

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Normodipine 5 mg
tablety

Normodipine 10 mg
tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Normodipine 5 mg:

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 5 mg ve formě amlodipini besilas 6,944 mg.

Normodipine 10 mg:

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 10 mg ve formě amlodipini besilas 13,889 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Normodipine 5 mg: Jedna tableta obsahuje 4,000 mg sodné soli karboxymethylškrobu, který obsahuje maximálně 0,168 mg sodíku.

Normodipine 10 mg: Jedna tableta obsahuje 8,000 mg sodné soli karboxymethylškrobu, který obsahuje maximálně 0,336 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Normodipine 5 mg: bílé až téměř bílé, podlouhlé tablety, na jedné straně vyraženo „5“.

Normodipine 10 mg: bílé až téměř bílé, podlouhlé tablety, na jedné straně vyraženo „10“, na druhé straně půlicí rýha.

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

V léčbě hypertenze i anginy pectoris je obvyklá počáteční dávka 5 mg přípravku Normodipine 1x denně, která může být v závislosti na individuální odpovědi pacienta zvýšena na maximální dávku 10 mg.

U pacientů s hypertenzí se přípravek Normodipine používá v kombinaci s thiazidovými diuretiky, alfablokátory, betablokátory nebo inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu.

U anginy pectoris se přípravek Normodipine může použít v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími antianginózními přípravky i u pacientů s anginou pectoris refrakterní vůči nitrátům a/nebo vůči blokátorům beta-adrenergických receptorů podávaným v adekvátních dávkách.

Při současném podávání s thiazidovými diuretiky, beta-blokátory a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu není nutno dávkování přípravku Normodipine upravovat.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Podobnou dávku přípravku Normodipine snášejí starší i mladší pacienti stejně dobře. U starších pacientů se doporučuje použít obvyklé dávkování, ale je třeba opatrnosti 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; stanovení dávky má být provedeno s opatrností a počáteční dávka má být na spodní hranici dávkovacího rozmezí (viz body 4.4 a 5.2). Farmakokinetika amlodipinu nebyla studována u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. Léčbu amlodipinem u těchto pacientů je nutné zahájit nejnižší doporučenou dávkou a pomalu ji titrovat.

Porucha funkce ledvin

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

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 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).

Tento přípravek neumožňuje podávání amlodipinu v dávce 2,5 mg.

Děti do věku 6 let

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tablety pro perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Normodipine je kontraindikovaný u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo dihydropyridinové deriváty nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- se závažnou hypotenzí.
- v šoku (včetně kardiogenního šoku).
- s obstrukcí výtokové části levé komory (např. stenóza aorty vysokého stupně).
- s hemodynamicky nestabilním srdečním selháním po akutním infarktu myokardu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

Srdeční selhání

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 amlodipin spojen s vyšší incidencí hlášení plicního edému, ačkoli nebyl významný rozdíl ve výskytu zhoršení srdečního selhání v porovnání s placebem (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány s opatrností pacientům s kongestivním srdečním selháním, z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Starší pacienti

U starších pacientů je třeba opatrnost při zvyšování dávek (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti se selháním ledvin

U těchto pacientů lze použít amlodipin v normálním dávkování. Změny plasmatických koncentrací amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg sodíku v jedné dávce, tj. je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na amlodipin

Inhibitory CYP3A4: Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu a tím zvýšit riziko vzniku hypotenze. Klinické důsledky těchto farmakokinetických změn mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky monitorovat a upravit dávku.

Induktory CYP3A4: Nejsou dostupné žádné údaje o účincích induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné užívání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, hypericum perforatum) může vést k nižší plasmatické koncentraci amlodipinu. Proto je třeba podávat amlodipin spolu s induktory CYP3A4 s opatrností.

Současné 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 po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Vzhledem k riziku hyperkalemie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat současného podání blokátorů kalciového kanálu, jako je amlodipin.

Účinek amlodipinu na jiné léčivé přípravky

Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku se sčítá s antihypertenzním účinkem jiných léčivých přípravků.

Takrolimus: Při současném podávání takrolimu s amlodipinem je riziko zvýšení hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanismus této interakce není plně znám. Aby se předešlo toxicitě takrolimu, je třeba u pacientů léčených amlodipinem monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby dávku takrolimu přizpůsobit.

Cyklosporin: U cyklosporinu a amlodipinu nebyly provedeny žádné studie interakcí u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací s výjimkou pacientů po transplantaci ledviny, kde byla pozorována proměnlivá zvýšení koncentrace (průměr 0 % - 40 %) cyklosporinu. U pacientů po transplantaci ledviny je třeba vzít v úvahu monitorování hladin cyklosporinu a může být třeba dávku cyklosporinu snížit.

