

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 besilāta, kas atbilst 5 mg vai 10 mg amlodipīna (*Amlodipinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Agen 5 mg tabletes: baltas vai gandrīz baltas ovālas tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē un reljefiem apzīmējumiem „A” un „5” pa kreisi un pa labi no dalījuma līnijas.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

Agen 10 mg tabletes: baltas vai gandrīz baltas ovālas tabletes ar dalījuma līniju un reljefiem apzīmējumiem „A” un „10” pa kreisi un pa labi no dalījuma līnijas.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

- Hipertensija.
- Hroniska stabila stenokardija.
- Vazospastiska Princmetala stenokardija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Parastā sākuma deva gan hipertensijas, gan stenokardijas ārstēšanai ir 5 mg Agen vienu reizi dienā, ko var palielināt līdz maksimālajai devai 10 mg atkarībā no pacienta individuālās reakcijas.

Pacientiem ar hipertensiju Agen tiek lietots kombinācijā ar tiazīdu grupas diurētiskajiem līdzekļiem, alfa blokatoriem, beta blokatoriem vai angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Stenokardijas gadījumā Agen var lietot monoterapijas veidā vai kopā ar citām antianginālām zālēm pacientiem ar stenokardiju, kas ir grūti ārstējama ar nitrātiem un /vai adekvātām beta blokatoru devām.

Agen devas pielāgošana nav nepieciešama, lietojot to vienlaikus ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem, beta blokatoriem un angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoriem.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Līdzīgās devās Agen tiek vienlīdz labi panests gan gados vecākiem pacientiem, gan jaunākiem pacientiem. Gados vecākiem pacientiem iesaka parastās devas, taču devas paaugstināšana jāveic ar piesardzību. (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem dozēšana nav noteikta, tādēļ deva jāizvēlas piesardzīgi un jāsāk zemāko devu robežās (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Amlodipīna farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem amlodipīna lietošana jāuzsāk ar zemāko devu un dova jāpaaugstina pakāpeniski.

Nieru darbības traucējumi

Amlodipīna koncentrācijas līmenis plazmā nav saistīts ar nieru darbības traucējumu pakāpi, tādēļ rekomendē parastās devas. Amlodipīns nav dializējams.

Pediatriskā populācija

Bērni un pusaudži ar hipertensiju vecumā no 6 līdz 17 gadiem

Ieteicamā antihipertensīvā iekšķīgi lietojamā deva pediatriskiem pacientiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem ir 2,5 mg vienu reizi dienā kā sākuma deva, ko var palielināt līdz 5 mg, ja 4 nedēļu laikā netiek sasniegts vēlamais asinsspiediens

Bērni un pusaudži ar hipertensiju (no 6 līdz 17 gadiem)

Ieteicamā antihipertensīvā sākumdeva iekšķīgai lietošanai pediatriskiem pacientiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem ir 2,5 mg vienu reizi dienā, ko var palielināt līdz 5 mg vienu reizi dienā, ja 4 nedēļu laikā netiek sasniegts vēlamais asinsspiediens. Devu, kas pārsniedz 5 mg vienu reizi dienā, ietekme uz pediatriskiem pacientiem nav pētīta (skatīt 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Bērni līdz 6 gadu vecumam

Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tablete iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Amlodipīns ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir

- paaugstināta jutība pret dihidropiridīna atvasinājumiem, amlodipīnu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām,
- izteikta hipotensija,
- šoks (arī kardiogēns šoks),
- kreisā sirds kambara izplūdes trakta obstrukcija (piem., izteikta aortas stenoze),
- hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Amlodipīna drošība un efektivitāte hipertensijas krīzes gadījumā nav izvērtēta.

Pacienti ar sirds mazspēju

Ārstējot pacientus ar sirds mazspēju, jāievēro piesardzību. Ilglaicīgā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar smagu sirds mazspēju (III un IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas), plaušu tūskas gadījumu biežums bija lielāks amlodipīna grupā, salīdzinot ar placebo grupu (skatīt 5.1 apakšpunktu). Kalcija kanālu blokatori, ieskaitot amlodipīnu, pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju jālieto piesardzīgi, jo tie var paaugstināt tālāku kardiovaskulāro notikumu rašanās risku un mirstību.

