

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Orcal Neo 5 mg tablety

Orcal Neo 10 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Orcal Neo 5 mg

Jedna tableta obsahuje 5 mg amlodipinu ve formě besilátu.

Orcal Neo 10 mg

Jedna tableta obsahuje 10 mg amlodipinu ve formě besilátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Orcal Neo 5 mg

Bílá nebo téměř bílá, podlouhlá tableta se zkosenými hranami, s půlicí rýhou na jedné straně a označená „5“ na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Orcal Neo 10 mg

Bílá nebo téměř bílá, podlouhlá tableta se zkosenými hranami, s půlicí rýhou na jedné straně a označená „10“ na druhé straně.

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 je obvyklá zahajovací dávka 5 mg jednou denně, již lze zvýšit na maximální dávku 10 mg v závislosti na individuální odpovědi pacienta. U hypertenzních pacientů se amlodipin používá v kombinaci s thiazidovým diuretikem, alfablokátorem, betablokátorem nebo inhibitorem enzymu konvertujícího angiotenzin. U anginy lze amlodipin užívat jako monoterapii nebo v kombinaci s jinými antianginózními léky u pacientů s anginou, která je refrakterní na nitráty a/nebo na odpovídající dávku betablokátorů.

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

#### *Pediatrická populace*

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

Doporučená antihypertenzní perorální dávka u pediatrických pacientů ve věku 6-17 let je 2,5 mg jednou denně jako počáteční dávka, titrovaná do 5 mg jednou denně, pokud po 4 týdnech není dosaženo cílových hodnot krevního tlaku. Dávky vyšší než 5 mg denně nebyly u pediatrických pacientů zkoumány (viz body 5.1 a 5.2).

##### *Děti mladší 6 let*

K dispozici nejsou žádné údaje.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

##### *Starší pacienti*

Amlodipin používaný v podobných dávkách u starších nebo mladších pacientů je stejně dobře snášen. U starších pacientů se doporučují normální dávkovací režimy, nicméně zvyšování dávky se musí provádět opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují se stupněm renálního poškození, proto se doporučuje normální dávkování. Amlodipin není dialyzovatelný.

##### *Porucha funkce jater*

Dávkovací doporučení u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nebyla stanovena; proto je nutno dávku volit opatrně, přičemž se musí začínat na nižších hodnotách dávkovacího rozmezí (viz body 4.4 a 5.2). Farmakokinetika amlodipinu nebyla při těžkém poškození funkce jater studována. Léčba amlodipinem se u pacientů s těžkou poruchou funkce jater musí zahajovat nejnižší dávkou a dávky se musí titrovat opatrně.

#### Způsob podání

Tablety k perorálnímu podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Amlodipin je kontraindikován u pacientů trpících:

- hypersenzitivitou na dihydropyridinové deriváty, amlodipin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- závažnou hypotenzí
- šokem (včetně kardiogenního šoku)
- obstrukcí výtokové cesty 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 by měli 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 zaznamenán vyšší výskyt plicního edému ve srovnání se skupinou užívající placebo (viz bod **Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.**). Blokátory vápníkového kanálu,

včetně amlodipinu, se musí u pacientů s městnavým srdečním selháním používat opatrně, protože mohou zvyšovat riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortality.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater je terminální poločas amlodipinu prodloužený a hodnoty AUC jsou vyšší; nebyla dosud stanovena žádná doporučení ohledně dávkování. Proto je u těchto pacientů třeba zahájit podávání amlodipinu na nižších hodnotách dávkovacího rozmezí, přičemž je nutná opatrnost, jak při zahajování léčby, tak při zvyšování dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být potřeba pomalá titrace dávky a pečlivé sledování.

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

Amlodipin lze u těchto pacientů používat v běžných dávkách. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují se stupněm renálního poškození. Amlodipin není dialyzovatelný.

