

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Amlodipin Krka d.d. 5 mg tablete
Amlodipin Krka d.d. 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Amlodipin Krka d.d. 5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Amlodipin Krka d.d. 10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Amlodipin Krka d.d. 5 mg tablete

Tablete so bele barve, okrogle (premera 8 mm), rahlo bikonveksne, s prirezanimi robovi in z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Amlodipin Krka d.d. 10 mg tablete

Tablete so bele barve, okrogle (premera 11 mm), rahlo bikonveksne, s prirezanimi robovi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več.

Zdravljenje kronične stabilne angine pektoris pri odraslih.

Zdravljenje vazospastične (Prinzmetalove) angine pektoris pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Tako pri hipertenziji kot pri angini pektoris je običajni začetni odmerek 5 mg zdravila Amlodipin Krka d.d. enkrat na dan, ta odmerek pa je, odvisno od odziva pri posameznem bolniku, mogoče povečati do največjega odmerka 10 mg.

Pri hipertenzivnih bolnikih se amlodipin lahko uporablja v kombinaciji s tiazidnim diuretikom, antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa, antagonistom adrenergičnih receptorjev beta ali z zaviralcem angiotenzinske konvertaze. Amlodipin se za zdravljenje angine pektoris lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje angine pektoris, pri bolnikih z angino pektoris, ki ni odzivna na nitrate in/ali ustrezne odmerke antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

Pri sočasnem jemanju tiazidnih diuretikov, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in zaviralcev angiotenzinske konvertaze prilagajanje odmerkov zdravila Amlodipin Krka d.d. ni potrebno.

PI Text046384 1	- Updated:	Page 2 of 12
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Amlodipin, uporabljen v podobnih odmerkih pri starejših ali mlajših bolnikih, oboji enako dobro prenašajo. Pri starejših bolnikih je priporočljiva uporaba običajnih režimov odmerjanja, pri povečevanju odmerkov pa je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljiv režim odmerjanja ni določen, zato je treba odmerek izbrati previdno in pričeti z odmerki s spodnje meje območja odmerjanja (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Farmakokinetike amlodipina pri hudi okvari jeter niso preučili. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočljivo uvesti najnižji odmerek amlodipina in ga povečevati počasi.

Okvara ledvic

Spremembe v koncentracijah amlodipina v plazmi niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare, zato je priporočljivo običajno odmerjanje. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki s hipertenzijo, stari od 6 do 17 let

Priporočljivi začetni peroralni odmerek za zdravljenje hipertenzije pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let, je 2,5 mg enkrat na dan, ki pa se lahko poveča na 5 mg enkrat na dan, če po 4 tednih ciljni krvni tlak ni dosežen. Odmerkov, ki presegajo 5 mg na dan, pri pediatričnih bolnikih niso preučili (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Otroci, mlajši od 6 let

Podatki niso na voljo.

Način uporabe

tableta za peroralno uporabo

4.3 Kontraindikacije

Amlodipin je kontraindiciran pri bolnikih s/z:

- preobčutljivostjo na derivate dihidropiridina, amlodipin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- hudo hipotenzijo.
- šokom (vključno s kardiogenim šokom).
- zaporo pretoka krvi iz levega prekata (npr. močno izražena aortna stenoza).
- hemodinamično nestabilnim srčnim popuščanjem po akutnem miokardnem infarktu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista dokazani.

Bolniki s srčnim popuščanjem

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA), so poročali o večji pogostnosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (glejte poglavje 5.1). Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za prihodnje srčnožilne zaplete in umrljivost.

Bolniki z okvaro jeter

PI_Text046384_1	- Updated:	Page 3 of 12
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila določena. Amlodipin je zato pri teh bolnikih treba uvesti v odmerkih s spodnje meje območja odmerjanja in ga uporabljati previdno, tako ob začetku zdravljenja kot tudi ob povečanju odmerka. Pri bolnikih z okvaro jeter bo morda potrebno počasno povečevanje odmerka in pozorno spremljanje.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je pri povečevanju odmerka potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Amlodipin se pri teh bolnikih lahko uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe v koncentracijah amlodipina v plazmi niso sorazmerne s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi drugih zdravil na amlodipin

Zaviralci CYP3A4: Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolni antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu, s čimer se poveča tveganje za hipotenzijo. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Induktorji CYP3A4: Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Sočasno jemanje amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljivo, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Dantrolen (infuzija): Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vplivi amlodipina na druga zdravila

Učinki amlodipina na znižanje krvnega tlaka in učinki drugih antihipertenzivov na znižanje krvnega tlaka se seštevajo.

Takrolimus: Obstaja tveganje za zvišanje ravni takrolimusa v krvi ob sočasni uporabi amlodipina, vendar farmakokinetični mehanizem tega medsebojnega delovanja ni popolnoma jasen. Ob uporabi amlodipina pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom, je treba, v izogib škodljivim učinkom takrolimusa, skrbno spremljati njegovo raven v krvi in po potrebi prilagoditi njegov odmerek.

Klaritromicin: Klaritromicin je zaviralec CYP3A4. Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno s klaritromicinom.

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zaviralci mehanistične tarče ramapicina (mTOR): Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Ciklosporin: Študije medsebojnega delovanja med ciklosporinom in amlodipinom na zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah, razen pri bolnikih z ledvičnim presadkom, pri katerih so opazili spremenljivo povečanje koncentracije ciklosporina (za povprečno 0–40 %), niso bile izvedene. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki prejemajo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju nivoja ciklosporina in zmanjšanju odmerka ciklosporina, če je to potrebno.

