

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**GENAM 5 mg**

**GENAM 10 mg**

Tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Genam 5 mg: jedna tableta obsahuje 5 mg amlodipinum (jako amlodipini mesilas monohydricus)

Genam 10 mg: jedna tableta obsahuje 10 mg amlodipinum (jako amlodipini mesilas monohydricus)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku:

Genam 5 mg: bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety s vyraženým označením „5“ na jedné straně.

Genam 10 mg: bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety s půlicí rýhou a vyraženým označením „10“ na jedné straně

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Esenciální hypertenze.

Chronická stabilní a vazospastická angína pectoris.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Dospělí*

Pro léčbu hypertenze a angíny pectoris je zahajovací dávka 5 mg jednou denně. Pokud není dosaženo požadovaného terapeutického účinku během 2-4 týdnů, lze dávku zvýšit v závislosti na individuální odpovědi pacienta až na maximální denní dávku 10 mg (v jedné dávce).

*Děti s hypertenzí od 6 do 17 let věku*

Doporučená antihypertenzní perorální dávka je u dětských pacientů věku 6-17 let 2,5 mg jednou denně jako dávka zahajovací, která je titrována na dávku 5 mg jednou denně pokud se po 4 týdnech nedosáhne kontroly krevního tlaku. Dávky vyšší než 5 mg denně nebyly u dětských pacientů hodnoceny (viz bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti a bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti). Účinek amlodipinu na krevní tlak u pacientů mladších 6 let není známý.

Dávku 2,5 mg nelze získat z tablet Genam 5 mg protože tyto tablety nejsou vyráběny způsobem, který by umožňoval rozlomení na dvě stejné poloviny.

*Starší pacienti*

U starších pacientů se doporučuje normální dávkování, avšak při zvyšování dávky je nutná opatrnost (viz bod 5.2.).

*Pacienti s poškozenou funkcí ledvin*

U pacientů s poškozením ledvin může být amlodipin užíván v normálních dávkách (viz bod 5.2.).

#### *Pacienti s poškozenou funkcí jater*

U pacientů s poškozenou funkcí jater nebyl stanoven žádný dávkovací režim. Proto je třeba podávat amlodipin s opatrností (viz oddíl 4.4).

Tablety by se měly zapíjet sklenicí vody a užívat během jídla nebo nezávisle na jídle.

### **4.3 Kontraindikace**

Amlodipin je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na deriváty dihydropyridinu, amlodipin nebo na kteroukoli pomocnou látku
- závažnou hypotenzí
- šokem (včetně kardiogenního šoku)
- obstrukcí výtokové části levé komory (např. vysokým stupněm aortální stenózy)
- 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 obezřetností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u nemocných se závažným srdečním selháním (NYHA třída III a IV) byl hlášený výskyt plicního edému vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině s placebem; nebylo to však sdruženo se zhoršením srdečního selhání (viz část 5.1).

#### *Pacienti se zhoršenou funkcí jater*

Plazmatický poločas amlodipinu je prodloužený u pacientů se sníženou funkcí jater; dávkovací schéma nebylo u těchto pacientů stanoveno. Amlodipin je v těchto případech proto třeba podávat se zvláštní opatrností.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů je při zvyšování dávek nezbytná opatrnost. (viz část 5.2)

#### *Pacienti s ledvinnou nedostatečností*

Amlodipin může být u těchto nemocných použit v běžném dávkování. Změny plasmatické koncentrace amlodipinu neodráží stupeň ledvinné nedostatečnosti. Amlodipin není dialyzovatelný.

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

#### *Účinky jiných přípravků na amlodipin*

*CYP3A4 inhibitory:* Při doprovodné léčbě CYP3A4 inhibitory erytromycinem u mladších a diltiazemem u starších pacientů se plasmatické koncentrace amlodipinu zvýšily o 22% resp. o 50%. Klinický význam uvedeného nálezu je nicméně nejistý. Nelze vyloučit, že silné inhibitory CYP3A4 (jako ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) mohou zvýšit plasmatické koncentrace amlodipinu výrazněji než diltiazem. Amlodipin by se měl s CYP3A4 inhibitory podávat opatrně. Nebyly nicméně hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možno přisuzovat této interakci.

