

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amlozek 5
Amlozek 10
tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

Amlozek 5 Amlodipini besilas 6,94 mg (odpovídá: Amlodipinum 5 mg)

Amlozek 10 Amlodipini besilas 13,87 mg (odpovídá: Amlodipinum 10 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Amlozek 5 Bílé, ploché, hladké, kulaté tablety o průměru 7 mm, na jedné straně s půlicí rýhou, na druhé vyznačeno 5.

Amlozek 10 Bílé, ploché, hladké, kulaté tablety o průměru 7 mm, na jedné straně s půlicí rýhou, na druhé vyznačeno 10.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Amlodipin je indikován k léčbě hypertenze různé etiologie. Amlodipin může být užit v rámci monoterapie i v kombinaci s jinými antihypertenzivy.

Stabilní angina pectoris

Amlodipin je indikován k léčbě stabilní anginy pectoris. Amlodipin může být užit v rámci monoterapie i v kombinaci s jinými antianginózními léčivy.

Prinzmetalova (variantní) angina pectoris

Amlodipin je indikován k léčbě Prinzmetalovy (variantní) anginy pectoris, a to i na základě klinického stavu, kdy vazospasmus či vazokonstrikce nebyly prokázány. Amlodipin může být užit v rámci monoterapie i v kombinaci s jinými antianginózními léčivy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Obvyklé dávkování

Amlodipin se obvykle dává jednou denně v dávce 5 mg, maximální dávka je 10 mg jednou denně. V případě starších pacientů, pacientů s nižší tělesnou hmotností či pacientů s poškozenou jaterní funkcí by léčba měla začínat dávkou 2,5 mg/24 hod. Dávkování není nutné upravovat v případě poškozených ledvinných funkcí.

4.3 Kontraindikace

Amlodipin je kontraindikován u pacientů s následujícími onemocněními:

- precitlivělost na dihydropyridinové deriváty, amlodipin a na jakoukoliv pomocnou látku
- závažná hypotenze
- šok (včetně kardiogenního šoku)
- obstrukcí výtokové cesty levé srdeční komory (např. aortální stenóza vysokého stupně)
- hemodynamicky nestabilním srdečním selháním po akutním infaktu myokardu

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Pacienti se srdečním selháním

Pacienti se srdečním selháním by měli být léčeni s opatrností. V dlouhodobé studii u nemocných se závažným srdečním selháním (NYHA III a IV) byl ve skupině pacientů léčených amlodipinem hlášen vyšší výskyt plicního edému ve srovnání se skupinou užívající placebo, tato skutečnost však

nebyla spojena se zhoršením srdečního selhání (viz bod 5.1).

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

Terminální poločas amlodipinu je u nemocných se zhoršenou funkcí jater prodloužen; doporučené dávkování nebylo dosud stanoveno. Proto je u těchto pacientů třeba amlodipin podávat s opatrností.

Použití u starších pacientů

Je nutno zachovat opatrnost při zvyšování dávky u starších pacientů (viz. bod 5.2).

Použití u dětí

Amlodipin není vhodný pro děti.

Použití u pacientů se selháním ledvin

Amlodipin může být u těchto pacientů používán v normálních dávkách. Změny koncentrací amlodipinu v plazmě nekoreluje se stupněm postižení ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Amlodipin lze zcela bezpečně podávat současně s thiazidovými diuretiky, alfa-blokátory, beta-blokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, dlouhodobě působícími nitráty, sublingválním nitroglycerinem, nesteroidními antiflogistiky, antibiotiky a perorálními antidiabetiky.

Data ze studií in vitro, prováděných s lidskou plazmou, neprokázala žádný účinek amlodipinu na vazbu testovaných léčiv (digoxinu, fenytoinu, warfarinu nebo indometacinu) na bílkoviny plazmy.

