

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amlodipin Viatris 5 mg tablety
Amlodipin Viatris 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 5 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu)
Jedna tableta obsahuje 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku:

5 mg tableta

Bíle zbarvené, kulaté bikonvexní tablety, s vyraženým „5“ na straně jedné a dělicí rýhou na straně druhé.

10 mg tableta

Bíle zbarvené, kulaté bikonvexní tablety, s vyraženým „10“ na straně jedné a dělicí rýhou na straně druhé.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

V léčbě hypertenze i anginy pectoris je obvyklá počáteční dávka 5 mg amlodipinu 1x denně; tu je pak možno zvyšovat až na maximální 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 betablokátorům podávaným v adekvátních dávkách.

V případě současného podávání s thiazidovými diuretiky, betablokátory a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu není nutno dávkování nijak upravovat.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Podobnou dávku amlodipinu snášejí mladší pacienti i starší pacienti stejně dobře. U starších nemocných se doporučuje použít obvyklé dávkování amlodipinu, ale je třeba opatrnosti při zvyšování dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Změny plazmatických 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 s hypertenzí ve věku 6-17 let

Doporučená antihypertenzní perorální dávka u pediatrických pacientů ve věku 6-17 let je 2,5 mg 1x denně jako úvodní dávka. Pokud není dosaženo cílové hodnoty krevního tlaku po 4 týdnech léčby, je možné dávku zvýšit na 5 mg 1x denně. Podávání dávek vyšších než 5 mg za den 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, dihydropyridinové deriváty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- závažnou hypotenzí
- šokem (včetně kardiogenního šoku)
- obstrukcí výtokové části levé komory (např. stenóza aorty vysokého stupně)
- hemodynamicky nestabilní srdeční selhání 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 by měli být léčeni s opatrností.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů s těžkým srdečním selháním (NYHA třída III a IV) byl hlášen vyšší výskyt plicního edému u skupiny pacientů léčených amlodipinem než u skupiny léčené placebem (viz bod 5.1).

Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány s opatrností pacientům se městnavým srdečním selháním, z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

Pacienti s poruchou funkce jater

Poločas amlodipinu je prodloužen a hodnoty AUC jsou vyšší u pacientů s poruchou funkce jater; 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.

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Amlodipin může být u těchto pacientů podáván v běžných dávkách. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nesouvisí se stupněm poškození 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 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 významně zvýšit expozici amlodipinu, což vede k zvýšenému riziku hypotenze. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto požadováno pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

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, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Podávání amlodipinu s grapefruitem či grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože u některých pacientů může vést k vyšší biologické dostupnosti a to může zesílit antihypertenzní účinek amlodipinu.

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 se u pacientů náchylných k maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky

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

Takrolimus

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi, avšak farmakokinetický mechanismus této interakce není plně znám. 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.

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

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinem oproti simvastatinu, který byl podáván samostatně. Limit dávky simvastatinu u pacientů, kterým je podáván amlodipin je 20 mg denně.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích se zvířaty byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (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 reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. 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 může mít mírný nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacienti užívající amlodipin trpí závratěmi, bolestmi hlavy, únavou nebo nevolnostmi, schopnost reagovat může být narušena. Je nutná opatrnost, zvláště 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 účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby amlodipinem s následujícími frekvencemi:

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 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	Hyperglykemie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Deprese, změny nálady (včetně úzkosti), nespavost
	Vzácné	Zmatenost
Poruchy nervového systému	Časté	Somnolence, závrať, bolest hlavy (zvláště na začátku léčby)
	Méně časté	Třes, dysgeuzie, synkopa, hypestezie, parestezie
	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 či zácpy)
	Méně časté	Zvracení, sucho v ústech
	Velmi vzácné	Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Alopecie, purpura, změna barvy kůže, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, kopřivka
	Velmi vzácné	Angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosensitivita
	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	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, astenie
	Méně časté	Bolest na hrudi, bolest, malátnost
Vyšetření	Méně časté	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti

* nejčastěji odpovídající cholestáze

byly hlášeny výjimečné případy extrapyramidové poruchy

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

U lidí jsou omezené zkušenosti s úmyslným předávkováním.

Symptomy

Dostupné údaje naznačují, že celkové 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, elevace končetin a sledování cirkulujícího objemu tekutin a objemu vyloučené moči.

Vazokonstrikční látky mohou být užitečné při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku, pokud ovšem jejich aplikace není kontraindikována. Intravenózní podání kalcium glukonátu může být přínosné pro zvrácení účinků blokády kalciových kanálů.

V některých případech je 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.

Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny, dialýza nemá větší význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: C08CA01

Mechanismus účinku

Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kalciových kanálů neboli antagonist kalciových iontů) - inhibuje tedy transmembránový transport kalciových iontů do srdeční svaloviny a hladkého svalstva cévní stěny.

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, jímž amlodipin zmírňuje anginu pectoris, nebyl dosud zcela poznán, avšak je známo, že amlodipin snižuje celkovou ischemickou zátěž myokardu těmito dvěma mechanismy:

1. Amlodipin dilatuje periferní arterioly a tak snižuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce přečerpávat krev. Vzhledem k tomu, že srdeční frekvence při tom zůstává stabilní, snížení dotížení vede k odlehčení práce srdce a snížení spotřeby energie a kyslíkových nároků srdce.
2. Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních koronárních tepen a koronárních arteriol, a to jak v normálních, tak i v ischemií postižených oblastech. Důsledkem této dilatace je zvýšení přísunu kyslíku do myokardu u pacientů s koronárními spazmy (Prinzmetalovou čili variantní anginou pectoris).

Farmakodynamické účinky

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování 1x 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 anginy pectoris a dobu do vzniku 1 mm depresí úseku ST na EKG, 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 či dnou.

Klinická účinnost a bezpečnost

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 enalaprelem 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					
Poměr kardiovaskulárních příhod, počet (%)					amlodipin vs. placebo
Výstup	amlodipin	placebo	enalapril	Poměr rizik (HR) (95 % CI)	Hodnota <i>p</i>
Primární cílový parametr					

Kardiovaskulární nežádoucí příhoda	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Jednotlivé složky					
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 infarkt myokardu	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 městnavému srdečnímu 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
Nový výskyt onemocnění periferních cév	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Použití u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a na cvičení založené kontrolované klinické studie u pacientů se srdečním selháním NYHA třídy II-IV prokázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení měřeno cvičební tolerancí, ejekční frakcí levé komory a klinickou symptomatologií.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE), navržená pro hodnocení srdečního selhání u pacientů třídy III až IV NYHA dostávajících digoxin, diuretika a inhibitory ACE ukázala, že amlodipin nevedl ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbiditu u pacientů se srdečním selháním.

Následná placebem kontrolovaná studie (PRAISE 2) ukázala, že amlodipin nemá žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu u pacientů se srdečním selháním třídy III a IV NYHA bez klinických příznaků nebo objektivních zjištění poukazujících na základ ischemické choroby, kteří užívají stabilní dávky ACE inhibitorů, digitalis a diuretik. U té samé populace byla léčba amlodipinem spojena se zvýšeným výskytem edému plic.

Studie hodnotící preventivní léčbu infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizovaná dvojité zaslepená morbiditně/mortalitní studie nazvaná „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“ sledovala srovnání léčby novějšími léčivými přípravky: amlodipin 2,5 – 10 mg/den (blokátor kalciového kanálu) nebo lisinopril 10 – 40 mg/den (ACE inhibitor), podávanými jako léky první volby 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 let či více bylo randomizováno a sledováno průměrně po dobu 4,9 let. Pacienti měli alespoň 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 %), současné kouření cigaret (21,9 %).

Primární cílový parametr byl souborem fatálních koronárních příhod či nefatálních infarktů myokardu. V primárně 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 s 268 dětmi ve věku 6-17 let převážně se sekundární hypertenzí ukázalo srovnání dávek 2,5 mg a 5 mg amlodipinu s placebem, že obě dávky snižují 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 na snížení kardiovaskulární morbidity a mortality v dospělosti nebyla rovněž 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 – 80%.

Příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu.

Distribuce

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie *in vitro* prokázaly, 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 z 60% ve formě metabolitů.

Eliminace

Terminální plazmatický eliminační poločas činí 35 - 50 hodin a je při jedné denní dávce konzistentní.

Porucha 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%.

Starší pacienti

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

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 a 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 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 nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle 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 (8 násobek* maximální doporučené dávky pro člověka 10

mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené 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.

Kancerogeneze/mutogeneze

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/den 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 mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

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

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan vápenatý
Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Amlodipin tablety mohou být v:

- PVC/PVdC/Al blistru po 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 180 tabletách
- HDPE lahvičce s HDPE šroubovacím uzávěrem po 28, 30, 56, 100, 180, 500 tabletách

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

Do 30. 11. 2023

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate

Dublin 13
Irsko

Od 1. 12. 2023
Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Amlodipin Viatris 5 mg: 83/354/10-C
Amlodipin Viatris 10 mg: 83/355/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 5. 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 30. 3. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 8. 2023