#### *Orcal Neo obsahuje 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*

#### *Inhibitory CYP3A4:*

Souběžné použití amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erytromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může být příčinou výrazného vzestupu expozice amlodipinu, což vede ke zvýšenému riziku hypotenze. Klinické projevy těchto změn farmakokinetiky mohou být u starších osob výraznější. Proto může být potřeba klinického sledování a úpravy 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, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zesílení hypotenzního účinku.

Dantrolen (infuze): u zvířat jsou v souvislosti s hyperkalémií po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální fibrilace komor a kardiovaskulární kolaps. Kvůli riziku hyperkalémie se doporučuje vyhnout se podávání blokátorů vápníkového kanálu, jako je amlodipin, u pacientů citlivých na maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie.

### *Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky*

Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku může zesilovat účinek jiných léčivých přípravků s antihypertenzivními vlastnostmi.

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 lékových interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo u jiných skupin pacientů s výjimkou pacientů po transplantaci ledvin, u nichž byla pozorována variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (průměrně 0 % až 40 %). Je třeba zvážit monitorování hladin cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

**Simvastatin:** Současné podávání vícenásobných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu v porovnání se simvastatinem samotným. U pacientů léčených amlodipinem omezte dávku simvastatinu na 20 mg denně.

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

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

### *Těhotenství*

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla při vysokých dávkách pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Použití v těhotenství se doporučuje pouze v případě, že neexistuje bezpečnější alternativa, a pokud vlastní onemocnění představuje větší riziko 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 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Při rozhodování o tom, zda v kojení pokračovat nebo kojení ukončit nebo zda pokračovat v léčbě amlodipinem nebo zda ji vysadit, je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos terapie amlodipinem pro matku.

### *Fertilita*

U některých pacientů léčených blokátory vápníkového kanálu byly hlášeny reverzibilní biochemické změny v hlavičkách spermatozoí. Klinické údaje ohledně potenciálního vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostačující. V jedné studii na potkanech byly u samců zjištěny nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje.**

Amlodipin může mírně či středně silně ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacient užívající amlodipin trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, může být schopnost reagovat snížena. Na začátku léčby se doporučuje opatrnost.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### *Souhrn bezpečnostního profilu*

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby jsou ospalost, točení hlavy, bolesti hlavy, palpitace, zarudnutí, abdominální bolest, nauzea, otok kloubů, edém a únava.

### *Tabulkový seznam nežádoucích účinků*

Během léčby amlodipinem byly pozorovány a hlášeny následující nežádoucí účinky, jejichž četnost výskytu je uváděna takto: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $\leq 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $\leq 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $\leq 1/10\,000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci jednotlivých orgánových tříd jsou nežádoucí účinky seřazeny podle snižující se závažnosti:

