

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amlodipine Medreg 5 mg tablety  
Amlodipine Medreg 10 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Amlodipine Medreg 5 mg tablety:*

Jedna tableta obsahuje amlodipini besilas odpovídající amlodipinum 5 mg.

*Amlodipine Medreg 10 mg tablety:*

Jedna tableta obsahuje amlodipini besilas odpovídající amlodipinum 10 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

*Amlodipine Medreg 5 mg tablety:*

Bílé až téměř bílé nepotahované bikonvexní kulaté tablety (8,73 mm až 8,93 mm) s vyraženým „E 21“ na jedné straně a s půlicí rýhou na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

*Amlodipine Medreg 10 mg tablety:*

Bílé až téměř bílé nepotahované bikonvexní kulaté tablety (10,5 mm až 10,7 mm) s vyraženým „10“ na jedné straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze  
Chronická stabilní angina pectoris  
Vasospastická (Prinzmetalova) angina

Amlodipine Medreg je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí*

K léčbě hypertenze i anginy pectoris je obvyklá počáteční dávka 5 mg amlodipinu jednou denně; ta může být zvýšena až na maximální dávku 10 mg v závislosti na individuální odpovědi pacienta.

U pacientů s hypertenzí se Amlodipine Medreg podává v kombinaci s thiazidovými diuretiky, alfa-blokátory, beta-blokátory nebo inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu. U anginy pectoris lze Amlodipine Medreg použít jako monoterapii, nebo v kombinaci s dalšími antianginózními

léčivými přípravky i u pacientů s anginou refrakterní vůči nitrátům a/nebo vůči beta-blokátorům podávaným v adekvátních dávkách.

V případě současného podávání s thiazidovými diuretiky, beta-blokátory a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu není nutná úprava dávkování přípravku Amlodipine Medreg.

#### Zvláštní populace

##### *Pacienti s poruchou funkce jater*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma; proto musí nastavování dávky probíhat s opatrností a je třeba začít s nejnižší doporučenou dávkou (viz body 4.4 a 5.2).

Farmakokinetika amlodipinu nebyla studována u těžké poruchy funkce jater. Léčba amlodipinem u pacientů s těžkou poruchou funkce jater má být zahájena nejnižší doporučenou dávkou a pomalu titrována.

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin, proto je doporučeno normální dávkování. Amlodipin není dialyzovatelný.

##### *Starší pacienti*

Amlodipine Medreg užívaný v obdobných dávkách je snášen staršími i mladšími pacienty stejně dobře. U starších pacientů se doporučuje normální dávkování, ale je třeba opatrnosti při zvyšování dávky (viz body 4.4 a 5.2).

##### *Pediatriká populace*

###### *Děti a dospívající s hypertenzí ve věku od 6 do 17 let*

Doporučená úvodní dávka perorálního antihypertenziva je u pediatrických pacientů ve věku 6–17 let 2,5 mg jednou denně. Pokud není dosaženo cílové hodnoty krevního tlaku po 4 týdnech léčby, lze dávku titrovat až na 5 mg jednou denně. Podávání denních dávek vyšších než 5 mg nebylo u pediatrických pacientů studováno (viz body 5.1 a 5.2).

###### *Děti do věku 6 let*

Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Tablety pro perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Amlodipin je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku, deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- s těžkou hypotenzí
- v šoku (včetně kardiogenního šoku)
- s obstrukcí levokomorového odtoku (např. aortální stenóza vysokého stupně)
- s hemodynamicky nestabilním srdečním selháním po akutním infarktu 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 mají být léčeni s opatrností. V dlouhodobé placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (NYHA třída III a IV) byla u pacientů léčených amlodipinem hlášena vyšší incidence plicního edému než u pacientů užívajících placebo (viz bod 5.1).

Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, mají být podávány pacientům s kongestivním srdečním selháním s opatrností, jelikož mohou zvyšovat riziko dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

#### Pacienti s poruchou funkce jater

Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší; doporučené dávkovací schéma nebylo u těchto pacientů stanoveno. Proto je třeba začít léčbu amlodipinem s nejnižší doporučenou dávkou a postupovat s opatrností při zahájení léčby i v případě zvyšování dávky. U pacientů s těžkou poruchou jater může být nutná dávku titrovat pomalu a pacienty pečlivě sledovat.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

U těchto pacientů může být amlodipin podáván v běžných dávkách. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

#### Starší pacienti

U starších pacientů je při zvyšování dávky třeba postupovat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin:

##### *CYP3A4 inhibitory*

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může výrazně zvýšit expozici amlodipinu, což vede ke zvýšenému riziku hypotenze. Klinické důsledky těchto PK změn mohou být výraznější u starších pacientů. Může být zapotřebí pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

Nedoporučuje se podávat amlodipin současně s grapefruity nebo s grapefruitovou šťávou, jelikož může u některých pacientů zvyšovat biologickou dostupnost, což má za následek zvýšené účinky na snižování krevního tlaku.