Lietošana pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem

Pacientiem ar pavājinātu aknu funkciju amlodipīna eliminācijas pusperiods ir pagarināts un AUC vērtības ir augstākas; rekomendācijas dozēšanai nav vēl izstrādātas. Tādēļ amlodipīna lietošana jāuzsāk zemāko devu robežās, un jāievēro piesardzība gan uzsākot terapiju, gan palielinot devu. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt nepieciešama lēna devas pielāgošana un rūpīga uzraudzība.

Lietošana gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem deva jāpaaugstina uzmanīgi (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

Lietošana nieru mazspējas gadījumā

Amlodipīnu šiem pacientiem var parakstīt parastās devās. Amlodipīna koncentrācija plazmā nav atkarīga no nieru mazspējas pakāpes. Amlodipīns nav dializējams.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidiCitu zāļu ietekme uz amlodipīnu

CYP3A4 inhibitori: vienlaicīga amlodipīna un spēcīgu vai mērenu CYP3A4 inhibitoru (proteāzes inhibitori, azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, makrolīdi, tādi kā eritromicīns un klaritromicīns, verapamils vai diltiazems) var izraisīt nozīmīgu amlodipīna iedarbības pastiprināšanos. Klīniskajā izpaušmē šīs FK izmaiņas var būt izteiktākas gados vecākiem pacientiem, tādēļ var būt nepieciešama klīniskā novērošana un devas pielāgošana.

CYP3A4 inducētāji: Nav datu par CYP3A4 inducētāju ietekmi uz amlodipīnu. CYP3A4 inducētāju (piem., rifampicīna, asinszāles preparātu) vienlaicīga lietošana var pazemināt amlodipīna koncentrāciju plazmā. Amlodipīns kombinācijā ar CYP3A4 inducētājiem jālieto uzmanīgi.

Amlodipīna lietošana kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu nav ieteicama, jo dažiem pacientiem var palielināties zāļu biopieejamība, kā rezultātā var pastiprināties asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Dantrolēns (infūzijās): dzīvniekiem novērota letāla sirds kambaru fibrillācija un kardiovaskulārs kolapss, kas saistīti ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un dantrolēna intravenozas ievadīšanas. Hiperkaliēmijas riska dēļ tiek rekomendēts izvairīties no vienlaicīgas kalcija kanālu blokatoru, tādu kā amlodipīns, lietošanas pacientiem, kuri ir jutīgi pret ļaundabīgo hipertermiju un tās ārstēšanu.

Amlodipīna ietekme uz citām zālēm

Amlodipīna hipotensīvais efekts pastiprina citu hipotensīvo līdzekļu asinsspiedienu pazeminošo efektu.

Klīniskos mijiedarbības pētījumos amlodipīns neietekmēja atorvastatīna, digoksīna, varfarīna vai ciklosporīna farmakokinētiku.

Simvastatīns: 10 mg amlodipīna atkārtotu devu un 80 mg simvastatīna vienlaicīgas lietošanas rezultātā simvastatīna iedarbība palielinājās par 77% salīdzinot ar simvastatīnu lietošanu monoterapijas veidā. Pacientiem, kuri lieto amlodipīnu, simvastatīna deva jāierobežo līdz 20 mg dienā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Amlodipīna lietošanas drošība grūtniecības periodā cilvēkam nav zināma.

Pētījumos ar dzīvniekiem reproduktīvā toksicitāte tika novērota pie lielām devām (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Grūtniecēm zāles ordinē vienīgi tad, ja nav drošākas alternatīvas un slimība rada lielāku risku mātei un auglim nekā ārstēšana.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai amlodipīns izdalās mātes pienā. Pieņemot lēmumu, vai turpināt/ pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai turpināt/ pārtraukt amlodipīna lietošanu, jāņem vērā ieguvums bērnam no mātes piena un amlodipīna terapijas ieguvums mātei.

Fertilitāte

Ir saņemti ziņojumi par atgriezeniskām bioķīmiskām izmaiņām spermatozoīdu galviņās dažiem pacientiem, kuri ārstējās ar kalcija kanālu blokatoriem. Nav pietiekamu klīnisko datu par amlodipīna potenciālo ietekmi uz fertilitāti. Vienā pētījumā ar žurkām tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Amlodipīns var nedaudz vai mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacients, lietojot amlodipīnu, jūt reiboni, galvassāpes, nogurumu vai sliktu dūšu, viņam var būt palēnināta reakcija. Īpaša piesardzība ieteicama terapijas sākumā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības terapijas laikā bija miegainība, reibonis, galvassāpes, sirdsklauves, pietvīkums, sāpes vēderā, slikta dūša, potīšu pietūkums, tūska un nogurums.