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                             | <b>Četnost</b> | <b>Nežádoucí účinky</b>                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>                  | Velmi vzácné   | Leukocytopenie, trombocytopenie                                                                                        |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>                           | Velmi vzácné   | Alergické reakce                                                                                                       |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>                         | Velmi vzácné   | Hyperglykémie                                                                                                          |
| <b>Psychiatrické poruchy</b>                                | Méně časté     | Deprese, změny nálady (včetně úzkosti), nespavost                                                                      |
|                                                             | Vzácné         | Zmatenost                                                                                                              |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                            | Časté          | Somnolence, závrať, bolest hlavy (zejména na počátku léčby)                                                            |
|                                                             | Méně časté     | Třes, dysgeusie, synkopa, hypoestézie, parestézie                                                                      |
|                                                             | Velmi vzácné   | Hypertonie, periferní neuropatie                                                                                       |
|                                                             | Není známo     | Extrapiramidová porucha                                                                                                |
| <b>Poruchy oka</b>                                          | Časté          | Poruchy zraku (včetně diplopie)                                                                                        |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>                             | Méně časté     | Tinnitus                                                                                                               |
| <b>Srdeční poruchy</b>                                      | Časté          | Palpitace                                                                                                              |
|                                                             | Méně časté     | Arytmie (včetně bradykardie, komorová tachykardie a fibrilace síní)                                                    |
|                                                             | Velmi vzácné   | Infarkt myokardu                                                                                                       |
| <b>Cévní poruchy</b>                                        | Časté          | Zčervenání                                                                                                             |
|                                                             | Méně časté     | Hypotenze                                                                                                              |
|                                                             | Velmi vzácné   | Vaskulitida                                                                                                            |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>           | Časté          | Dušnost                                                                                                                |
|                                                             | Méně časté     | Kašel, rinitida                                                                                                        |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                           | Časté          | Bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy)                          |
|                                                             | Méně časté     | Zvracení, sucho v ústech                                                                                               |
|                                                             | Velmi vzácné   | Pankreatitida, gastritida, gingivální hyperplazie                                                                      |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>                       | Velmi vzácné   | Hepatitida, žloutenka, vzestup jaterních enzymů*                                                                       |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>                        | Méně časté     | Alopecie, purpura, zbarvení kůže, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, kopřivka                                   |
|                                                             | Velmi vzácné   | Angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita |
|                                                             | Není známo     | Toxická epidermální nekrolýza                                                                                          |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b> | Časté          | Otékání kotníků, svalové křeče                                                                                         |
|                                                             | Méně časté     | Artralgie, myalgie, bolest v zádech                                                                                    |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>                       | Méně časté     | Problémy při močení, močení během noci, zvýšená četnost močení                                                         |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>                 | Méně časté     | Impotence, gynekomastie                                                                                                |
| <b>Celkové poruchy a reakce</b>                             | Velmi časté    | Edém                                                                                                                   |

|                         |            |                                      |
|-------------------------|------------|--------------------------------------|
| <b>v místě aplikace</b> | Časté      | Únava, asténie                       |
|                         | Méně časté | Bolest na hrudi, bolest, malátnost   |
| <b>Vyšetření</b>        | Méně časté | Zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti |

\* obvykle 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků 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 lidí jsou zkušenosti se záměrným předávkováním omezené.

#### *Symptomy:*

Dostupné údaje ukazují, že velké předávkování může vyvolat rozsáhlou periferní vasodilataci s následnou výraznou a pravděpodobně reflexní tachykardií. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně prolongovaná systémová hypotenze včetně šoku s fatálním následkem.

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 častého sledování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin a zvýšené pozornosti cirkulujícímu objemu tekutin a výdeji moči.

K obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku může napomoci některá z vasokonstrikčních látek, pokud není jejich použití kontraindikováno. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů může být užitečné podat intravenózně monohydrát kalcium-glukonátu.

V některých případech může být přínosný výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům během až 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 vápníkového kanálu, selektivní blokátory vápníkového kanálu s převážně cévními účinky.  
ATC kód: C 08 CA 01

Amlodipin je inhibitor vstupu vápníkových iontů dihydropyridinové skupiny (pomalý blokátor kanálů neboli antagonist vápníkových iontů) a inhibuje transmembránový vstup vápníkových iontů do srdečního svalu a hladkého svalstva cév.

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu je založen na přímém relaxačním účinku na hladké svalstvo cév.

Přesný mechanismus, jímž amlodipin mírní anginu nebyl dosud plně vysvětlen, nicméně amlodipin snižuje celkovou ischemickou zátěž následujícími dvěma účinky:

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 myokardu a potřeby kyslíku.
2. Mechanismus účinku amlodipinu rovněž pravděpodobně zahrnuje dilataci hlavních koronárních arterií a koronárních arteriol, jak v normálních, tak v ischemických oblastech. Toto rozšíření zvyšuje myokardu dodávku kyslíku u pacientů se spasmem koronárních arterií (Prinzmetalová neboli variantní angina).

