

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hipres 5 mg tablety  
Hipres 10 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Hipres 5 mg*: Jedna tableta obsahuje amlodipinum 5 mg, což odpovídá amlodipini maleas 6,42 mg.

*Hipres 10 mg*: Jedna tableta obsahuje amlodipinum 10 mg, což odpovídá amlodipini maleas 12,84 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Tablety jsou bílé, kulaté, mírně bikonvexní neobalené tablety se zkosenou hranou a půlicí rýhou na jedné straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze  
Chronická stabilní angina pectoris  
Vazospastická (Prinzmetalova) angina pectoris

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Dospělí

Při hypertenzi i angině pectoris je obvyklá zahajovací dávka 5 mg přípravku Hipres jedenkrát denně. Dávka může být zvýšena na maximální dávku 10 mg denně, v závislosti na individuální odpovědi pacienta.

U pacientů s hypertenzí je amlodipin užíván v kombinaci s thiazidovými diuretiky, alfa-blokátory, beta-blokátory nebo inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu. Při angině pectoris může být amlodipin užíván v monoterapii nebo v kombinaci s jinými antianginózními léčivy u pacientů s anginou pectoris, kteří neodpovídají na nitráty a/nebo na adekvátní dávky beta-blokátorů.

Úprava dávky přípravku Hipres není při souběžném podávání thiazidových diuretik, beta-blokátorů a inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu nutná.

##### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Amlodipin užívaný ve stejných dávkách u starších i mladších pacientů je stejně dobře tolerován. U starších osob se doporučuje normální dávkovací režim, ale při zvyšování dávky je třeba opatrnosti (viz bod 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Doporučené dávkování nebylo u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater stanoveno, je proto třeba opatrnosti při výběru dávky a dávka má být zahájena na dolní hranici dávkového rozmezí (viz bod 4.4 a 5.2). Farmakokinetika amlodipinu nebyla u těžké poruchy funkce jater sledována. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater má být léčba zahajována na nejnižší dávce a pomalu titrována.

#### *Porucha funkce ledvin*

Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují s rozsahem poruchy funkce ledvin, proto se doporučuje normální dávkování. Amlodipin není dialyzovatelný.

#### *Pediatrická populace*

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

Doporučená antihypertenzní perorální dávka u pediatrických pacientů ve věku 6-17 let je 2,5 mg jedenkrát denně jako úvodní dávka. Dávku je možno zvýšit na 5 mg jedenkrát denně, pokud není dosaženo cílové hodnoty krevního tlaku po 4 týdnech léčby. Podávání dávek vyšších než 5 mg za den nebylo u pediatrických pacientů sledováno (viz bod 5.1 a 5.2).

##### *Děti do 6 let věku*

Data nejsou k dispozici.

#### Způsob podání

Tablety k perorálnímu podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Amlodipin je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku, na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- se závažnou hypotenzí
- se šokem (včetně kardiogenního šoku)
- s hemodynamicky nestabilním srdečním selháním po akutním infarktu myokardu
- s obstrukcí levokomorového odtoku (např. aortální stenóza vysokého stupně)

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

#### Použití u pacientů se srdečním selháním

Pacienti se srdečním selháním musí být léčeni s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (NYHA III a IV) byl ve skupině pacientů léčených amlodipinem hlášen vyšší výskyt plicního edému než ve skupině pacientů užívajících placebo (viz bod 5.1). Pacienti s městnavým srdečním selháním musí blokátory kalciového kanálu, včetně amlodipinu, užívat s opatrností, protože mohou zvyšovat riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortality.

#### Použití u pacientů s poruchou funkce jater

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

#### Použití u starších pacientů

U starších pacientů je třeba opatrnosti při zvyšování dávek (viz bod 4.2 a 5.2).