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

Inhibitory CYP3A4: studie u mladších pacientů současně užívajících erytromycin a u starších pacientů současně užívajících diltiazem ukázala, že plazmatická koncentrace amlodipinu stoupla o přibližně 22% respektive 50%. Nicméně klinická významnost je nejistá. Není vyloučeno, že silné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) zvyšují plazmatickou koncentraci amlodipinu ve větším rozsahu než diltiazem. Proto je nutná při kombinaci amlodipinu s CYP3A4 inhibitory opatrnost. Nebyly ovšem hlášeny žádné nežádoucí účinky odpovídající těmto interakcím.

Induktory CYP3A4: účinek CYP3A4 induktorů na amlodipin není znám. Současné užívání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka) může vést ke snížené plazmatické koncentraci amlodipinu. Proto při kombinaci amlodipinu s CYP3A4 induktory je nutná opatrnost.

V klinických interaktivních studiích nebyl prokázán účinek grapefruitové šťávy, cimetidinu, hliníku/hořčíku (antacida) a sildenafilu na farmakokinetiku amlodipinu.

Účinek amlodipinu na jiné léky

Amlodipin může zesílit účinek jiných antihypertenziv.

V klinických interakčních studiích amlodipin neovlivnil farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, etanolu (alkohol), warfarinu a cyklosporinu.

Amlodipin neměl vliv na laboratorní parametry.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost amlodipinu v době těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích reprodukce u zvířat amlodipin neprokázal žádné toxické účinky, s výjimkou opoždění a prodloužení porodu u potkanů po podání 50x vyšší dávky než je maximální doporučená dávka u

člověka.

Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Kojení

Není známo, zda amlodipin přechází do mateřského mléka. Rozhodnutí zda pokračovat či přerušit kojení, a zda pokračovat či přerušit užívání amlodipinu by mělo být ovlivněno zvážením přínosu kojení pro dítě a léčby amlodipinem pro matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Amlodipin může mírně nebo středně závažně ovlivnit schopnost řízení a obsluhu strojů. U pacientů trpících závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností může být snížena schopnost reagovat.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby amlodipinem s následující četností:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

| Klasifikace orgánů a systémů | Frekvence | Nežádoucí účinky |
|-------------------------------------|--------------|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Velmi vzácné | Leukocytopenie, trombocytopenie |
| Poruchy imunitního systému | Velmi vzácné | Alergické reakce |
| Poruchy metabolismu a výživy | Velmi vzácné | Hyperglykemie |
| Psychiatrické poruchy | Méně časté | Nespavost, změny nálady (včetně úzkosti), deprese |
| | Vzácné | Zmatenost |
| Poruchy nervového systému | Časté | Somnolence, závratě, bolesti hlavy (zvláště na počátku léčby) |
| | Méně časté | Třes, poruchy chuti, mdloby, hypestezie, parestézie |
| | Velmi vzácné | Hypertonie, Periferní neuropatie |
| Poruchy oka | Méně časté | Poruchy zraku (včetně dvojitého vidění) |
| Poruchy ucha a labyrintu | Méně časté | Tinnitus |
| Srdeční poruchy | Méně časté | Palpitace |
| | Velmi vzácné | Infarkt myokardu, arytmie (včetně bradykardie, komorová tachykardie a fibrilace předsíní) |
| Cévní poruchy | Časté | Zčervenání obličeje |
| | Méně časté | Hypotenze |
| | Velmi vzácné | Vaskulitida |

| | | |
|---|--------------|---|
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Méně časté | Dušnost, rýma, |
| | Velmi vzácné | Kašel |
| Gastrointestinální poruchy | Časté | Bolesti břicha, nauzea |
| | Méně časté | Zvracení, dyspepsie, změny střevní motility (včetně průjmu a zácpy), sucho v ústech |
| | Velmi vzácné | Pankreatitida, gastritida, gingivální hyperplazie |
| Poruchy jater a žlučových cest | Velmi vzácné | Hepatitida, žloutenka, zvýšení hladin jaterních enzymů* |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Méně časté | Alopecie, purpura, změny zbarvení pokožky, zvýšené pocení, svědění, vyrážka, exantém |
| | Velmi vzácné | Angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém |
| | Velmi vzácné | Přecitlivělost na světlo |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Časté | Otoky kotníků, |
| | Méně časté | Bolesti kloubů, bolesti svalstva, svalové křeče, bolesti zad |
| Poruchy ledvin a močových cest | Méně časté | Poruchy močení, noční močení, polakisurie |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | Méně časté | Impotence, gynekomastie |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Často | Otok, únava |
| | Méně časté | Bolesti na hrudi, astenie, bolestivost, celková slabost |
| Vyšetření | Méně časté | Zvýšení tělesné váhy, snížení tělesné váhy |

