

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amlodipin Vitabalans 5 mg tablety

Amlodipin Vitabalans 10 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 5 mg nebo 10 mg (ve formě amlodipini besilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

5 mg: bílé, kulaté konvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně a symbolem „3“ na druhé straně, s průměrem 9 mm.

10 mg: bílé, kulaté konvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně, s průměrem 9 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Hypertenze
- Chronická stabilní angina pectoris
- Vazospastická (Prinzmetalova) angina

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí*

Pro léčbu hypertenze i anginy pectoris je obvyklá zahajovací dávka 5 mg jednou denně; tu je pak možno zvyšovat až na maximální denní dávku 10 mg, v závislosti na individuální odpovědi pacienta. U hypertenzních pacientů se amlodipin podává v kombinaci s thiazidovými diuretiky, alfablokátory, betablokátory nebo inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu. U anginy pectoris lze amlodipin použít jako monoterapii, nebo v kombinaci s dalšími antianginózními přípravky i u pacientů s anginou pectoris refrakterní vůči nitrátům a/nebo vůči beta blokátorům podávaným v adekvátních dávkách.

Při současném užívání thiazidových diuretik, betablokátorů a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu není úprava dávky amlodipinu potřebná.

## Zvláštní populace

### *Starší pacienti*

Amlodipin, používaný v podobných dávkách u starších nebo mladších pacientů, je stejně dobře snášen. U starších pacientů se doporučuje normální dávkování, opatrnosti je však zapotřebí při zvyšování dávky (viz body 4.4 a 5.2).

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma; nastavení dávky musí proto probíhat s opatrností a je třeba začít podáváním nejnížší doporučené dávky (viz body 4.4 a 5.2). Farmakokinetika amlodipinu nebyla sledována u pacientů se těžkou poruchou funkce jater. Léčbu amlodipinem u těchto pacientů je nutné zahájit nejnížší doporučenou dávkou a pomalu titrovat.

### *Porucha funkce ledvin*

Změny plasmatických koncentrací amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin, proto se u těchto pacientů doporučuje podávat amlodipin v normálním dávkování. Amlodipin není dialyzovatelný.

### *Pediatrická populace*

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

Doporučená antihypertenzní perorální dávka u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let je 2,5 mg jednou denně jako úvodní dávka, titrovaná až na 5 mg jednou denně, pokud se po 4 týdnech nedosáhne cílového krevního tlaku. Dávky vyšší než 5 mg denně nebyly u dětských pacientů studovány (viz body 5.1 a 5.2).

#### *Děti mladší než 6 let*

Nejsou k dispozici žádné informace.

## Způsob podání

Tablety pro perorální podání.

## **4.3 Kontraindikace**

Amlodipin je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na dihydropyridinové deriváty,
- závažnou hypotenzí,
- šokem (včetně kardiogenního šoku),
- obstrukcí výtokové části levé komory (např. stenóza aorty vysokého stupně),
- 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 musí být léčeni s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů s těžkým srdečním selháním (NYHA třídy III a IV) byla hlášená incidence plicního edému vyšší u skupiny pacientů léčených amlodipinem, než u skupiny léčené placebem (viz bod 5.1). U pacientů s městnavým srdečním selháním by se blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu měly podávat opatrně, protože mohou zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod a úmrtí v budoucnosti.

#### *Užívání u pacientů s poruchou funkce jater*

Biologický poločas amlodipinu je u pacientů s poruchou funkce jater prodloužen a hodnoty AUC jsou vyšší, přičemž žádná doporučená dávkování nebyla stanovena. Léčba amlodipinem se proto má zahajovat s co nejnižší dávkou v rámci dávkovacího rozmezí a je třeba opatrnosti na začátku léčby i při zvyšování dávek. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné pomalé zvyšování dávek a pečlivé sledování.

#### *Užívání u starších pacientů*

U starších pacientů se během zvyšování dávek doporučuje opatrnost (viz body 4.2 a 5.2).