Blakusparādību uzskaitījums

Amlodipīna terapijas laikā novērotas un ziņotas tālāk minētās nevēlamās blakusparādības ar šādu sastopamības biežumu: ļoti bieži: $\geq 1/10$; bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$; retāk: $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$; reti: $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$; ļoti reti: $\leq 1/10\ 000$). Nav zināms (nevar novērtēt no pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Leikocitopēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Alerģiskas reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti reti	Hiperglikēmija
Psihiskie traucējumi	Retāk	Bezmiegs, garastāvokļa svārstības (tostarp nemiers), depresija
	Reti	Apjukums
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Miegainība, reibonis, galvassāpes

		(sevišķi ārstēšanas sākumā)
	Retāk	Tremors, garšas izmaiņas, sinkope, hipoestēzija, parestēzija
	Ļoti reti	Hipertonija, perifēra neiropātija
Acu bojājumi	Retāk	Redzes traucējumi (tostarp diplopija)
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Tinnīts
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirdsklauves
	Ļoti reti	Miokarda infarkts, aritmija (tostarp bradikardija, ventrikulāra tahikardija un priekškambaru fibrilācija)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Pietvīkums
	Retāk	Hipotensija
	Ļoti reti	Vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Retāk	Elpas trūkums, rinīts
	Ļoti reti	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša
	Retāk	Vemšana, dispepsija, vēdera izejas traucējumi (tostarp caureja un aizcietējums), sausa mute
	Ļoti reti	Pankreatīts, gastrīts, smaganu hiperplāzija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Hepatīts, dzelte, paaugstināts aknu enzīmu līmenis*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Alopēcija, purpura, ādas krāsas zudums, hiperhidroze, nieze, izsitumi, eksantēma
	Ļoti reti	Angioneirotiskā tūska, multiformā eritēma, nātrene, ekfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, Kvinkes tūska, fotosensitivitāte
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Potīšu pietūkums
	Retāk	Artralģija, mialģija, muskuļu krampji, sāpes mugurā
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Urinācijas traucējumi, niktūrija, bieža urinācija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Impotence, ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Tūska, nogurums
	Retāk	Sāpes krūtīs, astēnija, sāpes, savārgums
Izmeklējumi	Retāk	Pieņemšanās svarā, svara zudums

*Vairumā gadījumu saistīts ar holestāzi

Atsevišķos gadījumos ziņots par ekstrapiramidālo sindromu.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par tīšu amlodipīna pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota.

Simptomi

Pašreiz zināmie dati liecina, ka ievērojama pārdozēšana var izraisīt plašu perifēru vazodilatāciju un iespējamu reflektoru tahikardiju. Tika ziņots par izteiktu un iespējams ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz pat šokam ar fatālu iznākumu.

Ārstēšana

Ja amlodipīna pārdozēšanas rezultātā radusies klīniski nozīmīga hipotensija aktīvi jāuztur kardiovaskulārās sistēmas funkcijas, tostarp bieži jāpārbauda sirds un elpošanas funkcijas, kājām jābūt paceltām uz augšu un jāseko cirkulējošā šķidruma tilpumam un izdalītā urīna daudzumam.

Vazokonstriktīvi līdzekļi var būt lietderīgi asinsvadu tonusa atjaunošanai un asinsspiediena normalizēšanai, ja vien to lietošana nav kontrindicēta. Intravenoza kalcija glikonāta ievadīšana lietderīga kalcija kanālu blokatoru iedarbības nomākšanai.

Dažos gadījumos var būt noderīga kuņģa skalošana. Aktivētās ogles lietošana veseliem brīvprātīgajiem nekavējoties vai divu stundu laikā pēc amlodipīna 10 mg lietošanas būtiski samazināja amlodipīna absorbciju.

Tā kā amlodipīnam piemīt ievērojama plazmas proteīnu saistīšanas spēja, dialīze pārdozēšanas gadījumā nebūs efektīva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: kalcija kanālu blokatori, selektīvi kalcija kanālu blokatori ar galvenokārt vaskulāru iedarbību.