*ve většině případů odpovídající cholestáze

4.9 Předávkování

Zkušenost s úmyslným předávkováním u člověka je omezená.

Symptomy

Dostupná data ukazují, že předávkování může způsobit rozsáhlou periferní vasodilataci a možnou reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně prolongovaná systémová hypotenze vedoucí k šoku a úmrtí.

Léčba

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinu vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí, včetně monitorování srdeční a respirační funkce, elevace dolních končetin a zvýšené pozornosti cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči.

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud ovšem jejich aplikace není kontraindikována. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů je užitečné podat intravenózně monohydrát kalcium-glukonátu.

V některých případech je užitečné provést výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům během 2 hodin po požití amlodipinu 10 mg snižuje absorpci amlodipinu.

Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny v plazmě, dialýza nemá při předávkování větší význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vasodilatancia.

ATC skupina: C08CA01- blokátory kalciových kanálů.

Amlodipin je inhibítozem transportu kalciových iontů (blokátorem pomalých kalciových kanálů), inhibuje tedy transmembránový transport kalciových iontů do buněk hladkého svalstva cévních stěn a do srdečních buněk.

Mechanismus antihypertenziního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela poznán, avšak je známo, že amlodipin omezuje rozsah ischemického poškození myokardu dvěma mechanismy:

1. Amlodipin dilatuje periferní arterioly a tak redukuje celkovou periferní rezistenci ("afterload"), proti níž musí srdce přečerpávat krev. Vzhledem k tomu, že srdeční frekvence přitom zůstává stabilní, snížení dotížení vede k odlehčení práce srdce a snížení spotřeby energie a kyslíkových nároků v myokardu.

2. Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol, a to jak v normálních, tak i v ischemií postižených oblastech. Důsledkem této dilatace je zlepšená dodávka kyslíku k myokardu u pacientů s koronárními spasmii (Prinzmetalovou čili variantní anginou pectoris) a s vazokonstrikcí koronárních tepen v důsledku kouření.

U nemocných s hypertenzí amlodipin při dávkování jedenkrát denně klinicky významně snižuje krevní tlak. Vzhledem k pomalému nástupu účinku však podání amlodipinu nevede k akutní hypotenzi.

U nemocných s anginou pectoris zvyšuje jedna denní dávka amlodipinu celkovou dobu tolerance fyzické zátěže, oddaluje nástup anginózních bolestí a 1 mm depresí úseku ST na EKG, a snižuje jak frekvenci anginózních atak, tak spotřebu nitroglycerinu.

Studie in vitro prokázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu je navázáno na plazmatické bílkoviny.

Při podání amlodipinu nebyly zjištěny žádné nežádoucí metabolické účinky na lipidy, ani změny jejich plazmatických koncentrací; aplikace amlodipinu je vhodná i u pacientů s astmatem, diabetem či dnou.

