

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tenox 5 mg
Tenox 10 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tenox 5 mg

Každá tableta obsahuje 6,42 mg amlodipínium-maleátu, čo zodpovedá 5 mg amlodipínu.

Tenox 10 mg

Každá tableta obsahuje 12,84 mg amlodipínium-maleátu, čo zodpovedá 10 mg amlodipínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Tenox 5 mg: biele okrúhle mierne bikonvexné tablety so skosenými okrajmi, s deliacou ryhou na jednej strane, s priemerom 8 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Tenox 10 mg: biele okrúhle mierne bikonvexné tablety so skosenými okrajmi, s deliacou ryhou na jednej strane, s priemerom 10 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia
Chronická stabilná angína pectoris
Vazospastická (Prinzmetalova) angína pectoris

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Zvyčajná úvodná dávka na liečbu hypertenzie aj angíny pectoris je 5 mg raz denne, ktorú je možné zvýšiť na maximálnu dávku 10 mg denne v závislosti od individuálnej odpovede pacienta.

U hypertenzných pacientov bol amlodipín použitý v kombinácii s tiazidovým diuretikom, alfablokátorom, betablokátorom alebo inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu. V prípade angíny pectoris sa amlodipín 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 súbežnom podávaní s tiazidovými diuretikami, betablokátormi, ako aj inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu sa nevyžaduje úprava dávky amlodipínu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Amlodipín použitý v podobných dávkach u starších aj mladších pacientov je rovnako dobre tolerovaný. U starších pacientov sa odporúča bežné dávkovanie, zvýšenie dávky sa však má vykonávať s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha 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.

Porucha funkcie obličiek

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

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci s hypertenziou vo veku od 6 rokov do 17 rokov

Odporúčaná antihypertenzná perorálna dávka u detí a dospievajúcich vo veku 6 – 17 rokov je 2,5 mg jedenkrát denne ako začiatková dávka, ktorá sa zvýši na 5 mg jedenkrát denne, ak sa cieľová hodnota tlaku krvi nedosiahne po 4 týždňoch. Dávky vyššie ako 5 mg denne neboli u pediatrických pacientov študované (pozri časti 5.1 a 5.2).

Dávku 2,5 mg je možné získať z tablety Tenox 5 mg, ktorá je vyrobená tak, že sa dá rozdeliť na dve rovnaké dávky.

Deti mladšie ako 6 rokov

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tableta na perorálne podanie.

4.3 Kontraindikácie

Amlodipín je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na deriváty dihydropyridínov, amlodipín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- so závažnou hypotenziou
- v šoku (vrátane kardiogénneho šoku)
- s obštrukciou výtokovej časti ľavej 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 neboli nestanovené.

Pacienti so srdcovým zlyhávaním

Pacienti so srdcovým zlyhávaním sa majú liečiť s opatnosťou. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii u pacientov so závažným srdcovým zlyhávaním (NYHA III. a IV. stupňa) 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 opatnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Podávanie amlodipínu sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu a pri začatí liečby ako aj pri zvyšovaní dávky treba postupovať s opatrnosťou. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a starostlivé monitorovanie.

Použitie u starších pacientov

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

Použitie u pacientov so zlyhávaním obličiek

Amlodipín sa u týchto pacientov môže používať v bežných dávkach. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie 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

CYP3A4 inhibítory

Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť signifikantné zvýšenie expozície amlodipínu, ktoré vedie k zvýšenému riziku hypotenzie. Klinický význam týchto zmien sa môže vo farmakokinetike prejavovať u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

CYP3A4 indukory

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. rifampicín, *Hypericum perforatum* - ľubovník bodkovaný), monitorovať krvný tlak a zväziť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti amlodipínu s následným zosilnením jeho účinkov na zníženie tlaku krvi.

Dantrolén (infúzia)

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

Účinky amlodipínu na zníženie krvného tlaku sa sčítavajú s účinkami iných antihypertenzív znižujúcich krvný tlak.

Takrolimus

Hrozí riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ak je podávaný s amlodipínom. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, pri podávaní amlodipínu u pacientov liečených takrolimom je potrebné sledovať hladiny takrolimu v krvi a ak je to potrebné, upraviť dávky takrolimu.

mTOR inhibítory (Mechanistic Target of Rapamycin)

mTOR inhibítory ako sú sirolimus, temsirolimus a everolimus predstavujú CYP3A substráty. Amlodipín je slabý CYP3A inhibítor. Pri súbežnom užívaní s mTOR inhibítormi môže amlodipín zvýšiť expozíciu mTOR inhibítorov.