U pacientů s hypertenzí dávkování jednou denně poskytuje klinicky významné snížení krevního tlaku jak v poloze vleže, tak i ve stoje po dobu 24 hodin. V důsledku pomalého nástupu účinku není předmětem podávání amlodipinu akutní hypotenze.

U pacientů s anginou dávkování amlodipinu jednou denně zvyšuje celkovou dobu tolerance tělesné zátěže, dobu, za kterou dojde ke vzniku anginy a dobu za kterou dojde k poklesu úseku ST o 1 mm a snižuje jak frekvenci anginózních záchvatů, tak spotřebu tablet glycerol-trinitrátu.

Amlodipin nebyl spojen s žádnými metabolickými nežádoucími účinky nebo změnami plasmatických lipidů a je vhodný k podávání pacientům s astmatem, diabetem a dnou.

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

Účinnost amlodipinu při prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) byla hodnocena v nezávislé, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 1997 pacientů; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Z těchto pacientů bylo 663 léčeno amlodipinem v dávce 5 až 10 mg, 673 pacientů bylo léčeno enalapilem v dávce 10 až 20 mg a 655 pacientů bylo léčeno placebem, a to vedle standardní péče statiny, betablokátory, diuretiky a kyselinou acetylsalicylovou po dobu 2 let. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v Tabulce 1. Výsledky ukazují, že léčba amlodipinem byla u pacientů s ICHS spojena s menším počtem hospitalizací kvůli angině a revaskularizačním zákrokům.

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

| Výsledky                            | <u>Míry kardiovaskulárních příhod,</u><br><u>počet (%)</u> |            |            | <u>Amlodipin vs. placebo</u> |                  |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|------------------|
|                                     | Amlodipin                                                  | Placebo    | Enalapril  | Poměr rizik (95% CI)         | Hodnota <i>P</i> |
| <u>Primární kritérium hodnocení</u> |                                                            |            |            |                              |                  |
| Nežádoucí kardiovaskulární příhody  | 110 (16,6)                                                 | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88)             | ,003             |
| <u>Jednotlivé složky</u>            |                                                            |            |            |                              |                  |
| Koronární revaskularizace           | 78 (11,8)                                                  | 103 (15,7) | 95 (14,1)  | 0,73 (0,54-0,98)             | ,03              |
| Hospitalizace kvůli angině          | 51 (7,7)                                                   | 84 (12,8)  | 86 (12,8)  | 0,58 (0,41-0,82)             | ,002             |
| Nefatální IM                        | 14 (2,1)                                                   | 19 (2,9)   | 11 (1,6)   | 0,73 (0,37-1,46)             | ,37              |
| Mrtvice nebo TIA                    | 6 (0,9)                                                    | 12 (1,8)   | 8 (1,2)    | 0,50 (0,19-1,32)             | ,15              |
| Kardiovaskulární smrt               | 5 (0,8)                                                    | 2 (0,3)    | 5 (0,7)    | 2,46 (0,48-12,7)             | ,27              |
| Hospitalizace kvůli CHF             | 3 (0,5)                                                    | 5 (0,8)    | 4 (0,6)    | 0,59 (0,14-2,47)             | ,46              |
| Resuscitovaný srdeční arest         | 0                                                          | 4 (0,6)    | 1 (0,1)    | Neuplatní se                 | ,04              |
| Nový nástup periferní cévní nemoci  | 5 (0,8)                                                    | 2 (0,3)    | 8 (1,2)    | 2,6 (0,50-13,4)              | ,24              |

Zkratky: CHF - městnavé srdeční selhání; CI - interval spolehlivosti; IM - infarkt myokardu; TIA – přechodná ischemická příhoda.

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

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie, při nichž pacienti se srdečním selháním třídy II-IV podle NYHA ukázaly, že amlodipin nevede ke klinickému zhoršení hodnocenému na základě kapacity fyzické zátěže, levé ventrikulární ejekční frakce a klinické symptomatologie.