Použití u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS)

Účinky amlodipinu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, progresi koronární aterosklerózy a aterosklerotické změny karotických tepen byly studovány ve studii "Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT – studie sponzorovaná spol. Pfizer)". V této multicentrické, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii bylo po dobu 3 let sledováno 825 pacientů s angiograficky potvrzenou aterosklerózou koronárních tepen. Do studie byli zahrnuti pacienti s předchozím infarktem myokardu (45 %), perkutánní transluminální koronární angioplastikou (PTCA) v úvodu do studie (42 %) nebo anamnézou anginy pectoris (69 %). Závažnost ischemické choroby srdeční sahala od postižení jedné z tepen (45 % pacientů) až k

postižení více jak 3 tepen (21 %). Nemocní s nekontrolovanou hypertenzí (DTK > 95 mm Hg) byli vyloučeni ze studie. Významné kardiovaskulární příhody byly posuzovány komisí odborníků zaslepeně. Ačkoli nebyly pozorovány žádné účinky na rychlost postupu změn na koronárních arteriích, amlodipin zastavil progresi ztlušťování karotické intimy-medie. Ve skupině léčené amlodipinem bylo pozorováno signifikantní snížení (-31 %) kombinovaného endpointu skládajícího se z hodnocení úmrtí na kardiovaskulární příhody, infarktu myokardu, cévních mozkových příhod, PTCA, počtu koronárních by-passů (CABG), hospitalizace pro nestabilní anginu či zhoršení městnavé slabosti srdeční. Ve skupině léčené amlodipinem bylo také pozorováno signifikantní snížení (-42 %) počtu revaskularizačních výkonů (PTCA nebo CABG) a méně hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris (-33 %) než ve skupině léčené placebem.

Použití u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie, při nichž pacienti se srdečním selháním třídy II-IV podle NYHA podstoupili zátěžový test ukázaly, že amlodipin nevede ke zhoršení klinického stavu hodnoceného pomocí tolerance fyzické zátěže, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Z placebem kontrolované studie (PRAISE) vyplynulo, že u pacientů s chronickým srdečním selháním stupně III-IV dle NYHA léčených digoxinem, diuretiky a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) po podání amlodipinu nedošlo ke vzestupu rizika mortality nebo rizika kombinované mortality a morbidity u pacientů se srdečním selháním.

V následující, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u nemocných se srdečním selháním NYHA 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorální aplikaci v terapeutických dávkách je amlodipin dobře resorbován, s dosažením maximální plazmatické koncentrace za 6-12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 64-80 procent. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Konzumace potravy absorpci amlodipinu neovlivňuje.

Biotransformace/Eliminace

Terminální plazmatický eliminační poločas činí 35-50 hodin a je při jedné denní dávce konzistentní. Ustálených plazmatických hladin se dosahuje po 7-8 dnech nepřetržitého podávání. Amlodipin je ve značné míře metabolizován na inaktivní metabolity v játrech. Močí se vylučuje z 10 procent v podobě nezměněné substance a z 60 procent ve formě metabolitů.

Amlodipin není dialyzovatelný.

Starší pacienti

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších osob stejná. Clearance amlodipinu je mírně snížena u starších lidí, proto může být zvýšena plocha pod křivkou (AUC) a terminální poločas. U této věkové skupiny bylo dle očekávání prokázáno zvýšení AUC a terminálního poločasu u pacientů s městnavým srdečním selháním (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V klinickém testování na potkanech a myších nebyl podán žádný důkaz o karcinogenitě amlodipinu.

Stejně tak studie mutagenity neodhalily žádné, na dávce závislé, účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

Dávka až 10 mg/kg/den (8x vyšší než je maximální doporučená lidská dávka) neměla žádný účinek na fertilitu samic potkanů. Podobně nebyly prokázány ani teratogenní nebo jiné pro embryo toxické účinky u potkanů a králíků při dávce 8-23 krát vyšší než je doporučená humánní dávka. Došlo ale ke snížení počtu mláďat potkanů asi o 50 % a pětinasobnému zvýšení počtu intrauterinního úmrtí u potkanů při dávce 10 mg/kg podávané 14 dní před početím a během březosti. Amlodipin prodlužoval dobu březosti a délku porodu u samic potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Bezbarvý, průhledný PVC/Alu blistr, krabička.

Velikost balení: 20 tablet

30 tablet

90 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Adamed Sp. z o. o., Czosnów / k Warszawy, Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

Amlozek 5 : 83/138/03-C

Amlozek 10 : 83/139/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2. 4. 2003 / 1.10.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

24.11.2010