655 pacientov bolo liečených placebom, okrem štandardnej liečby statínmi, betablokátormi, diuretikami a kyselinou acetylsalicylovou, počas 2 rokov. Kľúčové výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke 1. Výsledky naznačujú, že liečba amlodipínom bola spojená s menším počtom hospitalizácií kvôli angíne pektoris a revaskularizačných výkonov u pacientov s CAD.

Tabuľka 1. Výskyt významných klinických výsledkov v štúdii CAMELOT

	Miera výskytu kardiovaskulárnych udalostí, počet (%)			amlodipín vs. placebo	
Výsledky	amlodipín	placebo	enalapril	pomer rizika (95 % IS)	hodnota *p*
Primárny koncový ukazovateľ					
Nežiaduce kardiovaskulárne udalosti	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003

Jednotlivé zložky					
Koronárna revaskularizácia	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizácia kvôli angíne 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 príhoda alebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Smrť z kardiovaskulárnych príčin	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizácia kvôli CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resuscitovaná zástava srdca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Neaplikovateľné	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 zlyhávanie srdca; IS- interval spoľahlivosti; IM- infarkt myokardu; TIA- tranzitórny ischemický atak.

Použitie u pacientov so srdcovým zlyhávaním
Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie založené na záťažových testoch u pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA II – IV ukázali, že amlodipín nevedie ku klinickému zhoršeniu hodnotenému podľa tolerancie fyzickej záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) zameraná na sledovanie pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA III-IV, ktorí dostávali digoxín, diuretiká a ACE-inhibítory, ukázala, že amlodipín nevedie ku zvýšenému riziku mortality alebo kombinovanému riziku morbidity a mortality so srdcovým zlyhaním.

V nasledujúcej, dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE 2) s pacientmi, ktorí užívali amlodipín so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA III a IV bez klinických príznakov alebo objektívnych nálezov, ktoré by naznačovali skryté ischemické ochorenie, a mali stabilné dávky ACE inhibítorov, digitalisu a diuretík, nemal amlodipín žiadny účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej populácii sa amlodipín spájal so zvýšením výskytom pľúcneho edému.

Liečba zameraná na prevenciu infarktu myokardu (ALLHAT)
Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia morbidity a mortality nazývaná Klinické štúdia zameraná 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 chlórtalidónom 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 rokov. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor koronárnej choroby srdca (*Coronary Heart Disease,* CHD), vrátane prekonaného infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody (> 6 mesiacov pred zaradením do štúdie) alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkom 51,5 %), diabetes typu 2 (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiografiou (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny koncový ukazovateľ sa skladal z fatálne končiacej CHD alebo nefatálneho infarktu myokardu. Medzi liečbou založenou na amlodipíne a liečbou založenou na chlórtalidóne nebol v primárnom koncovom ukazovateli významný rozdiel: RR 0,98; 95% IS (0,90-1,07) p=0,65. Medzi sekundárnymi koncovými ukazovateľmi bol výskyt zlyhania srdca (zložka zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho koncového ukazovateľa) významne vyšší v skupine liečenej amlodipínom v porovnaní so skupinou liečenou chlórtalidónom (10,2 % vs. 7,7 %; RR 1,38; 95 % IS [1,25-1,52] p<0,001). Medzi liečbou založenou na amlodipíne a liečbou založenou na chlórtalidóne však nebol významný rozdiel v celkovej úmrtnosti (RR 0,96; 95% IS [0,89-1,02] p=0,20).

Použitie u detí (vo veku 6 rokov a starších)
V štúdii, ktorej sa zúčastnilo 268 detí vo veku od 6 do 17 rokov s prevažne sekundárnou hypertenziou, porovnanie 2,5 mg dávky a 5 mg dávky amlodipínu s placebom preukázalo, že obidve dávky v porovnaní s placebom významne znižujú systolický tlak krvi. Rozdiel medzi obidvoma dávkami nebol štatisticky významný.

Dlhodobé účinky amlodipínu na rast, pubertu a celkový vývin sa neskúmali. Dlhodobá účinnosť liečby amlodipínom v detstve na zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality v dospelosti sa taktiež nestanovila.

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. Absolútna biologická dostupnosť sa odhaduje na 64 - 80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg. *In vitro* štúdie ukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu sa viaže na plazmatické bielkoviny

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

Biotransformácia, vylučovanie
Koncový plazmatický eliminačný polčas je približne 35-50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu jedenkrát denne. Amlodipín sa v pečeni rozsiahlo metabolizuje na neúčinné metabolity, pričom 10 % pôvodnej zlúčeniny a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Porucha funkcie pečene
O podávaní amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene sú dostupné veľmi obmedzené klinické údaje. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zvýšenie AUC o približne 40-60 %.

Starší pacienti
Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších aj mladších osôb. Klírens amlodipínu má tendenciu byť znížený, čo vedie k zvýšeniu AUC a eliminačného polčasu u starších pacientov. Zvýšenie AUC a eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním bolo očakávané pre skúmanú vekovú skupinu pacientov.

Pediatrická populácia
Populačná farmakokinetická (FK) štúdia sa uskutočnila u 74 detí s hypertenziou vo veku od 12 mesiacov do 17 rokov (s 34 pacientmi vo veku od 6 do 12 rokov a 28 pacientmi vo veku od 13 do 17 rokov), ktorí dostávali amlodipín v dávke 1,25 mg až 20 mg jedenkrát alebo dvakrát denne. U detí vo veku 6 až 12 rokov bol typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 l/h u chlapcov a 16,4 l/h u dievčat a u mladistvých vo veku 13 až 17 rokov bol typický perorálny klírens (CL/F) 27,4 l/h u chlapcov a 21,3 l/h u dievčat. Medzi jednotlivcami sa pozoroval veľký rozdiel v expozícii. Údaje hlásené u detí mladších ako 6 rokov sú obmedzené.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná toxicita
Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach 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.

Zníženie fertility
U potkanov liečených amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8 násobok* maximálnej odporúčanej dávky 10 mg u ľudí na základe mg/m^2) nebol zaznamenaný žiadny účinok na fertilitu. V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené

amlodipínium-bezylátom počas 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, sa zistilo zníženie plazmatických hladín folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zrelých spermatíd a Sertoliho buniek.

Karcinogénne a mutagénne účinky
U potkanov a myší, ktorým bol podávaný amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných na dosiahnutie denných dávok 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa neprejavili žiadne príznaky karcinogenity. Najvyššia dávka (u myší podobná a u potkanov rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m^2) bola blízka 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
mikrokryštalická celulóza
karboxymetylškrob A, sodná soľ
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/PVDC/ALU), veľkosti balenia: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120 tabliet a 50x1 tabliet v perforovaných jednodávkových blistroch (nemocničné balenie). HDPE fľaša s detským bezpečnostným uzáverom z PP obsahujúca 100, 120, 200 alebo 250 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

Teva B.V.,
Swensweg 5,

2031 GA Haarlem,
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Amlodipine Teva 5 mg: 83/0449/25-S
Amlodipine Teva 10 mg: 83/0450/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. decembra 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026