

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Agen 5 mg tabletes

Agen 10 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 6,935 mg vai 13,870 mg amlodipīna bezilāta, kas atbilst 5 mg vai 10 mg amlodipīna (*Amlodipinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

5 mg tabletes: baltas vai gandrīz baltas ovālas tabletes; katrai tabletei vienā pusē dalījuma līnija un reljefs identificēšanas apzīmējums „A” un „5”.

10 mg tabletes: baltas vai gandrīz baltas ovālas tabletes; katrai tabletei vienā pusē dalījuma līnija un reljefs identificēšanas apzīmējums „A” un „10”.

Abu veidu tabletes var sadalīt vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Amlodipīns paredzēts hipertensijas ārstēšanai; vairums pacientu, lai nodrošinātu asinsspiediena kontroli, to var lietot monoterapijas veidā. Amlodipīns indicēts hipertensijas kombinētajai terapijai pacientiem, kam nav iegūta pietiekama asinsspiediena kontrole, lietojot vienu antihipertensīvu līdzekli.

Amlodipīnu var lietot kombinācijā ar tiazīdu grupas diurētiskajiem līdzekļiem, alfa 1 receptoru blokatoriem, beta adrenerģisko receptoru blokatoriem, angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem.

Amlodipīns paredzēts arī stabilas stenokardijas vai Princmetala (variantās) stenokardijas profilaktiskai ārstēšanai. Amlodipīnu var lietot gadījumos, kad klīniskās izpausmes liecina par vazospastisku/vazokonstrikcijas komponenti, lai gan vazospazma vai vazokonstrikcija nav pierādīta. Amlodipīnu var lietot monoterapijas veidā vai kombinētā terapijā ar citiem antianginālajiem preparātiem pat pacientiem ar stenokardiju, kas ir refraktāra pret nitrātu vai beta adrenerģisko receptoru blokatoru adekvātām devām.

Zāles paredzētas pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Parastā sākuma deva gan hipertensijas, gan stenokardijas ārstēšanai ir 5 mg amlodipīna vienu reizi dienā; ņemot vērā pacienta individuālo reakciju, šo devu var palielināt līdz maksimālajai devai 10 mg.

Ja vienlaicīgi tiek lietoti tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, beta blokatori un AKE inhibitori, amlodipīna devu nav nepieciešams koriģēt.

Lietošana gados vecākiem pacientiem

Ieteiktās devas var lietot arī gados vecāki pacienti. Vienu un to pašu amlodipīna devu vienlīdz labi panes gan jauni, gan gados vecāki pacienti.

Lietošana bērniem līdz šim nav apstiprināta.

Lietošana pacientiem ar pavājinātu aknu funkciju

Skat. apakšpunktu 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā.

Lietošana pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju

Šiem pacientiem var lietot parastās amlodipīna devas. Amlodipīna koncentrācijas izmaiņas plazmā nekorelē ar nieru mazspējas pakāpi.

4.3. Kontrindikācijas

Amlodipīns ir kontrindicēts pacientiem ar paaugstinātu jutību pret amlodipīnu, dihidropiridīniem vai jebkuru no palīgvielām, pacientiem ar kardiogēno šoku, pacientiem ar izteiktu aortas stenozi, pacientiem ar nestabilu stenokardiju, pacientiem ar izteiktu hipotensiju un sirds mazspēju pēc akūta miokarda infarkta (pirmo 28 dienu laikā), kā arī grūtniecības un zīdīšanas periodā.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lietošana pacientiem ar pavājinātu aknu funkciju

Pacientiem ar pavājinātu aknu funkciju amlodipīna plazmas eliminācijas pusperiods, tāpat kā citiem kalcija kanālu blokatoriem, ir garāks. Dozēšanas režīms šiem pacientiem nav precīzi noteikts. Šiem pacientiem zāles jālieto īpaši piesardzīgi.