#### Použití u pacientů se selháním ledvin

U těchto pacientů lze užít amlodipin v normálním dávkování. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují s rozsahem poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

#### Sodík

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 léků na amlodipin

*Inhibitory CYP3A4:* Souběžné užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými CYP3A4 inhibitory (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) mohou vést k signifikantnímu zvýšení expozice amlodipinu. Klinický význam těchto farmakokinetických změn může být výraznější u starších osob. Může být žádoucí klinické monitorování a úprava dávky.

*Induktory CYP3A4:* Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, *Hypericum perforatum* - třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Souběžné podávání amlodipinu s grapefruitem či grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože u některých pacientů může vést k vyšší biologické dostupnosti amlodipinu působící větší pokles krevního tlaku.

*Dantrolen (infuze):* U zvířat byly v souvislosti s hyperkalémií po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps. Vzhledem k riziku hyperkalémie u pacientů náchylných k maligní hypertermii a při rozvinuté maligní hypertermii se doporučuje se vyhnout podání blokátorů kalciových kanálů, jako je amlodipin.

#### Účinek amlodipinu na jiné léčivé přípravky

Účinek amlodipinu na snížení 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 této interakce není zcela znám. Aby se zabránilo toxicitě takrolimu, je nutné při podávání amlodipinu pacientovi léčenému takrolimem sledovat hladinu takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávku takrolimu.

*Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin):* Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům 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 %). Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

*Simvastatin:* Souběžné podávání vícenásobných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu v porovnání se samostatným simvastatinem. Limit dávky simvastatinu je 20 mg denně u pacientů užívajících amlodipin.

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

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Bezpečnost amlodipinu v době těhotenství nebyla u člověka stanovena.

Ve studiích reprodukce u zvířat byla toxicita pozorována ve vysokých dávkách (viz bod 5.3).

Jeho použití v těhotenství se doporučuje 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 mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 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

Reverzibilní biochemické změny v hlavičkách spermií byly hlášeny u některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů. Klinická data ohledně potenciálního vlivu amlodipinu na fertilitu jsou nedostatečná. V jedné studii u potkanů se objevily nežádoucí účinky na samčí fertilitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Amlodipin má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů užívajících amlodipin, kteří trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, může být schopnost reakce zhoršena. Je třeba opatrnosti především na začátku léčby.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby byla somnolence, závratě, bolest hlavy, palpitace, zčervenání, bolest břicha, nauzea, otoky kotníků, edém a únava.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

- 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 ( $< 1/10\ 000$ )
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinky
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	Insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), deprese
	Vzácné	Zmatenost
Poruchy nervového systému	Časté	Somnolence, závratě,

		bolest hlavy (zvláště na začátku léčby)
	Méně časté	Třes, dysgeuzie, synkopa, hypestézie, parestézie
	Velmi vzácné	Hypertonie, periferní neuropatie
<b>Poruchy oka</b>	Časté	Porucha zraku (včetně diplopie)
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Méně časté	Tinitus
<b>Srdeční poruchy</b>	Časté	Palpitace
	Méně časté	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)
	Velmi vzácné	Infarkt myokardu
<b>Cévní poruchy</b>	Časté	Nával horka
	Méně časté	Hypotenze
	Velmi vzácné	Vaskulitida
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Časté	Dyspnoe
	Méně časté	Kašel, rinitida
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Časté	Bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna funkce střev (včetně průjmu či zácpy)
	Méně časté	Zvracení, sucho v ústech
	Velmi vzácné	Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Velmi vzácné	Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů*
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Méně časté	Alopecie, purpura, změna barvy kůže, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, kopřivka
	Velmi vzácné	Angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Časté	Otok kotníků, svalové křeče
	Méně časté	Artralgie, myalgie, bolest zad
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Méně časté	Poruchy močení, noční pomočování, zvýšená četnost močení
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Méně časté	Impotence,

		gynekomastie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté	Edém
	Časté	Únava, astenie
	Méně časté	Bolest na hrudi, bolest, malátnost
<b>Vyšetření</b>	Méně časté	Zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost

\* nejčastěji odpovídající cholestáze

Byly hlášeny výjimečné případy extrapyramidového syndromu.