Cyklosporín

S cyklosporínom a amlodipínom sa nevykonali žiadne liekové interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov ani v inej populácii s výnimkou pacientov s transplantáciou obličky, kedy sa pozorovali premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 % – 40 %) cyklosporínu. U pacientov s transplantáciou obličky, ktorí užívajú amlodipín, sa má zväziť sledovanie hladín cyklosporínu a ak je to nevyhnutné, majú sa vykonať zníženia dávky cyklosporínu.

Simvastatín

Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vedie k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín je dávka simvastatínu obmedzená na 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.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Použitie počas gravidity sa odporúča iba vtedy, ak niet bezpečnejšej alternatívy a ak ochorenie samotné predstavuje zvýšené riziko pre matku a plod.

Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu u detí 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 spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii na potkanoch boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tenox môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nutkaním na vracanie, ich schopnosť reagovať môže byť narušená. Opatrnosť sa odporúča zvlášť na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby sú somnolencia, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, začervenanie, bolesť brucha, nauzea, opuch členkov, opuch a únava.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované a hlásené počas liečby 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 ($< 1/10\ 000$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi zriedkavé	leukopénia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	veľmi zriedkavé	alergické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi zriedkavé	hyperglykémia
Psychické poruchy	menej časté	insomnia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia
	zriedkavé	zmätenosť
Poruchy nervového systému	časté	somnolencia, závraty, bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby)
	menej časté	tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia
	veľmi zriedkavé	zvýšený svalový tonus, 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, 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 hepatálnych enzýmov*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	alopécia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, žihľavka
	veľmi zriedkavé	angioedém, 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, bolesti chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	ťažkosti pri močení, nočné

		močenie, zvýšená frekvencia močenia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	impotencia, gynecomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	edém
	časté	únava, asténia
	menej časté	bolesť na hrudi, bolesť, malátnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	menej časté	zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti

* najčastejšie charakteru cholestázy

Boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramídového syndrómu.

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 len obmedzené.

Príznaky

Dostupné informácie naznačujú, že veľké predávkovanie mohlo viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne predĺžená systémová hypotenzia vrátane šoku s následnou smrťou.

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

Liečba

Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním amlodipínom vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú starostlivosť vrátane častého monitorovania funkcie srdca a pľúc, zvýšenú polohu končatín, sledovanie objemu tekutín v obehu a diurézu.

Vazokonstrikčné látky môžu pomôcť obnoviť cievny tonus a krvný tlak, ak ich použitie nie je kontraindikované. Glukonát vápenatý aplikovaný intravenózne môže pomôcť zrušiť blokádu kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že požitie aktívneho uhlia zdravými dobrovoľníkmi do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znížilo rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Keďže sa amlodipín extenzívne viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín vyvoláva úľavu od príznakov angíny pectoris nie je úplne známy, ale amlodipín redukuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledovnými účinkami:

1. Amlodipín dilatuje periférne arterioly a znižuje teda celkovú periférnu rezistenciu (afterload), proti ktorej pracuje srdce. Keďže frekvencia srdca zostáva stabilná, táto menšia záťaž srdca znižuje spotrebu energie v myokarde a potrebu kyslíka.
2. Mechanizmu účinku amlodipínu pravdepodobne tiež zahŕňa dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje dodávku kyslíka myokardu u pacientov so spazmou koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angína pectoris).

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky signifikantnému zníženiu krvného tlaku v ľahu aj v stoji počas celého 24 hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

U pacientov s angínou pectoris dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas schopnosti vykonávať fyzickú záťaž, časový interval do vzniku anginóznych ťažkostí a čas do objavenia 1-milimetrovej depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginóznych 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.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Použitie u pacientov s koronárnou chorobou srdca (Coronary artery Disease, CAD)

Účinnosť amlodipínu v predchádzaní klinickým príhodám u pacientov s koronárnou chorobou srdca (CAD) sa hodnotila v nezávislej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej 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 mg – 10 mg, 673 pacientov bolo liečených enalaprilom v dávkach 10 mg – 20 mg a 655 pacientov bolo liečených placebom, popri štandardnej liečbe statínmi, betablokátormi, diuretikami a kyselinou acetylsalicylvou. Najdôležitejšie výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke 1. Výsledky naznačujú, že pri liečbe amlodipínom bolo u pacientov s CAD zaznamenaných menej hospitalizácií a revaskularizačných výkonov.