Pastiprināta piesardzība jāievēro arī pacientiem ar hipotensiju un pacientiem ar hipertrofisku obstruktīvu kardiomiopātiju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Amlodipīnu var droši lietot kopā ar tiazīdu grupas diurētiskajiem līdzekļiem, alfa blokatoriem, beta blokatoriem, angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, ilgstošas darbības nitrātiem, zem mēles lietojamo nitroglicerīnu, nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem, antibiotiskajiem līdzekļiem un perorāli lietojamām pretdiabēta zālēm.

Īpaši mērķēti pētījumi pierādīja, ka vienlaicīga amlodipīna un digoksīna lietošana neizmainīja ne digoksīna koncentrāciju serumā, ne tā nieru klīrensu veseliem brīvprātīgajiem. Vienlaicīga amlodipīna un cimetidīna lietošana nekādā veidā neizmaina amlodipīna farmakokinētiku.

In vitro pētījumos ar cilvēka plazmu amlodipīna ietekme uz pārbaudīto zāļu (digoksīna, fenitoīna, varfarīna vai indometacīna) plazmas proteīnu saistīšanas spēju netika konstatēta.

Vienlaicīgi lietojot amlodipīnu un varfarīnu veseliem brīvprātīgajiem vīriešiem, nekonstatēja nozīmīgu varfarīna ietekmi uz protrombīna laiku.

Farmakokinētikajos pētījumos ar ciklosporīnu izdevās pierādīt, ka amlodipīns ievērojami neizmaina imūnsupresīvo līdzekļu farmakokinētiku.

Alumīnija/magnija sāļi (antacīdie līdzekļi). Nozīmīga ietekme uz amlodipīna farmakokinētiku netika

novērota, ja vienlaicīgi lietoja vienu devu amlodipīna un alumīnija/magnija sāļus saturošas zāles.

Sildenafilis. Vienas sildenafilīna 100 mg devas lietošana neietekmēja amlodipīna farmakokinētiskos parametrus. Lietojot amlodipīnu kombinācijā ar sildenafilu, hipotensīvā ietekme izpaudās katram preparātam neatkarīgi.

Atorvastatīns. Vairākkārtēja amlodipīna 10 mg devas lietošana vienlaikus ar atorvastatīna 80 mg devu nozīmīgi neietekmēja atorvastatīna farmakokinētiskos parametrus.

Greipfrūtu sula var palielināt amlodipīna koncentrāciju plazmā, ievērojami neizmainot asinsspiedienu vai sirdsdarbības ātrumu.

4.6. Grūtniecība un zīdīšana

Drošība, lietojot amlodipīnu grūtniecības un zīdīšanas laikā, līdz šim cilvēkiem nav pierādīta. Tomēr reprodukcijas pētījumos ar dzīvniekiem netika konstatēta toksiska ietekme, izņemot novēlotas un ilgstošas dzemdības žurkām, kuras saņēma 50 reizes lielāku devu nekā maksimālā ieteicamā deva cilvēkam. Tā kā amlodipīna drošība sievietēm grūtniecības laikā nav pierādīta un tā kā dažiem dihidropiridīna atvasinājumiem piemīt teratogēna ietekme, amlodipīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai amlodipīns izdalās mātes pienā. Barošanu ar krūti ieteicams pārtraukt amlodipīna lietošanas laikā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Agen maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus sakarā ar tādām iespējamām blakusparādībām, kā galvassāpes, nogurums un reibonis, it īpaši ārstēšanas sākumā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar hipertensiju vai stenokardiju visbiežāk novērotās blakusparādības bija galvassāpes, tūskas (it īpaši ap potīti), pastiprināts nogurums, miegainība, slikta dūša, sāpes vēderā, pietvīkums, sirdsklauves un reibonis.

Šajos klīniskajos pētījumos, klīniski nozīmīgas novirzes laboratoriskajos testos saistībā ar amlodipīnu netika novērotas.