##### *CYP3A4 induktory*

Při současném podávání se známými induktory CYP3A4 může docházet ke změně plazmatické koncentrace amlodipinu. Z toho důvodu je zapotřebí v průběhu souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

##### *Dantrolen (infuze)*

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je doporučeno u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat se souběžnému podávání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

#### Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky:

Účinek amlodipinu na snižování krevního tlaku je větší při podání jiných léčivých přípravků s antihypertenzním účinkem.

##### *Takrolimus*

Existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi, pokud se podává souběžně s amlodipinem, avšak farmakokinetický mechanismus interakce není zcela objasněn. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, je

zapotřebí při podávání amlodipinu pacientům léčených takrolimem monitorovat hladinu takrolimu v krvi a případně zvážit úpravu dávky takrolimu.

#### *Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)*

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabý inhibitor CYP3A. Při souběžném užití mTOR inhibitorů může amlodipin zvýšit expozici inhibitorů mTOR.

#### *Cyklosporin*

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací vyjma pacientů po renální transplantaci, u nichž byla pozorována variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0% – 40%). U pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem je třeba uvážit monitorování hladin cyklosporinu a v případě potřeby snížit dávku cyklosporinu.

#### *Simvastatin*

Současné podávání vícenásobných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% nárůstu v expozici simvastatinu v porovnání se samostatným simvastatinem. Limit dávky simvastatinu u pacientů léčených amlodipinem je 20 mg denně.

V klinických studiích interakcí amlodipin neovlivnil farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu ani warfarinu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla při vysokých dávkách pozorována reprodukční toxicita (viz sekce 5.3). Užívání v těhotenství je doporučeno pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

### Kojení

Amlodipin je vylučován do lidského mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 %, maximálně 15 % mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Při rozhodování, zda pokračovat v kojení/ukončit kojení, či pokračovat v léčbě/ukončit léčbu amlodipinem, je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby amlodipinem pro matku.

### Fertilita

U některých pacientů léčených blokátory kalciového kanálu byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu jsou nedostatečné. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Amlodipin má malý nebo střední vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacienti užívající amlodipin trpí závratěmi, bolestmi hlavy, únavou nebo nevolnostmi může být schopnost reakce snížena. Je nutná opatrnost, zejména na začátku léčby.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby jsou ospalost, závrať, bolest hlavy, palpitace, nával horka, bolest břicha, nauzea, otok kotníků, edém a únava.

Nežádoucí účinky v tabulkovém formátu

Následující nežádoucí reakce byly pozorovány a hlášeny během léčby amlodipinem s následujícími četnostmi: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukocytopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Alergické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hyperglykémie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Deprese, změny nálad (včetně úzkosti), nespavost
	Vzácné	Zmatenost
Poruchy nervového systému	Časté	Somnolence, závrať, bolest hlavy (zvláště na začátku léčby)
	Méně časté	Třes, dysgeuzie, synkopa, hypestézie, parestézie
	Velmi vzácné	Hypertonie, periferní neuropatie
	Není známo	Extrapyramidová porucha
Poruchy oka	Časté	Porucha zraku (včetně diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinnitus
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace
	Méně časté	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)
	Velmi vzácné	Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Nával horka
	Méně časté	Hypotenze
	Velmi vzácné	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe
	Méně časté	Kašel, rinitida
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna funkce střev (včetně průjmu a zácpy)
	Méně časté	Zvracení, sucho v ústech
	Velmi vzácné	Pankreatitida, gastritida, hyperplázie dásní
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Alopecie, purpura, změna barvy kůže, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, kopřivka
	Velmi vzácné	Angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Otok kotníků, svalové křeče
	Méně časté	Artralgie, myalgie, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Poruchy močení, noční pomočování, zvýšená četnost močení
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu	Méně časté	Impotence, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Edém
	Časté	Únava, asténie
	Méně časté	Bolest na hrudi, bolest, malátnost
Vyšetření	Méně časté	Zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost

\*nejčastěji odpovídající cholestáze

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

U člověka jsou zkušenosti se záměrným předávkováním omezené.

#### Symptomy

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

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

#### Léčba

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiiovaskulárního systému včetně častého monitorování srdeční a respirační funkce, elevace končetin a zvýšenou pozornost cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči.

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud jejich podání není kontraindikováno. K potlačení účinků blokátorů kalciového kanálu je užitečné intravenózně podat kalcium-glukonát.