ATĶ kods: C08CA01

Amlodipīns ir dihidropiridīna grupas kalcija jonu plūsmas inhibitors (lēno kanālu blokators jeb kalcija jonu antagonists) un tas inhibē kalcija jonu iekļūšanu sirds un asinsvadu sienīgu gludajās muskuļšūnās.

Amlodipīna antihipertensīvās darbības pamatā ir tā tiešā relaksējošā ietekme uz asinsvadu gludajiem muskuļiem. Precīzs mehānisms, kā amlodipīns novērš stenokardiju, nav pilnīgi skaidrs, bet zināms, ka amlodipīns samazina kopējo išēmisko bojājuma apjomu, pateicoties divējāda iedarbībai:

1) Amlodipīns paplašina perifērās arteriolas un tādējādi samazina kopējo perifēro pretestību (pēcslodzi), kas jāpārvar sirdij. Tā kā sirdsdarbības ātrums saglabājas stabils, šāda sirds atslodze samazina miokarda enerģijas patēriņu un nepieciešamību pēc skābekļa.

2) Jādomā, ka amlodipīna darbības mehānisms iespējams ietver arī galveno koronāro artēriju, kā arī koronāro arteriolu dilatāciju gan neskartajos, gan išēmiskajos sirds rajonos. Šīs dilatācijas rezultātā pacientiem ar koronāro artēriju spazmām (Princmetala jeb variāto stenokardiju) uzlabojas skābekļa piegāde miokardā.

Pacientiem ar hipertensiju reizi dienā lietota deva uz 24 stundām nodrošina klīniski būtisku asinsspiediena samazināšanos kā guļus, tā stāvus. Tā kā iedarbība sākas lēni, amlodipīna terapijai nav raksturīga akūtu hipotensija.

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.

Stenokardijas pacientiem amlodipīns, lietots reizi dienā, palielina kopējo slodzes toleranci, pagarina laika intervālu līdz stenokardijas lēkmes sākumam un ST segmenta depresijai par 1 mm, kā arī samazina gan stenokardijas lēkmju biežumu, gan gliceriltrinitrāta tablešu patēriņu.

Amlodipīna lietošana nav izraisījusi nekādus nelabvēlīgus metaboliskos efektus, ne arī lipīdu sastāva pārmaiņas plazmā, un to var lietot pacienti ar bronhiālo astmu, cukura diabētu un podagru.

Lietošana pacientiem ar koronāro sirds slimību (KSS)

Amlodipīna efektivitāte klīnisko gadījumu novēršanā pacientiem ar koronāro sirds slimību (KSS) tika izvērtēta neatkarīgā, daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā ar 1997 pacientiem. 2 gadus ilgā pētījumā *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (CAMELOT). Papildus standarta terapijai ar statīniem, beta- blokatoriem, diurētiskiem līdzekļiem un acetilsalicilskābi, 663 pacienti tika ārstēti ar amlodipīnu 5-10 mg, 673 pacienti tika ārstēti ar enalaprilu 10-20 mg, un 655 pacienti saņēma placebo. Galvenie efektivitātes rezultāti ir atspoguļoti 1. tabulā. Rezultāti parāda, ka amlodipīna lietošana ir saistīta ar mazāku hospitalizācijas gadījumu skaitu stenokardijas un revaskularizācijas procedūru dēļ pacientiem ar KSS.

1.tabula Nozīmīgu klīnisko rezultātu biežums CAMELOT pētījumā					
	Kardiovaskulāro notikumu koeficients, Nr. (%)			Amlodipīns vs. Placebo	
Iznākums	Amlodipīns	Placebo	Enalaprilis	Bīstamības koeficients (95% TI)	P vērtība
Primārais gala uzstādījums					
Nelabvēlīgi kardio- vaskulārie gadījumi	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.88)	.003
Individuāli notikumi					
Koronāra revaskularizācija	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)	.03
Hospitalizācija stenokardijas gadījumā	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41-0.82)	.002
Nefatāls MI	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37-1.46)	.37
Insults vai TIA	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19-1.32)	.15
Kardiovaskulāra nāve	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)	.27
Hospitalizācija CHF gadījumā	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14-2.47)	.46
Reanimēta sirds apstāšanās	0	4 (0.6)	1 (0.1)	NA	.04
Jauna perifērā asinsvadu slimība	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50-13.4)	.24

Saīsinājumi: CHF (Congestive heart failure), sastrēguma sirds mazspēja; TI, ticamības intervāls; MI (Myocardial infarction), miokarda infarkts; TIA (transient ischemic attack), īslaicīga išēmiska lēkme.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Hemodinamikas pētījumi un kontrolēti klīniskie slodzes tolerances pētījumi pacientiem ar NYHA II - IV klases sirds mazspēju liecina, ka amlodipīns neizraisa klīniskā stāvokļa pasliktināšanos, vērtējot pēc slodzes tolerances, kreisā kambara izviedes frakcijas un klīniskās simptomātikas.