*CYP3A4 induktory:* Nejsou dostupná data týkající se účinku CYP3A4 induktorů na amlodipin. Doprovodné podání CYP3A4 induktorů (např. rifampicin, hypericum perforatum) může vést ke snížení plasmatické koncentrace amlodipinu. Amlodipin by se měl s CYP3A4 induktory podávat opatrně.

Při klinických studiích vzájemného ovlivňování s grapefruitovou šťávou, cimetidinem, hliníkem/hořčíkem (antacida) a sildenafilem nebyla farmakokinetika amlodipinu ovlivněna.

#### *Účinky amlodipinu na jiné přípravky*

Antihypertenzivní účinek amlodipinu zvyšuje antihypertenzivní účinky jiných antihypertenzivních látek.

V klinických studiích vzájemného ovlivňování amlodipin neovlivnil farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, etanolu (alkohol), warfarinu nebo cyklosporinu.

Amlodipin neovlivňuje výsledky laboratorních testů.

#### 4.6 Těhotenství a kojení

##### *Těhotenství*

Bezpečnost amlodipinu při humánním těhotenství nebyla zjištěna.

Reprodukční studie u potkanů neprokázala toxicitu kromě zpoždění data porodu a prodloužení jeho trvání v dávkách 50 krát vyšších než jsou nejvyšší doporučené dávky pro člověka.

Použití amlodipinu v těhotenství je doporučeno pouze v případě, že neexistuje bezpečnější alternativa a pokud vlastní onemocnění představuje pro matku i plod vyšší riziko.

##### *Kojení*

Není známo, zda je amlodipin vylučován do mateřského mléka. Při rozhodnutí zda pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit léčbu amlodipinem by se měla vzít v úvahu prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby amlodipinem pro matku.

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

Amlodipin může mít nepatrný až mírný vliv na schopnost řídit a používat stroje. Pokud pacient užívající amlodipin trpí závratěmi, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, schopnosti reagovat mohou být sníženy.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny při léčbě amlodipinem s následovnými frekvencemi: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) velmi vzácné ( $\leq 1/10000$ ).

<u>Třídy orgánových systémů</u>	<u>Četnost</u>	<u>Nežádoucí účinky</u>
<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>	<u>Velmi vzácné</u>	<u>Leukocytopenie, trombocytopenie</u>
<u>Poruchy imunitního systému</u>	<u>Velmi vzácné</u>	<u>Alergické reakce</u>
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>	<u>Velmi vzácné</u>	<u>Hyperglykémie</u>
<u>Psychiatrické poruchy</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Nespavost, změny nálady (včetně úzkosti), deprese</u>
	<u>Vzácné</u>	<u>Zmatenost</u>
<u>Poruchy nervového systému</u>	<u>Časté</u>	<u>Spavost, závratě, bolest hlavy (zvláště na počátku léčení)</u>
	<u>Méně časté</u>	<u>Třes, dysgeuzie, synkopy, hypestézie, parestézie</u>
	<u>Velmi vzácné</u>	<u>Hypertonie, periferní neuropatie</u>
<u>Poruchy oka</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Poruchy zraku (včetně dvojitého vidění – diplopie)</u>
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Tinnitus</u>
<u>Srdeční poruchy</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Palpitace</u>
	<u>Velmi vzácné</u>	<u>Infarkt myokardu, arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)</u>
<u>Cévní poruchy</u>	<u>Časté</u>	<u>Zrudnutí (návaly horka)</u>
	<u>Méně časté</u>	<u>Hypotense</u>