Studie PRAISE kontrolovaná placebem, navržená pro hodnocení srdečního selhání u pacientů se srdečním selháním třídy III až IV NYHA dostávajících digoxin, diuretika a inhibitory ACE ukázala, že amlodipin nezpůsobil zvýšení rizika mortality nebo kombinovaného rizika mortality a morbidoty se srdečním selháním.

Následná dlouhodobá, placebem kontrolovaná studie (PRAISE-2) amlodipinu u pacientů se srdečním selháním třídy III-IV podle NYHA bez klinických symptomů nebo objektivních nálezů nasvědčujících základnímu ischemickému onemocnění, kteří užívali stabilní dávky ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik ukázala, že amlodipin neměl účinek na celkovou kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné studii byl amlodipin spojován se zvýšeným výskytem plicního edému.

#### **Klinické hodnocení léčby s cílem zabránit infarktu myokardu (ALLHAT)**

Byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená studie morbidoty-mortality nazvaná Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) s cílem porovnat novější farmakoterapie: amlodipin v dávce 2,5 až 10 mg/d (blokátor vápníkového kanálu) nebo lisinopril v dávce 10 až 40 mg/d (ACE inhibitor) jako terapie první volby s léčbou thiazidovým diuretikem, chlorthalidonem v dávce 12,5 až 25 mg/d při mírné až středně těžké hypertenzi.

Celkem 33 357 hypertenzních pacientů ve věku 55 let a více bylo randomizováno a sledováno po střední hodnotu doby 4,9 roku. Pacienti měli nejméně jeden další rizikový faktor ICHS včetně: předchozího infarktu myokardu nebo mrtvice (> 6 měsíců před zařazením) nebo doloženou jinou kardiovaskulární aterosklerotickou nemoc (celkem 51,5 %), diabetes typu 2 (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofii levé komory diagnostikovou elektrokardiogramem nebo echokardiograficky (20,9 %), kouření cigaret v současnosti (21,9 %).

Primární kritérium hodnocení bylo složeno z fatální ICHS nebo nefatálního infarktu myokardu. V primárním kritériu hodnocení nebyl mezi léčbou založenou na amlodipinu a chlorthalidonu žádný rozdíl: RR 0,98 95% interval spolehlivosti (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Mezi sekundárními kritérii hodnocení byla incidence srdečního selhání (složka složeného kardiovaskulárního kritéria hodnocení) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem v porovnání se skupinou léčenou chlorthalidonem (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95% interval spolehlivosti [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Mezi skupinou léčenou amlodipinem a skupinou léčenou chlorthalidonem však nebyl žádný významný rozdíl v mortalitě ze všech příčin. RR 0,96 95% interval spolehlivosti [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

#### *Použití u dětí (ve věku 6 let a více)*

Studie 268 dětí ve věku 6-17 let s převážně sekundární hypertenzí porovnávací dávky 2,5 mg a 5,0 mg amlodipinu s placebem prokázala, že obě dávky snížily systolický krevní tlak významně více než placebo. Rozdíl mezi oběma dávkami nebyl statisticky významný.

Dlouhodobý vliv amlodipinu na růst, pubertu a obecný vývoj nebyl zkoumán. Dlouhodobý vliv léčby amlodipinem u dětských pacientů na snížení kardiovaskulární morbidoty a mortality v dospělosti rovněž nebyl stanoven.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Absorpce*

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře vstřebává s maximálními hladinami v krvi mezi 6 až 12 hodinami po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost amlodipinu byla odhadnuta mezi 64 a 80%.

Biologická dostupnost amlodipinu není příjmem potravy ovlivněna.

#### *Distribuce*

Distribuční objem je zhruba 21 l/kg. *In vitro* studie prokázaly, že přibližně 97,5% amlodipinu v oběhu je navázáno na bílkoviny krevní plazmy.