#### *Užívání u pacientů s poruchou funkcí ledvin*

Amlodipin může být u těchto pacientů podáván v běžných dávkách. Změny plasmatických koncentrací amlodipinu nesouvisí se stupněm poškození ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

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

#### *Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin*

**Inhibitory CYP3A4:** Současné použití amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako je erytromycin nebo klaritromycin, verapamil nebo diltiazem) se může dojít k významnému zvýšení expozice amlodipinu. Klinický překlad těchto farmakokinetických změn se může významněji promítnout u starších pacientů. Může být nutné klinické sledování a úprava dávky.

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

Současné podávání amlodipinu a grapefruitu nebo grapefruitové šťávy se nedoporučuje, protože biologická dostupnost amlodipinu může být u některých pacientů zvýšena a může vést ke zvýšení hypotenzních účinků.

**Dantrolen (infuze):** U zvířat byly v souvislosti s hyperkalémií po intravenózním podání verapamilu a dantrolenu pozorovány letální fibrilace komor a kardiovaskulární kolaps. Vzhledem k riziku hyperkalémie se doporučuje vyhnout se současnému podávání blokátorů kalciových kanálů jako je amlodipin u pacientů náchylných k maligní hypertermie a při řešení maligní hypertermie.

#### *Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky*

Antihypertenzní účinky amlodipinu mohou zesílit antihypertenzní působení jiných léků snižujících krevní tlak.

**Takrolimus:** Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšení hladiny takrolimu v krvi, avšak farmakokinetický mechanismus této interakce není dosud plně vysvětlen. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

**Cyklosporin:** U zdravých dobrovolníků a dalších populací nebyly provedeny žádné studie interakcí cyklosporinu a amlodipinu, výjimku tvořili pacienti po transplantaci ledvin, kde byl pozorován variabilní nárůst (průměr 0 - 40 %) minimálních koncentrací cyklosporinu. U pacientů po transplantaci ledvin, kteří užívají amlodipin, by měla být věnována zvýšená pozornost monitoringu hladin cyklosporinu a v případě potřeby by měla být dávka cyklosporinu snížena.

V klinických studiích interakcí amlodipin farmakokinetické vlastnosti atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu neovlivňoval.

Simvastatin: Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu ve srovnání s podáváním samotného simvastatinu. Limit dávky simvastatinu u pacientů léčených amlodipinem je 20 mg denně.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla pozorována reprodukční toxicita při vysokých dávkách (viz bod 5.3). Použití v těhotenství se doporučuje, pouze pokud neexistuje bezpečnější alternativa a nemoc sama o sobě nese vyšší riziko pro matku i 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

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány vratné biochemické změny hlavičky spermie. Klinické údaje vztahující se k možnému vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii na potkanech byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

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

Amlodipin Vitabalans má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacienti užívající amlodipin trpí závratěmi, bolestmi hlavy, únavou nebo nevolností, schopnost reagovat může být narušena.

Doporučuje se opatrnost zejména na počátku léčby.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucími účinky nejčastěji hlášené během léčby jsou ospalost, závratě, bolesti hlavy, bušení srdce, návaly horka, bolesti břicha, nevolnost, otoky kotníků, otoky a únava.

##### *Nežádoucí účinky v tabulkovém formátu*

Následující nežádoucí účinky 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 ( $< 1/10\,000$ ).