	<u>Velmi vzácné</u>	<u>Vaskulitida</u>
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Dušnost, rinitida</u>
	<u>Velmi vzácné</u>	<u>Kašel</u>
<u>Gastrointestinální poruchy</u>	<u>Časté</u>	<u>Bolest břicha, nevolnost</u>
	<u>Méně časté</u>	<u>zvracení, dyspepsie, změny způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy), suchost úst</u>
	<u>Velmi vzácné</u>	<u>Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásně</u>
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>	<u>Velmi vzácné</u>	<u>Hepatitida, žloutenka, zvýšená hladina jaterních enzymů*</u>
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáň</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Alopecie, purpura, změna barvy kůže, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém</u>
	<u>Velmi vzácné</u>	<u>Angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita</u>
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</u>	<u>Časté</u>	<u>Otok kotníku</u>
	<u>Méně časté</u>	<u>Artralgie, myalgie, svalové křeče, bolest zad</u>
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Poruchy močení, nykturie, zvýšená frekvence močení</u>
<u>Poruchy reprodukčního systému a prsů</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Impotence, gynekomastie</u>
<u>Celkové poruchy a reakce v místě podání</u>	<u>Časté</u>	<u>Otoky, únava</u>
	<u>Méně časté</u>	<u>Bolest hrudníku, astenie, bolesti, malátnost</u>
<u>Výsledky vyšetření</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti</u>

\*odpovídají hlavně cholestáze

## 4.9 Předávkování

Zkušenosti se záměrným předávkováním u člověka jsou omezené.

### *Příznaky*

Dostupné údaje naznačují, že mohutné předávkování může vést k nadměrné vasodilataci periferie s eventuální reflexní tachykardií. Byla hlášena zřetelná a pravděpodobně dlouhotrvající systémová hypotense až k šokovému stavu se smrtícím koncem.

### *Léčba*

Klinicky významná hypotense v důsledku předávkování amlodipinem si žádá aktivní kardiiovaskulární podporu včetně opakovaného monitorování srdečních a respiračních funkcí, zvednutí končetin a péče o objem cirkulujících tekutin a výdej moči.

Vasokonstriční látky mohou být prospěšné k obnovení cévního tonu a krevního tlaku, pod podmínkou že pro jejich použití nejsou žádné kontraindikace. Nitrožilní podání kalcium glukonátu může být prospěšné ke zvrácení účinku blokády kalciových kanálů.

V některých případech může být prospěšný výplach žaludku. Podání živočišního uhlí zdravým dobrovolníkům do dvou hodin od podání 10 mg amlodipinu prokázalo sníženou míru vstřebávání amlodipinu.

Vzhledem k tomu, že amlodipin je silně vázán na bílkoviny, dialýza pravděpodobně nepomáhá.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory kalciových kanálů (deriváty dihydropyridinu)

ATC kód: C08CA01

Amlodipin je antagonistou vápníku dihydropyridinové skupiny, který inhibuje vstup vápenatých iontů do srdečního svalu a hladkého svalstva cév. Antihypertenzní působení je výsledkem přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo arterií.

Mechanismus umožňující ústup angíny pectoris po podání amlodipinu nebyl dosud zcela vyjasněn, avšak účastní se dva následující mechanismy:

1. Amlodipin rozšiřuje periferní arterioly a tím snižuje celkový periferní odpor (afterload), proti kterému srdce pracuje. Protože tep zůstává stabilní, vede toto snížení zátěže srdce ke snížení spotřeby energie, stejně tak jako požadavků myokardu na kyslík.
2. Mechanismus účinku amlodipinu je pravděpodobně spojen s rozšířením hlavních koronárních cév a koronárních arterií. Toto rozšíření zvyšuje zásobování myokardu kyslíkem u pacientů trpících Prinzmetalovou angínou pectoris.

### *Pacienti se srdečním selháním*

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie s podstoupením zátěže u pacientů se srdečním selháním třídy II až IV dle NYHA ukázaly, že amlodipin nevede ke klinickému zhoršení, na základě měření tolerance zátěže, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE), navržená k hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy III a IV dle NYHA a léčených digoxinem, diuretiky a ACE-inhibitory ukázala, že podání amlodipinu nevedlo ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbidity pacientů se srdečním selháním.

V ověřovací, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) se ukázalo, že amlodipin neměl žádný vliv na celkovou nebo kardiovaskulární mortalitu pacientů se srdečním selháním třídy III a IV dle NYHA bez klinických příznaků nebo objektivních nálezů naznačujících probíhající ischemickou chorobu srdeční, kteří dostávali stále dávky ACE-inhibitorů, digitálistu a diuretik. Ve stejném souboru bylo podávání amlodipinu sdruženo s vyšším výskytem plicního edému, ačkoli nebyl zjištěn žádný významný rozdíl ve výskytu zhoršení srdečního selhání ve srovnání se skupinou s placebem.