Simvastatin: Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání simvastatinu samotného. Maximální dávka simvastatinu u pacientů léčených amlodipinem je 20 mg denně.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství nebyla u člověka stanovena.

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

Proto se použití amlodipinu v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Kojení

Není známo, zda se amlodipin vylučuje do lidského mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Normodipine.

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 na potkanech byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samečů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Amlodipin může mírně nebo středně ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacienti užívající amlodipin trpí závratí, bolestmi hlavy, únavou nebo nauzeou, může být jejich schopnost reagovat zhoršena. Je doporučena opatrnost, zvláště na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Nežádoucí účinky seřazené v tabulce

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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

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

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Velmi vzácné</i>	trombocytopenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému	<i>Velmi vzácné</i>	hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Velmi vzácné</i>	hyperglykemie
Psychiatrické poruchy	<i>Méně časté</i>	deprese, změny nálady (včetně úzkosti), nespavost
	<i>Vzácné</i>	zmatenost
Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	somnolence, závrať, bolest hlavy (zvláště na začátku léčby)
	<i>Méně časté</i>	třes, dysgeuzie, synkopa, hypestezie, parestezie
	<i>Velmi vzácné</i>	hypertonie, periferní neuropatie
Poruchy oka	<i>Časté</i>	porucha zraku (včetně diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Méně časté</i>	tinnitus
Srdeční poruchy	<i>Časté</i>	palpitace
	<i>Méně časté</i>	arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní)
	<i>Velmi vzácné</i>	infarkt myokardu
Cévní poruchy	<i>Časté</i>	zrudnutí
	<i>Méně časté</i>	hypotenze
	<i>Velmi vzácné</i>	vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Časté</i>	dyspnoe
	<i>Méně časté</i>	kašel, rinitida
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté</i>	bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna funkce střev (včetně průjmu a zácpy)
	<i>Méně časté</i>	zvracení, sucho v ústech

	<i>Velmi vzácné</i>	pankreatitida, gastritida, gingivální hyperplazie
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Velmi vzácné</i>	hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Méně časté</i>	alopecie, purpura, změny barvy kůže, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, urtikarie
	<i>Velmi vzácné</i>	angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivní reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<i>Časté</i>	otok kotníků, svalové křeče
	<i>Méně časté</i>	artralgie, myalgie, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Méně časté</i>	poruchy močení, nykturie, polakisurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<i>Méně časté</i>	erекtilní dysfunkce, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Velmi časté</i>	otok
	<i>Časté</i>	únava, astenie
	<i>Méně časté</i>	bolest na hrudi, bolest, nevolnost
Vyšetření	<i>Méně časté</i>	zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti

*většinou odpovídající cholestáze

Výjimečně byly hlášeny 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

U lidí jsou zkušenosti se záměrným předávkováním omezené.

Symptomy

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

Léčba

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí včetně častého monitorování srdeční a respirační funkce, elevace 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 blokády kalciových kanálů je užitečné podat intravenózně monohydrát kalcium-glukonátu.

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 se amlodipin ve značné míře váže na plasmatické bílkoviny, se nepředpokládá, že by dialýza byla přínosná.

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 inhibitorem transportu kalciových iontů dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kalciových kanálů neboli antagonist kalciových iontů) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iontů do srdečních buněk a do buněk hladkého svalstva cév.

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 objasněn, avšak je známo, že amlodipin snižuje rozsah ischemického poškození myokardu dvěma mechanismy:

1. Amlodipin dilataje periferní arterioly, a tak snižuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce pracovat. Vzhledem k tomu, že srdeční frekvence přitom zůstává stabilní, snížení dotížení 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 ischemických oblastech. Tato dilatace zlepšuje zásobení myokardu kyslíkem u pacientů se spasmem koronárních arterií (Prinzmetalova nebo variantní angina pectoris).

U pacientů s hypertenzí 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 anginózních bolestí a dobu do vzniku 1 mm depresí úseku ST na EKG a snižuje jak frekvenci anginózních atak, tak spotřebu glycerol-trinitrátu.

Podání amlodipinu nebylo spojeno s metabolickými nežádoucími účinky ani se změnami koncentrací lipidů v plasmě; podávání amlodipinu je vhodné i u pacientů s astmatem, diabetem či dnou.

Ischemická choroba srdeční (ICHS)

Účinnost amlodipinu v prevenci klinických příhod u normotenzních pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) byla hodnocena v nezávislé multicentrické randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii u 1997 pacientů (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT)). Z těchto pacientů bylo po dobu 2 let léčeno 663 pacientů amlodipinem v dávce 5-10 mg, 673 pacientů enalapilem 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 následující tabulce. Výsledky ukazují, že u pacientů s ischemickou chorobou srdeční léčba amlodipinem snížila výskyt nežádoucích kardiovaskulárních účinků a byla spojena s nižším počtem hospitalizací z důvodu anginy pectoris a s nižším počtem revaskularizačních výkonů.