#### 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>*

## **4.9 Předávkování**

Zkušenosti s předávkováním u člověka jsou omezené.

#### Symptomy

Dostupné údaje svědčí o tom, že masivní předávkování může vést k nadměrné periferní vazodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně prolongovaná systémová hypotenze vedoucí 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 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 kalcium-glukonát.

V některých případech je užitečné provést výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům do 2 hodin po požití 10 mg amlodipinu 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: blokátory kalciových kanálů, dihydropyridinové deriváty, ATC kód:

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

Mechanismus antihypertenzního 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 snižuje 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 při tom zůstává stabilní, snížení zátěže 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 spasmy (Prinzmetalovou čili variantní anginou pectoris).

U nemocných s hypertenzí amlodipin při dávkování jedenkrát denně klinicky významně snižuje krevní tlak (vleže i vestoje) po celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku však podání amlodipinu nevede k akutní hypotenzii.

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

Při podání amlodipinu nebyly zjištěny žádné nežádoucí metabolické účinky na lipidy ani změny jejich plazmatických koncentrací; 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 s 1 997 pacienty; CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). Z těchto pacientů bylo navíc po dobu 2 let ke standardní léčbě statiny, beta-blokátory, diuretiky a kyselinou acetylsalicylovou 663 pacientů léčeno amlodipinem 5-10 mg, 673 pacientů enalaprilem 10-20 mg a 655 pacientů placebem. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 1. Výsledky ukazují, že léčba amlodipinem byla u pacientů s ICHS spojována s nižším počtem hospitalizací kvůli angině pectoris a revaskularizačním procedurám.

**Tabulka 1. Incidence klinicky signifikantních výsledků ve studii CAMELOT**

Výsledek	Poměr kardiiovaskulárních příhod, počet (%)			Amlodipin vs. placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Poměr rizika (95% CI)	Hodnota <i>P</i>
<u>Primární cílový parametr</u>					
Kardiiovaskulární nežádoucí účinky	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 pro anginu pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatální infarkt myokardu	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 smrt	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizace pro městnavé srdeční selhání	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
Nově vzniklá periferní vaskulární choroba	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Zkratky: CI – konfidenční interval, TIA – tranzitorní ischemická ataka

#### Použití u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a zátěžové testy v kontrolované klinické studii u pacientů se srdečním selháním NYHA třídy II-IV prokázaly, že amlodipin nevede ke klinickému zhoršení při měření tolerance ke cvičení, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE) navržená k hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III-IV, kteří užívali digoxin, diuretika a ACE inhibitory prokázala, že amlodipin u pacientů se srdečním selháním nevede ke zvýšenému riziku mortality nebo kombinace mortality a morbidity.

V následné dlouhodobé placebem kontrolované studii (PRAISE 2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických symptomů nebo objektivních nálezů naznačujících přítomnost ischemické choroby, na stálých dávkách ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou nebo kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné populaci byl amlodipin spojován se zvýšením hlášení plicního edému.

#### Studie léčby prevence srdečního infarktu (ALLHAT)

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie morbidity-mortality zvaná ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) byla vedena pro porovnání novějších možností léčby: amlodipin 2,5 mg-10 mg/den (blokátor kalciového kanálu) nebo lisinopril 10-40 mg/den (ACE inhibitor) jako léčba první volby k thiazidovému diuretiku chlortalidonu 12,5-25 mg/den u lehké až středně těžké hypertenze.

Celkový počet 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a vyšším bylo randomizováno a sledováno průměrně 4,9 let. Pacienti měli nejméně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, včetně předchozího infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (> 6 měsíců před zařazením do studie) nebo dokumentovanou jinou aterosklerotickou cerebrovaskulární chorobu (celkem 51,5 %), diabetes typu 2 (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofií levé komory diagnostikovanou elektrokardiogramem nebo echokardiografem (20,9 %), současné kouření (21,9 %).