Ve studii zahrnující 268 dětí ve věku mezi 6-17 lety s převážně sekundární hypertenzí srovnání dávky amlodipinu 2,5 mg a 5 mg a placebo ukázalo, že obě dávky snížily systolický krevní tlak významně více než placebo. Rozdíl mezi hodnocenými dávkami nebyl statisticky významný.

Dlouhodobý účinek amlodipinu na růst, dospívání a celkový vývoj nebyl hodnocen.

Dlouhodobá účinnost amlodipinu na vztah léčby v dětství ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality v dospělosti nebyla rovněž stanovena.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Absorpce/ distribuce*

Po perorálním podání v terapeutických dávkách je amlodipin pomalu resorbován. Absorpce amlodipinu není ovlivněna současným příjmem potravy. Absolutní biologická dostupnost nezměněné léčivé látky se pohybuje v rozmezí 64 - 80 %. Maximální plazmatické hladiny jsou dosaženy 6-12 hodin po podání. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie *in vitro* prokázaly přibližně 97,5% vazbu na bílkoviny krevní plazmy.

Populační farmakokinetická studie byla provedena na 74 hypertenzních dětech ve věku od 12 měsíců do 17 let (s 34 pacienty ve věku 6 až 12 let a 28 pacienty ve věku 13 až 17 let), kteří amlodipin v dávkách od 1,25 mg do 20 mg dostávali jednou nebo dvakrát denně. U dětí ve věku 6 až 12 let a dospívajících 13-17 let věku byla typická orální clearance (CL/F) 22,5 a 27,4 L/hod. v uvedeném pořadí u jedinců mužského pohlaví a 16,4 a 21,3 L/hod. v uvedeném pořadí u jedinců ženského pohlaví. Mezi jedinci byla pozorována vysoká variabilita expozice. Údaje zaznamenané u dětí mladších 6 let jsou omezené.

### *Biotransformace, eliminace*

Terminální plazmatický eliminační poločas činí 35 - 50 hodin. Ustáleného stavu je dosaženo po 7-8 dnech. Amlodipin je ve značné míře metabolizován na inaktivní metabolity. Asi 60% podané dávky se vylučuje močí, z toho 10% jako nezměněný amlodipin.

### *U starších osob*

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších osob podobná. Clearance amlodipinu inklinuje ke snížení s následným vzestupem AUC a poločasu vylučování u starších osob. Vzestup AUC a poločasu vylučování u pacientů s městnavým srdečním selháním byl ve studii věkových skupin v souladu s očekáváním (viz část 4.4).

### *Pacienti s poškozenou funkcí ledvin*

Amlodipin se v rozsáhlé míře přeměňuje na neaktivní metabolity: 10 % mateřské sloučeniny se vylučuje beze změny močí. Změny koncentrace amlodipinu v krevní plazmě nesouvisí se stupněm poškození ledvin. Tyto pacienty lze léčit normálními dávkami amlodipinu. Amlodipin není dialyzovatelný.

### *Pacienti se zhoršením jaterních funkcí*

Poločas amlodipinu se u pacientů se zhoršením jaterních funkcí prodlužuje.

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

Studie na zvířatech neprokázaly žádná zvláštní rizika pro lidi. To se zakládá na informacích z konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a karcinogenity. Reprodukční studie na potkanech ukázaly pozdržení porodu, obtíže během předporodních stahů a zvýšený výskyt fetální a neonatální smrti při vysokých dávkách.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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 uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.  
Uchovávejte v původním obalu.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

PVC/PE/PVDC- Al blistr

Velkosti balení:

5 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 a 200 tablet

10 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 a 200 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky

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

GENERICON s.r.o.  
Anny Letenské 1108/15  
120 00 Praha 2  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)**

5 mg: 83/092/06-C

10 mg: 83/093/06-C

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

15. 3. 2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12.11.2010