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

| Třída orgánového systému            | Četnost      | Nežádoucí účinek                |
|-------------------------------------|--------------|---------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Velmi vzácné | Leukocytopenie, trombocytopenie |
| Poruchy imunitního systému          | Velmi vzácné | Alergické reakce                |
| Poruchy metabolismu a výživy        | Velmi vzácné | Hyperglykémie                   |

|                                                             |              |                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Psychiatrické poruchy</b>                                | Méně časté   | Nespavost, změny nálady (včetně úzkosti), deprese                                                                              |
|                                                             | Vzácné       | Zmatenost                                                                                                                      |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                            | Časté        | Somnolence, závrať, bolest hlavy (zvláště na začátku léčby)                                                                    |
|                                                             | Méně časté   | Třes, dysgeuzie, synkopa, hypestézie, parestézie                                                                               |
|                                                             | Velmi vzácné | Hypertonie, periferní neuropatie                                                                                               |
| <b>Poruchy oka</b>                                          | Méně časté   | Porucha zraku (včetně diplopie)                                                                                                |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>                             | Méně časté   | Tinitus                                                                                                                        |
| <b>Srdeční poruchy</b>                                      | Časté        | Palpitace                                                                                                                      |
|                                                             | Velmi vzácné | Infarkt myokardu, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)                                 |
| <b>Cévní poruchy</b>                                        | Časté        | Nával horka                                                                                                                    |
|                                                             | Méně časté   | Hypotenze                                                                                                                      |
|                                                             | Velmi vzácné | Vaskulitida                                                                                                                    |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>           | Méně časté   | Dyspnoe, rinitida                                                                                                              |
|                                                             | Velmi vzácné | Kašel                                                                                                                          |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                           | Časté        | Bolest břicha, nauzea                                                                                                          |
|                                                             | Méně časté   | Zvracení, dyspepsie, změna funkce střev (včetně průjmu či zácpy), 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                                                  |
|                                                             | Velmi vzácné | Angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosensitivita |
|                                                             | Není známo   | Toxická epidermální nekrolýza                                                                                                  |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b> | Časté        | Otok kotníků                                                                                                                   |
|                                                             | Méně časté   | Artralgie, myalgie, svalové křeče, bolest zad                                                                                  |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>                       | Méně časté   | Poruchy močení, noční pomočování, zvýšená četnost močení                                                                       |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu</b>         | Méně časté   | Impotence, gynekomastie                                                                                                        |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>            | Časté        | Edém, únava                                                                                                                    |
|                                                             | Méně časté   | Bolest na hrudi, asténie, bolest, malátnost                                                                                    |
| <b>Vyšetření</b>                                            | Méně časté   | Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti                                                                           |

\*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 úmyslným předávkováním jsou u lidí omezené.

#### *Symptomy*

Dostupné údaje naznačují, že masivní předávkování by mohlo vést k závažné periferní vazodilataci a pravděpodobně k reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně déle trvající systémová hypotenze vedoucí až k šoku s fatálním koncem.

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 kardiiovaskulární podporu zahrnující časté monitorování srdeční a respirační funkce, zvýšenou polohu končetin a sledování cirkulujícího objemu tekutin a výdeje moči.

Při obnově cévního tonu a krevního tlaku může být užitečný vasokonstriktor, za předpokladu, že jeho použití není kontraindikováno. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro zvrácení účinku blokády kalciových kanálů.

V některých případech může být užitečné provést výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí až do 2 hodin po požití 10 mg amlodipinu snižuje rychlost absorpce amlodipinu.

Jelikož je amlodipin silně vázán na plasmatické bílkoviny, nemá dialýza větší význam.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

ATC kód: C08CA01

Amlodipin je inhibítozem transportu kalciových iontů dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kalciových kanálů neboli antagonist kalciových iontů) - inhibuje tedy transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cév.

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévních stěn. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginy pectoris,

nebyl dosud zcela poznán, avšak je známo, že amlodipin snižuje celkovou ischemickou zátěž následujícími dvěma mechanismy:

1) Amlodipin rozšiřuje periferní arterioly a tím snižuje celkový periferní odpor (afterload), proti kterému srdce pracuje. Jelikož srdeční tep zůstává stabilní, toto snížení zátěže srdce vede ke snížení spotřeby energie a požadavků myokardu na kyslík.