Primárním cílovým parametrem byla kombinace fatální kardiovaskulární choroby nebo nefatálního infarktu myokardu. Nebyl pozorován signifikantní rozdíl primárního cílového parametru mezi léčbou založenou na amlodipinu a léčbou založenou na chlortalidonu: 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) byla signifikantně vyšší v amlodipinové skupině v porovnání se skupinou s chlortalidonem (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nebyl však pozorován signifikantní rozdíl v mortalitě ze všech příčin mezi léčbou založenou na amlodipinu a léčbou založenou na chlortalidonu RR 0,96 95% CI [0,89-1,2] p=0,20.

#### Pediatrická populace

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, dospívání a celkový rozvoj nebyl studován. Dlouhodobá účinnost léčby amlodipinem v dětství ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality v dospělosti



nebyla rovněž vyhodnocena.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce, distribuce, vazba na plazmatické proteiny

Po perorálním podání terapeutických dávek je amlodipin dobře absorbován s vrcholovou plazmatickou koncentrací v době 6-12 hod. po podání. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje mezi 64 až 80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie prokázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu je vázáno na plazmatické proteiny.

Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

### Biotransformace/eliminace

Terminální plazmatický eliminační poločas činí 35 - 50 hodin a je při jedné denní dávce konzistentní. Amlodipin je ve značné míře metabolizován v játrech na inaktivní metabolity. Močí se vylučuje z 10 % v podobě nezměněné substance a z 60 % ve formě metabolitů.

### Porucha funkce jater

O podání amlodipinu pacientům s poruchou jater jsou dostupná jen velmi omezená data. Pacienti s poruchou funkce jater měli sníženou clearance amlodipinu, což vedlo k delšímu poločasu a zvýšení AUC přibližně o 40-60 %.

### Starší pacienti

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších osob podobná. Clearance amlodipinu má tendenci se snižovat spolu se zvýšením „plochy pod křivkou“ (AUC) a eliminačního poločasu u starších pacientů. Podle očekávání došlo v závislosti na věku studované skupiny u nemocných s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

### Pediatrická populace

Farmakokinetická studie byla provedena se 74 hypertenzními dětmi ve věku 1-17 let (z toho 34 pacientů bylo ve věku 6-12 let a 28 pacientů ve věku 13-17 let), které užívaly dávku 1,25 mg až 20 mg amlodipinu, buď v jedné či dvou dávkách denně. U dětí ve věku 6 až 12 let a u dospívajících ve věku 13-17 let typická hodnota perorální clearance (CL/F) byla 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 omezená data hlášená u dětí ve věku do 6 let.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

### Reprodukční toxicita

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly opožděnou dobu porodu, prodlouženou dobu trvání porodu a snížené přežívání mláďat v dávkách přibližně 50krát vyšších, než jsou maximální doporučené dávky pro člověka na základě mg/kg.

### Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek 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 10 mg u člověka na základě dávky na mg/m<sup>2</sup>). V jiné studii u potkanů, ve které byli samci potkanů léčení amlodipin-besylátem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkami u člověka na základě mg/kg, bylo pozorováno snížení hladin plazmatického folikuly stimulačního hormonu a testosteronu, stejně tak jako snížení hustoty spermií a počet zralých spermatid a Sertoliho buněk.

### Kancerogenita, mutagenita

U potkanů a myši 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 nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná\* než je

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

Studie mutagenity neodhalily žádné na dávce závislé účinky jak na genové, tak na chromozomální úrovni.

\*Při hmotnosti pacienta 50 kg

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mikrokrystalická celulóza (E 460)  
Předbobtnalý škrob  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát (E 572)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

*Druh obalu:* Al/laminovaný OPA/Al/PVC blistr, krabička.

*Velikost balení:* 30, 60 a 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

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

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

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

*Hipres 5 mg tablety:* 58/030/04-C

*Hipres 10 mg tablety:* 58/031/04-C

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

Datum první registrace: 18. 2. 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 3. 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

27. 7. 2022