#### *Biotransformace/eliminace*

Terminální plazmatický eliminační poločas je asi 35 až 50 h a je konzistentní s dávkováním jednou denně. Amlodipin je extenzivně metabolizován játry na neaktivní metabolity, přičemž 10 % mateřské látky a 60% metabolitů se vylučuje močí.

#### *Pediatrická populace*

Do populační studie farmakokinetiky bylo zařazeno 74 dětí s hypertenzí ve věku od 1 do 17 let (34 pacientů bylo ve věku 6 až 12 let a 28 pacientů ve věku 13 až 17 let), kterým byl podáván amlodipin v dávce od 1,25 do 20 mg podané buď jednou, nebo dvakrát denně. Typická clearance po perorálním podání (CL/F) u dětí od 6 do 12 let byla 22,5 l/hod a dospívajících věku 13-17 let byla 27,4 l/hod, u pacientů mužského pohlaví a 16,4, respektive 21,3 l/hod u pacientek ženského pohlaví. Mezi jednotlivými pacienty byly pozorovány velké rozdíly v expozici. Pro děti mladší 6 let jsou k dispozici pouze omezená data.

#### *Starší pacienti*

Čas nezbytný pro dosažení maximálních koncentrací amlodipinu v krevní plazmě je u starších a mladších osob podobný. Clearance amlodipinu má tendenci ke snížení s výsledným zvětšením AUC a prodloužením terminálního poločasu eliminace u starších pacientů. Zvýšení AUC a eliminačního poločasu u pacientů s měštnavým srdečním selháním odpovídalo očekávaným hodnotám v této studované věkové skupině pacientů.

#### *Porucha funkce jater*

Ohledně podávání amlodipinu pacientům s poškozením jater jsou k dispozici je velmi omezené klinické údaje. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou clearance amlodipinu, což vede k delšímu poločasu a ke zvýšení AUC o přibližně 40 až 60 %.

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

#### *Reprodukční toxikologie*

Reprodukční studie na potkanech a myších ukázaly zpoždění data vrhu, prodloužené trvání předporodních stahů a snížené přežití potomstva při dávkách přibližně 50krát vyšších, než maximální doporučená dávka pro lidi založeno na mg/kg.

#### *Ovlivnění fertility*

U potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice 14 dní před pářením) v dávkách až 10 mg/kg/den (8násobek\* maximální doporučené dávky pro lidi 10 mg na základě mg/m<sup>2</sup>) nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu. V jiné studii na potkanech, ve které byli samci potkanů léčení amlodipin–besilátem po dobu 30 dní v dávce srovnatelné s dávkou pro lidi na základě mg/kg, byly zjištěny snížené plasmatické hladiny folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu a snížení hustoty spermatu a počtu dospělých spermatid a Sertoliho buněk.

#### *Karcinogeneze, mutagenese*

Potkani a myši léčení amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby dávaly hladiny denních dávek 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nevykázali žádné známky karcinogenity. Nejvyšší dávka (u myši podobná jako maximální doporučené dávky pro lidi 10 mg na základě mg/m<sup>2</sup> a u potkanů dvojnásobná) byla blízko maximální tolerované dávce pro myši, nikoli však pro potkany.

Studie mutagenity neodhalily žádné účinky související s léčivem ani na genové, ani na chromosomální úrovni.

\*Založeno na hmotnosti pacienta 50 kg

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

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

Blistr: Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tablety jsou baleny v Al/PVC blistrech nebo v Al/OPA/Alu/PVC blistrech, které jsou vloženy do krabičky, anebo jsou baleny do HDPE lahviček se šroubovacím uzávěrem (pojistným).

Velikosti balení:

Blistr (Al/PVC)/blistr (Al/OPA/Alu/PVC): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100, 120 tablet

HDPE lahvička: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 105, 120, 200, 250 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**

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

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

Orcal Neo 5 mg: 83/361/07-C  
Orcal Neo 10 mg: 83/362/07-C

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

Datum první registrace: 4.7.2007  
Datum posledního prodloužení registrace: 21.1.2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 9. 2024