2) Mechanismus účinku amlodipinu pravděpodobně zahrnuje dilataci hlavních koronárních cév a koronárních arteriol jak v normálních, tak v ischemických oblastech. Tato dilatace zvyšuje dodávku kyslíku do myokardu u pacientů se spasmem koronárních arterií (Prinzmetalova neboli variantní angina).

U pacientů s hypertenzí při dávkování jednou denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po dobu celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku však podání amlodipinu nevede k akutní hypotenzii.

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

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

Účinnost amlodipinu v prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční byla hodnocena v nezávislé multicentrické randomizované dvojité slepé studii kontrolované placebem 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, betablokátory, diuretiky a acetylsalicylovou kyselinou. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v Tabulce 1. Výsledky indikují, 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**

| Výstup                                                  | Poměr kardiovaskulárních příhod,<br>počet (%) |            |            | amlodipin vs. placebo        |                     |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|---------------------|
|                                                         | amlodipin                                     | placebo    | enalapril  | Poměr rizik<br>(HR) (95% CI) | Hodnota<br><i>p</i> |
| <b>Primární cílový parametr</b>                         |                                               |            |            |                              |                     |
| Kardiovaskulární nežádoucí příhoda                      | 110 (16,6)                                    | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88)             | 0,003               |
| <b>Jednotlivé složky</b>                                |                                               |            |            |                              |                     |
| Koronární revaskularizace                               | 78 (11,8)                                     | 103 (15,7) | 95 (14,1)  | 0,73 (0,54-0,98)             | 0,03                |
| Hospitalizace kvůli angině                              | 51 (7,7)                                      | 84 (12,8)  | 86 (12,8)  | 0,58 (0,41-0,82)             | 0,002               |
| Nefatální IM                                            | 14 (2,1)                                      | 19 (2,9)   | 11 (1,6)   | 0,73 (0,37-1,46)             | 0,37                |
| Cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka | 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 MSS                                 | 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: CI - konfidenční interval, IM – infarkt myokardu, MSS – městnavé srdeční selhání.

#### *Použití u pacientů se srdečním selháním*

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie u pacientů se srdečním selháním třídy II až IV dle NYHA prokázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení měřeno tolerancí námahy, ejekční frakcí levé komory a klinickou symptomatologií.

Z placebem kontrolované studie (PRAISE) navržená pro hodnocení srdečního selhání u pacientů třídy III až IV dle NYHA léčených digoxinem, diuretiky a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) ukázala, že nedošlo po podání amlodipinu ke zvýšení rizika mortality nebo rizika kombinované mortality a morbidity u pacientů se srdečním selháním.

Následná dlouhodobá, placebem kontrolovaná studie (PRAISE 2) amlodipinu u pacientů se srdečním selháním třídy III a IV dle NYHA bez klinických příznaků nebo objektivního zjištění poukazujícího na probíhající ischemickou chorobu, kteří užívají stabilní dávky ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, prokázala, že amlodipin nemá žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. U té samé populace byla léčba amlodipinem spojena se zvýšeným výskytem edému plic.

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

Randomizovaná dvojitě zaslepená morbiditně - mortalitní studie nazvaná „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) byla provedena za účelem srovnání léčby 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 léčbou thiazidovým diuretikem, chlortalidonem 12,5-25 mg/den při léčbě mírné až středně těžké hypertenze.

Celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 či více let 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 na EKG či echokardiografií (20,9 %), kouření cigaret (21,9 %).

Primární cílový parametr byl souborem fatálních koronárních příhod či nefatálních infarktů myokardu. V tomto sledovaném parametru nebyl zjištěn významný rozdíl 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 zahrnující 268 dětí ve věku 6 až 17 let s převážně sekundární hypertenzí ukázalo porovnání dávky 2,5 mg a 5,0 mg amlodipinu s placebem, že obě dávky snížily systolický krevní tlak významně více než placebo. Rozdíl mezi těmito dvěma dávkami nebyl statisticky významný.