Tabuľka 1. Incidencia signifikantných klinických výsledkov pre CAMELOT

Výsledky	<u>Výskyt kardiovaskulárnych príhod</u>			<u>amlodipín verus placebo</u>	
	<u>Počet (%)</u>			<u>Pomer rizika (95 % IS)</u>	<u>Hodnota P</u>
<u>Primárny 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
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 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 pre 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)	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 skúšania s využitím záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhávaním II. – IV. stupňa podľa NYHA preukázali, 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, diuretikum a inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) ukázali, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhávaním.

V pokračujúcej placebom kontrolovanej „follow-up“ štúdií (PRAISE 2) pri dlhodobom sledovaní pacientov so srdcovým zlyhávaním III. a IV. stupňa podľa NYHA bez klinických príznakov alebo objektívneho nálezu svedčiaceho pre ischemickú chorobu, pri stabilných dávkach inhibítorov ACE, náprstníkových glykozidov a diuretik, nemal amlodipín účinok na celkovú alebo 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 terapie novšími liekmi: amlodipínom 2,5 mg – 10 mg/deň (blokátor kalciového kanála) alebo lizinoprilom 10 mg – 40 mg/deň (ACE inhibítor) ako liekov prvej voľby s liečbou tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5 mg – 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 prekonalého 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 cieľový ukazovateľ bol kombináciou fatálne končiacej CHD alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom ukazovateli nebol významný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom: RR 0,98 95 % IS [0,90 – 1,07] p = 0,65. Spomedzi sekundárnych ukazovateľov bol výskyt srdcového zlyhávanía (zložka zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho ukazovateľa) významne vyšší v skupine s amlodipínom v porovnaní so skupinou s chlortalidónom (10,2 % versus 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 významný rozdiel. RR 0,96 95 % IS [0,89 – 1,02] p = 0,20.

Pediatrická populácia (deti vo veku 6 rokov a staršie)

V štúdií, ktorej sa zúčastnilo 268 detí vo veku 6 – 17 rokov s prevažne sekundárnou hypertenziou, porovnanie 2,5 mg a 5 mg dávky amlodipínu s placebom preukázalo, že obe dávky znížili systolický tlak krvi oveľa významnejšie ako placebo. Rozdiel medzi oboma dávkami nebol štatisticky významný. Dlhodobé účinky amlodipínu na rast, pohlavné dospievanie a celkový vývin sa neštudovali. Dlhodobá účinnosť amlodipínu na liečbu v detstve za účelom zníženia kardiovaskulárnej morbidity a mortality v dospelosti nebola stanovená.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia, distribúcia, väzba na bielkoviny

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6 – 12 hodín po užití dávky. Odhaduje sa, že absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64 – 80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg. Výsledky štúdií *in vitro* ukázali, že sa cirkulujúci amlodipín viaže na plazmatické bielkoviny asi v 97,5 %.

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy.

Biotransformácia/eliminácia

Plazmatický eliminačný polčas je asi 35 – 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dávke. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % pôvodnej zlúčeniny a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s pečeňovou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zväčšenie plochy pod krivkou (area under curve, AUC) približne o 40 – 60 %.

Staršie osoby

Čas na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladších ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má u starších pacientov tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu polčasu eliminácie. Zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie polčasu eliminácie u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním bolo v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická štúdia bola vykonaná u 74 hypertenzných detí vo veku od 1 do 17 rokov (34 pacientov bolo vo veku 6 až 12 rokov a 28 pacientov vo veku 13 až 17 rokov), ktoré užívali amlodipín v dávkach medzi 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 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.

Poruchy 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 štúdií 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 myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na géovej alebo chromozomálnej úrovni.

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
kukuričný škrob predželatinovaný
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Alu/PVC fólia, Alu fólia): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 90, 98, 100, 100 x 1, 200 a 250 tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarjaska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Tenox 5 mg: 83/0267/04-S

Tenox 10 mg: 83/0268/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. novembra 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. októbra 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

November 2022

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