Placebo kontrolētā pētījumā (PRAISE), novērtējot III-IV klases (pēc NYHA) sirds mazspējas

pacientus, kuri saņēma digoksīnu, diurētiskos līdzekļus un AKE inhibitorus, amlodipīns nepaaugstināja mirstības risku vai kopējo mirstības un saslimstības risku pacientiem ar sirds mazspēju.

Sekojošā, ilglaicīgā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (*PRAISE – 2*) pacientiem ar III un IV klases (pēc *NYHA*) sirds mazspēju bez išēmiskās sirds slimības klīniskajām izpausmēm un objektīvās atrades, kuri saņēma nemainīgas AKE inhibitoru, digoksīna un diurētisko līdzekļu devas, amlodipīns neietekmēja kopējo kardiovaskulāro mirstību. Šajā populācijā amlodipīna lietošana bija saistīta ar lielāku plaušu tūskas gadījumu skaitu.

Ārstēšana sirdslēkmju gadījumu novēršanai (ALLHAT)

Randomizēts dubultmaskēts saslimstības - mirstības pētījums *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) tika veikts, lai salīdzinātu jaunāko zāļu terapiju: kā pirmās līnijas terapija amlodipīns 2,5 – 10 mg/dienā (kalcija kanālu blokators) vai lisinopriils 10 – 40 mg/dienā (AKE inhibitori) salīdzinājumā ar tiazīdu grupas diurētisko līdzekli hlortalidonu 12,5 – 25 mg/dienā pacientiem ar vieglu vai mērenu hipertensiju.

Kopumā 33 357 hipertensijas pacientu vecumā no 55 gadiem, tika randomizēti un novēroti vidēji 4,9 gadus. Pacientiem bija vismaz viens no koronārās sirds slimības riska faktoriem, tostarp miokarda infarkts vai insults anamnēzē (> 6 mēneši pirms iekļaušanas) vai dokumentēta cita aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība (kopumā 51,5%), 2. tipa cukura diabēts (36,1%), ABLH < 35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogrāfiski vai ehokardiogrāfiski diagnosticēta kreisā kambara hipertrofija (20,9%), šobrīd smēķējošs (21,9%).

Primārā mērķa rezultātā bija iekļauta fatāla koronārā sirds slimība vai nefatāls miokarda infarkts. Nebija būtiskas atšķirības primārajā mērķa rezultātā starp amlodipīna un hlortalidona bāzētu terapiju: relatīvais risks 0,98 95%, ticamības intervāls (0,90-1,07), $p=0,65$. Starp sekundāro mērķu rezultātiem sirds mazspējas (viens no mērķiem kombinētajā kopējā kardiovaskulārajā galamērķī) sastopamības biežums bija ievērojami augstāks amlodipīna grupā, salīdzinot ar hlortalidona grupu (10,2 % vs. 7,7 %, relatīvais risks 1,38, ticamības intervāls 95% [1,25-1,52], $p<0,001$). Turklāt nebija būtiskas atšķirības visu cēloņu izraisītā mirstībā starp amlodipīna un hlortalidona bāzētu terapiju: relatīvais risks 0,96 95%, ticamības intervāls [0,89-1,02], $p=0,20$.

Lietošana bērniem (vecumā no 6)

Pētījums, kurā tika iesaistīti 268 bērni vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar dominējošu sekundāru hipertensiju un kurā tika salīdzinātas amlodipīna 2,5 mg un 5 mg devas ar placebo, parādīja, ka abas devas samazināja sistolisko spiedienu ievērojami vairāk nekā placebo. Atšķirība starp abām devām bija statistiski nenozīmīga.