Incidence významných klinických výstupů studie CAMELOT					
<u>Poměr kardiovaskulárních příhod,</u> <u>počet (%)</u>				<u>amlodipin vs. placebo</u>	
Výstup	amlodipin	placebo	enalapril	Poměr rizik (HR) (95% CI)	Hodnota <i>p</i>
<u>Primární cílový parametr</u>					
Kardiovaskulární nežádoucí příhoda	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Jednotlivé složky</u>					
Koronární revaskularizace	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizace kvůli angině	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

Zkratky: CI= interval spolehlivosti

Srdeční selhání

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie, při nichž pacienti se srdečním selháním třídy II - IV podle NYHA podstoupili zátěžový test, ukázaly, že amlodipin nevede ke zhoršení klinického stavu hodnoceného pomocí tolerance fyzické zátěže, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Z placebem kontrolované studie (PRAISE) vyplynulo, že u pacientů se srdečním selháním stupně III-IV dle NYHA léčených digoxinem, diuretiky a inhibitory ACE nedošlo po podání amlodipinu ke vzestupu rizika mortality nebo rizika kombinované mortality a morbiditu u pacientů se srdečním selháním.

V následující dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u nemocných se srdečním selháním NYHA III a IV bez klinických příznaků nebo bez objektivního nálezu svědčícího pro probíhající ischemickou chorobu, kteří užívali stabilní dávky inhibitorů ACE, digitalisu nebo diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou nebo kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné skupině nemocných bylo užívání amlodipinu spojeno s vyšším výskytem plicního edému.

Studie hodnotící preventivní léčbu infarktu myokardu

(Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT)

Dvojitě zaslepená, randomizovaná, mortalitní-morbiditní studie Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) sledovala srovnání léčby novějšími léky amlodipin 2,5 - 10 mg/den (blokátor kalciového kanálu) nebo lisinopril 10 - 40 mg/den (ACE inhibitor) s léčbou thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5 – 25 mg/den, podávanými jako terapie první linie, 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 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 statisticky významný rozdíl mezi léčbou amlodipinem a chlortalidonem: RR 0,98 95% CI [0,90-1,07] p=0,65. Mezi sekundárními cílovými parametry byl výskyt srdečního selhání (součást kombinovaného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem ve srovnání se skupinou léčenou chlortalidonem (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38; 95 % CI [1,25-1,52] p<0,001). Nicméně nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl v celkové mortalitě při léčbě amlodipinem a chlortalidonem. RR 0,96; 95 % CI [0,89-1,02] p=0,20.

Pediatrická populace (děti ve věku 6 let a více)

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.

Dlouhodobé účinky amlodipinu na růst, pubertu a celkový vývoj nebyly studovány.

Dlouhodobá účinnost léčby amlodipinem v dětství na snížení kardiovaskulární morbidity a mortality v dospělosti nebyla rovněž vyhodnocena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce, distribuce, vazba na plasmatické bílkoviny

Po perorálním podání v terapeutických dávkách je amlodipin dobře resorbován s dosažením vrcholové koncentrace v krvi za 6 - 12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 64 – 80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie *in vitro* prokázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu je navázáno na plasmatické bílkoviny.

Příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu.

Biotransformace/eliminace

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

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Farmakokinetická populační 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, v jedné nebo ve dvou dávkách denně.

U dětí ve věku 6 až 12 let byla typická hodnota perorální clearance (CL/F) 22,5 l/hod u chlapců a 16,4 l/hod u dívek. U dospívajících ve věku 13-17 let byla typická hodnota perorální clearance (CL/F) 27,4 l/hod u chlapců a 21,3 l/hod u dívek. Byla zjištěna velká variabilita v expozici amlodipinu mezi jedinci. Údaje hlášené u dětí ve věku do 6 let jsou omezené.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších, než jsou 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 (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipinem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plasmatické hladiny folikuly stimulujícího hormonu 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, 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 nikoli u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné na léku závislé účinky na genové nebo na chromozomální úrovni.

*Při tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza, granulovaná mikrokrystalická celulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení:

Normodipine 5 mg: 30 tablet

Normodipine 10 mg: 30 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.,
Gyömrői út 19-21,
1103 Budapešť,
Maďarsko.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Normodipine 5 mg: 83/019/02-C

Normodipine 10 mg: 83/020/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6.2.2002

Datum posledního prodloužení registrace: 22.5.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

6.4.2016