Tabulā apkopotas amlodipīna blakusparādības un sagrupētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un to biežumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$, bet $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$, bet $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$, bet $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar izvērtēt no pieejamajiem datiem):

MedDRA orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk	leikocitopēnija, trombocitopēnija, purpura
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti	alerģiskas ādas reakcijas
Metabolisma un barošanās traucējumi	Retāk	hiperglikēmija
Psihiskie traucējumi	Retāk	garastāvokļa izmaiņas
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	galvassāpes, reibonis, miegainība
	Retāk	perifēra neiropātija, sinkope, hipoestēzija, parestēzija, garšas izmaiņas, trīce
Acu slimības	Retāk	redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	<i>tinnitus</i> (zvanīšana ausīs)
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	sirdsklauves
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	pietvīkums

	Retāk	vaskulīts
	Reti	hipotensija
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Retāk	dispnoe, klepus, rinīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	slikta dūša, sāpes vēderā
	Retāk	dispepsija, smaganu hiperplāzija, pankreatīts, sausa mute, gastrointestinālās peristaltikas traucējumi
	Ļoti reti	gastrīts
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi	Ļoti reti	holestāze, dzelte, hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	pastiprināta svīšana, alopēcija, ādas krāsas izmaiņas
	Reti	nieze, izsitumi, angioneirotiskā tūska, <i>erythema exudativum multiforme</i>
	Ļoti reti	nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	artralģija, mialģija, muskuļu spazma, sāpes mugurā
Nieru un urīnceļu traucējumi	Retāk	biežāka urinēšana, urinēšanas traucējumi, niktūrija
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības	Retāk	impotence, ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	tūska, perifēra tūska, nogurums
	Retāk	apātija, astēnija, svara palielināšanās vai samazināšanās
Izmeklējumi	Ļoti reti	palielināts transamināžu līmenis plazmā

Arī hepatīts, dzelte un aknu transamināžu palielināšanās bija ziņota ļoti reti (vairumā gadījumu kā holestāzes sekas). Dažiem pacientiem šie simptomi bija tik smagi, ka bija nepieciešama hospitalizācija. Vairumā gadījumu cēloņsakarība nav skaidra.

Līdzīgi kā ar citiem kalcija kanālu blokatoriem, arī saistībā ar amlodipīnu ir ziņotas blakusparādības, kas nav diferencējamas no pamatslimības izpausmēm: miokarda infarkts, aritmija (tostarp ventrikulāra tahikardija un priekškambaru fibrilācija) un sāpes krūtīs.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par tīšu amlodipīna pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota. Saskaņā ar pieejamajiem datiem pārdozēšanas rezultātā var rasties plaša perifēra vazodilatācija, kurai seko izteikta un iespējams pat ilgstoša sistēmiska hipotensija.

Terapija: Dažos gadījumos var veikt kuņģa skalošanu.

Amlodipīna pārdozēšanas rezultātā radušās klīniski nozīmīgas hipotensijas gadījumā nepieciešama aktīva kardiovaskulāro funkciju uzturēšana, tostarp sirds un elpošanas funkciju monitorēšana; apakšējām ekstremitātēm jābūt paceltām un īpaši jāseko cirkulējošā šķidruma tilpumam un izdalītā urīna tilpumam. Vazokonstriktori var būt lietderīga asinsvadu tonusa atjaunošanai un asinsspiediena normalizēšanai, ja vien to lietošana nav kontrindicēta. Intravenoza kalcija glikonāta ievadīšana lietderīga kalcija kanālu blokatoru iedarbības nomākšanai. Tā kā amlodipīnam piemīt ievērojama plazmas proteīnu saistīšanas spēja, pārdozēšanas gadījumā dialīzei nav lielas nozīmes.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dihidropiridīna atvasinājumi

ATĶ kods: C08CA01

Amlodipīns ir kalcija jonu transporta inhibitors (lēnais kalcija kanālu blokators) – tādējādi tas inhibē kalcija jonu transmembrānu transportu asinsvadu sienīņu gludajās muskuļšūnās un sirds muskuļšūnās.