Dlouhodobé účinky amlodipinu na růst, pubertu a celkový vývoj nebyly studovány. Dlouhodobá účinnost amlodipinu při léčbě v dětství pro snížení kardiovaskulární morbidity a mortality v dospělosti rovněž nebyla stanovena.



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře absorbuje, přičemž maximálních hladin v krvi se dosáhne 6 až 12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje na 64 až 80 %.

Příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu.

### Distribuce

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie prokázaly, že přibližně 97,5 % obíhajícího amlodipinu je navázáno na plasmatické proteiny.

### Biotransformace

Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na neaktivní metabolity.

### Eliminace

Do moči se vyloučí 10 % nezměněné sloučeniny a 60 % metabolitů.

Terminální plasmatický eliminační poločas je asi 35 až 50 hodin a při dávkování jednou denně je konzistentní.

### *Použití u poruchy funkce jater*

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

### *Použití u starších pacientů*

Doba potřebná k dosažení maximálních plasmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších osob obdobná. Clearance amlodipinu má u starších pacientů sklon se snižovat, což vede ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu. Podle očekávání došlo u studované věkové skupiny pacientů s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

### *Použití u dětí a dospívajících*

U 74 dětí s hypertenzí ve věku 1 - 17 let (se 34 pacienty ve věku od 6 do 12 let a 28 pacienty ve věku od 13 do 17 let) užívajících amlodipin v dávkách 1,25 až 20 mg, podávaných buď jednou, nebo dvakrát denně, byla provedena populační farmakokinetická studie. U dětí od 6 do 12 let a dospívajících ve věku 13 až 17 let byla typická perorální clearance (CL/F) 22,5, respektive 27,4 l/hod u chlapců a 16,4, respektive 21,3 l/hod u dívek. Byla pozorována velká variabilita v expozici mezi jednotlivci. Údaje hlášené u dětí do 6 let jsou omezené.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

### *Reprodukční toxicita*

Studie reprodukční toxicity u potkanů a myší prokázaly zpoždění porodu, prodlouženou dobu porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než je maximální doporučená dávka u lidí stanovená jako mg/kg.

### *Snížení plodnosti*

Při dávkách do 10 mg/kg/den (8 násobek\* maximální dávky 10 mg pro člověka stanovená jako mg/m<sup>2</sup>) nebyl u potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dnů a samice po dobu 14 dnů před pářením) pozorován vliv na fertilitu. V jiné studii, při které byl potkaním samcům podáván amlodipin-besilát po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou u lidí stanovenou jako mg/kg, bylo pozorováno snížení plasmatických hladin folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu a zároveň snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

### *Karcinogenita, mutagenita*

U potkanů a myši, kterým byl podáván amlodipin v potravě po dobu 2 let v koncentracích počítaných tak, aby dostávali denní dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den nebyla prokázána žádná karcinogenita. Nejvyšší dávka (pro myši podobná jako maximální doporučená klinická dávka 10 mg stanovená jako mg/m<sup>2</sup>, pro potkany dvakrát vyšší\* než tato dávka) se blížila maximální tolerované dávce pro myši, nikoli však pro potkany.

Studie mutagenicity neprokázaly žádný vliv na úrovni genu nebo chromozomu, který by se vztahoval k léčivé látce.

\*Na základě hmotnosti pacienta 50 kg.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mikrokrystalická celulóza  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

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

Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

30, 60, 90, nebo 100 tablet v blistru (PVC/PVdC/Al).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

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

Vitabalans Oy  
Varastokatu 8  
13500 Hämeenlinna  
FINSKO  
Tel.: +358 3 615 600  
Fax: +358 3 618 3130

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Amlodipin Vitabalans 5 mg: 83/315/11-C

Amlodipin Vitabalans 10 mg: 83/316/11-C

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

Datum první registrace: 4. 5. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 1. 4. 2016

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 12. 2022