Amlodipīna ietekme ilgtermiņā uz augšanu, pubertāti un vispārējo attīstību nav pētīta. Tāpat nav izvērtēta amlodipīna lietošanas bērna vecumā ietekme ilgtermiņā, lai samazinātu saslimstību un mirstību pieauguša cilvēka dzīves laikā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās, sadalījums, saistīšanās ar plazmas proteīniem

Pēc terapeitisku devu perorālas lietošanas amlodipīns uzsūcas labi; maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6-12 stundas pēc lietošanas. Absolutā biopieejamība ir 64%-80% robežās. Sadales tilpums ir apmēram 21 l/kg. *In vitro* pētījumos noskaidrots, ka apmēram 97,5% cirkulējošā amlodipīna ir saistīti ar plazmas proteīniem.

Uztura uzņemšana amlodipīna biopieejamību neietekmē.

Biotransformācija/eliminācija

Terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 35-50 stundas un tas saglabājas nemainīgs, lietojot vienu reizi dienā.

Aknās amlodipīns intensīvi metabolizējas līdz neaktīviem metabolītiem. 10% zāļu neizmainītā veidā un 60% - metabolītu veidā izdalās ar urīnu.

Lietošana aknu darbības traucējumu gadījumā

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par amlodipīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, kas izraisa garāku eliminācijas pusperiodu un palielina AUC par aptuveni 40-60%.

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem

Laiks, kādā amlodipīns sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā, gados vecākiem cilvēkiem un gados jauniem cilvēkiem ir vienāds.

Gados vecākiem cilvēkiem amlodipīna klīrensam ir tendence samazināties, rezultātā pieaugot AUC un eliminācijas pusperiodam. AUC un eliminācijas pusperioda pieaugums sastrēguma sirds mazspējas pacientiem bija atbilstošs šīs grupas pacientu vecumam.

Lietošana bērniem

Farmakokinētiskie pētījumi populācijā tika veikti 74 hipertensīviem bērniem vecumā no 1 līdz 17 gadiem (34 pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem un 28 pacienti vecumā no 13 līdz 17 gadiem), kuri saņēma amlodipīnu devās no 1,25 mg līdz 20 mg vienu vai divas reizes dienā. Tipiskais perorālais klīrenss (CL/F) bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem un pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem bija attiecīgi 22,5 un 27,4 l/h zēniem un 16,4 un 21,3 l/h meitenēm. Starp indivīdiem tika novērota augsta ekspozīcijas dažādība. Ziņojumi par lietošanu bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem, ir ierobežoti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktivitātes pētījumi žurkām un pelēm ir parādījuši aizkavētu dzemdību laiku, ilgstošas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot devas, kas ir apmēram 50 reizes lielākas par maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot uz mg/kg

Ietekme uz fertilitāti

Žurkām, kuras tika ārstētas ar amlodipīnu (tēviņi 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās) devā līdz 10 mg/kg/dienā (kas bija 8 reizes* vairāk par augstāko ieteicamo devu cilvēkiem 10 mg aprēķinot uz mg/m²), netika pierādīts nelabvēlīgs efekts uz auglību. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti 30 dienas ar amlodipīna besilātu devā, kas salīdzināma ar cilvēka devu, pamatojoties uz mg/kg, tika konstatēta folikulu stimulējošā hormona un testosterona pazemināta koncentrācija plazmā, kā arī samazināts spermatozoīdu blīvums un nobriedušu spermatīdu skaits Sertoli šūnās.

Karcinoģenēze, mutaģenēze

Žurkas un peles terapijā kopā ar barību divus gadus saņēma amlodipīnu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg/dienā, karcinoģenēzes esamība šajā pētījumā netika pierādīta. Augstākā deva (žurkām dubulti* un pelēm atbilstoši augstākai ieteicamai klīniskai devai 10 mg aprēķinot uz mg/m²) bija tuvu augstākai panesamai devai pelēm, bet ne žurkām.

Pētījumi par mutaģenēzi neuzrādīja zāļu efektu ne gēnu, ne hromosomu līmenī.

* Pamatojoties uz pacienta svaru 50 kg.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts
Nātrija cietes glikolāts A
Magnija stearāts.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH/Alumīnija blisteris (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, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha 10,
Čehijas Republika

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Agen 5 mg tabletes: 06-0181

Agen 10 mg tabletes: 06-0182

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 1. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 21. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04/2012