Amlodipīna antihipertensīvā efekta mehānisms izriet no tā tiešās relaksējošās ietekmes uz asinsvadu sienīņas gludajām muskuļšūnām. Precīzs mehānisms, kā amlodipīns rada stenokardijas sāpju remisiju, nav pilnīgi izpētīts; taču zināms, ka amlodipīns ierobežo miokarda išēmiskā bojājuma apjomu pateicoties diviem mehānismiem:

1. Amlodipīns paplašina perifērās arteriolas, tādējādi samazinot kopējo perifēro pretestību (pēcslodzi), kas jāpārvar sirdij, sūknējot asinis. Tā kā sirdsdarbības ātrums saglabājas stabils, pēcslodzes samazināšana atvieglo sirds darbu un samazina enerģijas patēriņu un miokarda nepieciešamību pēc skābekļa.
2. Jādomā, ka amlodipīna darbības mehānisms ietver galveno koronāro artēriju, kā arī koronāro arteriolu dilatāciju gan neskartajos, gan išēmiskajos rajonos. Pateicoties šai dilatācijai, pacientiem ar koronārām spazmām (Princmetala vai varianta stenokardiju) un pacientiem ar smēķēšanas radītu koronāro artēriju vazokonstrikciju tiek nodrošināta labāka skābekļa piegāde miokardā.

Pacientiem ar hipertensiju, lietojot vienu reizi dienā, amlodipīns klīniski nozīmīgi samazina asinsspiedienu. Tā kā iedarbība sākas lēni, amlodipīna lietošana nerada akūtu hipotensiju.

Pacientiem ar stenokardiju vienreiz dienā lietota amlodipīna deva palielina kopējo fiziskās slodzes toleranci. Tas aizkavē stenokardijas sāpju rašanos un ST depresiju par 1 mm EKG (elektrokardiogrammā), kā arī samazina gan stenokardijas lēkmju biežumu, gan nitroglicerīna patēriņu.

Pēc amlodipīna lietošanas nevēlama metaboliska ietekme uz lipīdiem vai izmaiņas to plazmas koncentrācijā netika konstatētas; amlodipīna lietošana ir piemērota pat pacientiem ar astmu, diabētu un podagru.

Hemodinamikas pētījumi un kontrolēti klīniskie pētījumi, kuros pacienti ar NYHA II - IV klases sirds mazspēju veica fiziskas slodzes testu, liecina, ka amlodipīns nepasliktināja klīnisko stāvokli, vērtējot pēc slodzes tolerances, kreisā kambara izsviedes frakcijas un klīniskās simptomātikas.

Placebo kontrolēts pētījums (PRAISE) liecina, ka amlodipīna lietošana pacientiem ar hronisku NYHA III vai IV klases sirds mazspēju, ko ārstēja ar digoksīnu, diurētiskiem preparātiem un AKE inhibitoriem, nepalielināja mirstības risku vai summāro saslimstības un mirstības risku.

Lietošana bērniem (vecumā no 6-17 gadiem)

Amlodipīna efektivitāte bērniem vecumā no 6-17 gadiem ar hipertensiju tika pētīta vienā dubultklā placebo kontrolētā randomizētā izslēgšanas pētījumā, kas ilga 8 nedēļas. Visi pacienti tika randomizēti 2,5 mg vai 5 mg grupās, un pēc 4 nedēļām vēlreiz randomizēti 2,5 mg, 5 mg vai placebo grupās uz nākamajām 4 nedēļām. Salīdzinot ar izejas punktu, amlodipīna 5 mg deva statistiski ticami pazemināja sistolisko un diastolisko asinsspiedienu. Placebo noteikta vidējā sistoliskā asinsspiediena pazemināšanās sēdus stāvoklī bija 5,0 mmHg 5 mg amlodipīna grupā un par 3,3 mmHg 2,5 mg amlodipīna grupā. Apakšgrupu analīze parādīja, ka jaunākiem pacientiem vecumā no 6-13 gadiem rezultāti bija efektīvāki, salīdzinot ar pacientiem vecumā no 14-17 gadiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Pēc terapeitisku devu perorālas lietošanas amlodipīns uzsūcas labi; maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6-12 stundas pēc lietošanas. Absolūtā biopiejamība ir 64%-80% robežās. Sadales tilpums ir apmēram 21 l/kg. Uztura uzņemšana amlodipīna uzsūkšanos neietekmē.