V některých případech může být užitečné provést výplach žaludku. Bylo prokázáno, že po podání živočišného uhlí zdravým dobrovolníkům během 2 hodin po podání 10 mg amlodipinu, dochází ke snížení rychlosti absorpce amlodipinu.

Vzhledem k silné vazbě amlodipinu na bílkoviny krevní plazmy se nepředpokládá, že by dialýza byla účinná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory kalciových kanálů, selektivní blokátory kalciových kanálů s převážně vaskulárním účinkem.

ATC kód: C08CA01.

#### Mechanismus účinku

Amlodipin je inhibitor influxu kalciových iontů dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kalciových kanálů neboli antagonist kalciových iontů) a inhibuje transmembránový influx kalciových iontů do srdečního svalu a hladkého svalstva cév.

Mechanismus antihypertenzního účinku amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, kterým amlodipin zmírňuje příznaky anginy pectoris, nebyl dosud zcela objasněn, avšak je známo, že amlodipin snižuje rozsah ischemického poškození myokardu dvěma mechanismy:

1) Amlodipin dilatuje periferní arterioly a tím snižuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce přečerpávat krev. Vzhledem k tomu, že srdeční frekvence zůstává stabilní, snížení zatížení vede ke snížení spotřeby energie a kyslíkových nároků myokardu.

2) Mechanismus účinku amlodipinu také pravděpodobně zahrnuje dilataci hlavních koronárních artérií a koronárních arteriol v normálních i ischemií postižených oblastech. Tato dilatace zvyšuje přísun kyslíku do myokardu u pacientů s koronárními arteriálními spazmy (Prinzmetalovou nebo variantní anginou pectoris).

U pacientů s hypertenzí dochází při dávkování jednou denně ke klinicky významnému snížení krevního tlaku vleže i vestoje po dobu celého 24hodinového intervalu. Vzhledem k pomalému nástupu účinku nevede podání amlodipinu k akutní hypertenzi.

U pacientů s anginou pectoris při dávkování amlodipinu jednou denně dochází ke zvýšení celkové doby tolerance fyzické zátěže, oddálení nástupu anginózních bolestí, prodloužení doby do vzniku 1 mm depresí úseku ST a snížení frekvence anginózních atak a spotřeby tablet nitroglycerinu.

Při podání amlodipinu nebyly zjištěny žádné nežádoucí metabolické účinky ani změny koncentrací lipidů v plazmě; podávání amlodipinu je vhodné i u pacientů s astmatem, diabetem či dnou.

#### Použití u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS)

Účinnost amlodipinu v prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) byla hodnocena v nezávislé, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 1997 pacientů; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Po dobu 2 let bylo léčeno 663 pacientů amlodipinem v dávce 5–10 mg, 673 pacientů enalaprilem v dávce 10–20 mg a 655 pacientů užívalo placebo, navíc ke standardní léčbě statiny, beta-blokátory, diuretiky a acetylsalicylovou kyselinou. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v Tabulce 1. Výsledky ukazují, že léčba amlodipinem vedla k menšímu počtu hospitalizací kvůli angině pectoris a revaskularizačním operacím u pacientů s ICHS.

**Tabulka 1. Incidence významných klinických výstupů studie CAMELOT**

Výstupy	Počet kardiovaskulárních příhod, počet (%)			Amlodipin vs. placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Poměr rizik (95% CI)	Hodnota <i>P</i>
<u>Primární cílový parametr</u>					
Kardiovaskulární nežádoucí příhoda	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
<u>Jednotlivé složky</u>					
Koronární revaskularizace	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Hospitalizace kvůli angině pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Nefatální MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Cévní mozková příhoda nebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Kardiovaskulární úmrtí	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Hospitalizace kvůli CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Resuscitovaná srdeční zástava	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04

Nový výskyt onemocnění periferních cév	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24
----------------------------------------	---------	---------	---------	-----------------	------

Zkratky: CHF, městnavé srdeční selhání; CI, interval spolehlivosti; MI, infarkt myokardu; TIA, tranzitorní ischemická ataka.

#### 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 ACE inhibitory nedošlo po podání amlodipinu ke zvýšení rizika mortality nebo rizika kombinované mortality a morbidit u pacientů se srdečním selháním.

V následující, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů 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 kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné skupině pacientů bylo užívání amlodipinu spojeno s vyšším výskytem plicního edému.

#### Studie hodnotící preventivní léčbu infarktu myokardu (ALLHAT)

ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), randomizovaná dvojitě zaslepená studie morbidit-mortality byla provedena pro srovnání léčby s novějšími léčivými přípravky: amlodipin 2,5–10 mg/den (blokátor kalciového kanálu) nebo lisinopril 10–40 mg/den (ACE inhibitor), podávanými jako terapie první linie, s thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5–25 mg/den při léčbě mírné až středně těžké hypertenze.

Celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let nebo starších bylo randomizováno a následně sledováno průměrně po dobu 4,9 let. Pacienti měli minimálně jeden další rizikový faktor ICHS, včetně: infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody v anamnéze (> 6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiného dokumentovaného aterosklerotického onemocnění (celkem 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofie levé komory diagnostikované pomocí elektrokardiogramu či echokardiografií (20,9 %), kouření cigaret (21,9 %).

Primární cílový parametr byl souborem fatálních ICHS či nefatálních infarktů myokardu. Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v primárním cílovém parametru mezi léčbou amlodipinem a chlortalidonem: RR 0,98 95% CI (0,90–1,07) p = 0,65. Mezi sekundárními cílovými parametry byla incidence srdečního selhání (součást kombinovaného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině užívající amlodipin v porovnání se skupinou užívající chlortalidon (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25–1,52] p < 0,001). Nicméně, nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v celkové mortalitě při léčbě amlodipinem a chlortalidonem. RR 0,96 95% CI [0,89–1,02] p = 0,20.

#### Použití u dětí (ve věku 6 let a starších)

Ve studii s 268 dětmi ve věku 6–17 let s predominantní sekundární hypertenzí bylo prokázáno, že obě dávky amlodipinu, 2,5 mg a 5 mg, snižovaly systolický krevní tlak významně více než placebo. Rozdíl mezi oběma dávkami nebyl statisticky významný.

Dlouhodobý účinek amlodipinu na růst, pubertu a celkový rozvoj nebyl studován. Dlouhodobá účinnost léčby amlodipinem v dětství na snížení kardiovaskulární morbidit a mortality v dospělosti rovněž nebyla vyhodnocena.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce



Po perorálním podání v terapeutických dávkách je amlodipin dobře absorbován s dosažením vrcholové plazmatické koncentrace za 6–12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 64 až 80 %. Příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu.

#### Distribuce

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu je navázáno na plazmatické bílkoviny.

#### Biotransformace

Amlodipin je ve značné míře metabolizován na inaktivní metabolity v játrech. Močí se vylučuje z 10 % v podobě nezměněné substance a ze 60 % ve formě metabolitů.

#### Eliminace

Terminální plazmatický eliminační poločas se pohybuje mezi 35–50 hodinami a je při jedné denní dávce konzistentní.

#### Zvláštní populace

##### *Poruchy funkce jater*

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují velmi omezené údaje. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou clearance amlodipinu, což má za následek delší poločas a nárůst AUC o přibližně 40–60 %.

##### *Starší pacienti*

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších i mladších subjektů obdobná. U starších pacientů se clearance amlodipinu snižuje, což má za následek zvýšení AUC a prodloužení eliminačního poločasu. Podle očekávání došlo v závislosti na věku studované skupiny u nemocných s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

##### *Pediatrická populace*

PK studie byla provedena se 74 hypertenzními dětmi ve věku 1 až 17 let (z toho 34 pacientů bylo ve věku 6 až 12 let a 28 pacientů ve věku 13 až 17 let), které užívaly dávku 1,25 mg až 20 g amlodipinu, buď v jedné či dvou dávkách denně. U dětí ve věku 6 až 12 let a u dospívajících ve věku 13–17 let byla typická hodnota perorální clearance (CL/F) 22,5 resp. 27,4 l/hod u chlapců a 16,4 resp. 21,3 l/hod u dívek. Byla zjištěna velká variabilita v expozici amlodipinu mezi jedinci. Existují pouze omezené údaje hlášené u dětí ve věku do 6 let.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myší prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než maximální doporučená dávka pro člověka stanovená dle mg/kg.

#### Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný efekt na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x\* vyšší, než je maximální doporučená dávka pro člověka 10 mg na základě mg/m<sup>2</sup>).

V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovenou dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

#### Karcinogeneze, mutageneze

U potkanů a myší léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/den nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě. Nejvyšší dávka (u myší obdobná a u potkanů dvojnásobná\* než je maximální

doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m<sup>2</sup>) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily v souvislosti s léčivým přípravkem žádné účinky na úrovni genů ani chromozomů.

\*Při hmotnosti pacienta 50 kg.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

Mikrokrytalická celulóza (typ 102)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Neprůhledný PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Medreg s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město

110 00 Praha 1

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Amlodipine Medreg 5 mg tablety: 83/255/20-C

Amlodipine Medreg 10 mg tablety: 83/256/20-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. 9. 2021

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

31. 5. 2022