In vitro pētījumos noskaidrots, ka apmēram 97,5% cirkulējošā amlodipīna ir saistīti ar plazmas

proteīniem.

Biotransformācija/Eliminācija

Terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ir 35-50 stundas un tas saglabājas nemainīgs, lietojot vienu reizi dienā. Plazmas līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc 7-8 dienu nepārtrauktas lietošanas. Aklās amlodipīns intensīvi metabolizējas līdz neaktīviem metabolītiem. 10% tiek izdalīti ar urīnu neizmainītā veidā un 60% metabolītu veidā.

Amlodipīns nav dializējams.

Lietošana bērniem

Vienā klīniskā hroniskas ekspozīcijas pētījumā 73 pacientiem ar hipertensiju vecumā no 12 mēnešiem līdz 17 gadiem saņēma amlodipīnu vidējā dienas devā 0,17 mg/kg.

Pacientiem ar vidējo svaru 45 kg klīrenss bija 23,7 l/stundā un 17,6 l/stundā, attiecīgi zēniem un meitenēm. Tas ir līdzīgs rādītājs kā publicēts pieaugušajiem ar svaru 70 kg - 24,8 l/stundā. Vidējais noteiktais sadales tilpums pacientam ar svaru 45 kg bija 1130 l (25,11 l/kg). Asinsspiediena uzturēšanas efekts 24 stundu laikā devas intervālā tika atzīmēts ar mazu atšķirību maksimālajā koncentrācijā un tās izmaiņās.

Salīdzinot ar iepriekš pierādīto farmakokinētiku pieaugušajiem, šī pētījuma rezultāti norādīja, ka deva vienu reizi dienā ir atbilstoša.

Gados vecāki pacienti

Laiks, kādā amlodipīns sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā, gados vecākiem pacientiem un gados jauniem pacientiem ir vienāds. Gados vecākiem pacientiem amlodipīna klīrenss samazinās, vienlaikus palielinoties AUC un eliminācijas pusperiodam. Pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju AUC un eliminācijas pusperiods palielinājās atbilstoši pacientu vecumam.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Klīniskos pētījumos ar žurkām un pelēm kancerogenitāte amlodipīnam netika konstatēta. Mutaģenēzes pētījumi neliecināja par jebkādu devas atkarīgu efektu gēnu vai hromosomu līmenī.

Deva līdz pat 10 mg/kg/dienā (8 reizes augstāka nekā maksimālā ieteiktā deva cilvēkiem) žurku mātītēm fertilitāti neietekmēja. Žurkām un trušiem ne teratogēnu, ne citus embriotoksiskus efektus nekonstatēja, lietojot devas, kas 8 – 23 reizes pārsniedza ieteikto devu cilvēkam. Tomēr jaundzimušo skaits žurkām samazinājās apmēram par 50% un, lietojot devu 10 mg/kg 14 dienas pirms apaugļošanās un gestācijas laikā, intrauterīnās mirstības gadījumu skaits žurkām palielinājās 5 reizes. Amlodipīns pagarināja gestācijas periodu un dzemdību ilgumu žurku mātītēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze, kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrijs cietes glikolāts A, magnija stearāts.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajos blisteros. Blisteru glabāt ārējā kartona iepakojumā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH/Alumīnija blisters (balts), lietošanas instrukcija, kartona kastīte.

Iepakojuma lielumi: 10, 30 vai 90 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Dolni Mecholupy
Čehijas Republika

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Agen 5 mg tabletes: 06-0181

Agen 10 mg tabletes: 06-0182

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2006. gada 1. augusts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2009. gada martā

11.03.2009