Simvastatin: Sočasno jemanje 10 mg odmerka amlodipina z 80 mg odmerkom simvastatina je po več odmerkih povzročilo povečanje izpostavljenosti simvastatinu za 77 % v primerjavi z jemanjem samega simvastatina. Pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, je treba dnevni odmerek simvastatina omejiti na 20 mg.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost uporabe amlodipina med nosečnostjo pri človeku ni dokazana.

V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire, in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Dojenje

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan. Odločitev o nadaljevanju ali prenehanju dojenja oziroma o nadaljevanju ali prenehanju zdravljenja z amlodipinom je treba sprejeti, upoštevajoč korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z amlodipinom za mater.

Plodnost

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavi semenčice. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, pojavlja omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, je njihova zmožnost reagiranja lahko zmanjšana. Previdnost je še zlasti priporočljiva na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali med zdravljenjem, so somnolenca, omotica, glavobol, palpitacije, navali rdečice, bolečine v trebuhu, navzea, otekanje gležnjev, edem in utrujenost.

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pregled neželenih učinkov v obliki preglednice

Med zdravljenjem z amlodipinom so opažali naslednje neželene učinke, pogostnost njihovega pojavljanja pa je bila naslednja:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost pojavljanja	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	levkocitopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	zelo redki	alergijske reakcije
Presnovne in prehranske motnje	zelo redki	hiperglikemija
Psihiatrične motnje	občasni	nespečnost, spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo), depresija
	redki	zmedenost
Bolezni živčevja	pogosti	somnolenca, omotica, glavobol (še posebno na začetku zdravljenja)
	občasni	tremor, motnje v zaznavanju okusa, sinkopa, hipestezija, parestezija
	zelo redki	hipertonija, periferna nevropatija
	neznana pogostnost	ekstrapiramidna motnja
Očesne bolezni	pogosti	motnje vida (vključno z diplopijo)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus
Srčne bolezni	pogosti	palpitacije
	občasni	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)
	zelo redki	miokardni infarkt
Žilne bolezni	pogosti	navali rdečice
	občasni	hipotenzija
	zelo redki	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	dispneja
	občasni	kašelj, rinitis
Bolezni prebavil	pogosti	bolečine v trebuhu, navzea, dispepsija, spremembe pri odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtjem)
	občasni	bruhanje, suha usta
	zelo redki	pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	hepatitis, zlatenica in zvišanje ravni jetrnih encimov*
Bolezni kože in podkožja	občasni	alopecija, purpura, sprememba barve kože, hiperhidroza, srbenje, izpuščaj, eksantem, urtikarija

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	zelo redki	angioedem, multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzibilizacija
	neznana pogostnost	toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	otekanje gležnjev, mišični krči
	občasni	artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil	občasni	motnje uriniranja, nikturija, zvečana pogostnost uriniranja
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	impotenca, ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	edem
	pogosti	utrujenost, astenija
	občasni	bolečine v prsih, bolečine, slabo počutje
Preiskave	občasni	zvečanje ali zmanjšanje telesne mase

*o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanje pri ljudeh so omejene.

Simptomi

Razpoložljivi podatki nakazujejo, da bi izrazito preveliko odmerjanje lahko povzročilo obsežno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno dalj časa trajajoči sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Zdravljenje

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno srčnožilno podporo, vključno s pogostim nadzorovanjem srčne in dihalne funkcije, namestitvijo okončin v dvignjen položaj in s pozornim spremljanjem volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina.

Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, če niso prisotne kontraindikacije za njegovo uporabo. Intravensko dani kalcijev glukonat je lahko koristen pri

PI_Text046384_1	- Updated:	Page 7 of 12
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

nevtalizaciji učinkov zavrtja kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih bi lahko bilo koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v časovnem obdobju 2 ur po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjšala stopnjo njegove absorpcije.

Ker je amlodipin v veliki meri vezan na plazemske beljakovine, dializa verjetno ne bi koristila.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci kalcijevih kanalčkov, selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile; oznaka ATC: C08CA01.

Mehanizem delovanja

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov in sodi v skupino dihidropiridinov (zaviralec počasnih kanalčkov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira vstop kalcijevih ionov preko membrane v srčno mišico in gladko mišičje žil.

Farmakodinamični učinki

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil. Natančnega mehanizma, prek katerega amlodipin olajša angino pektoris, še niso v celoti določili, vendar pa je znano, da amlodipin zmanjša skupno ishemično obremenitev z naslednjima učinkoma:

1. Amlodipin širi periferne arteriole in s tem zmanjša skupni periferni upor (breme), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Ker srčni utrip ostaja stabilen, taka razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.
2. Mehanizem delovanja amlodipina verjetno vključuje tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta širitev poveča dovod kisika v srčno mišico pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova ali variantna angina pektoris).

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan privede do klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka v 24-urnem časovnem obdobju, tako v ležečem kot v stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja jemanje amlodipina ne povzroča akutne hipotenzije.

Pri bolnikih z angino pektoris odmerjanje amlodipina enkrat na dan podaljša skupni čas telesne dejavnosti, podaljša čas do začetka pojava angine pektoris in čas, v katerem pride do depresije segmenta ST za 1 mm, ter zmanjša tako pogostost napadov angine pektoris kot porabo tablet nitroglicerina.

Uporaba amlodipina ni bila povezana z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali s spremembo ravni lipidov v plazmi, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, diabetesom in protinom.

Klinična učinkovitost in varnost

Uporaba pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo

Učinkovitost amlodipina pri preprečevanju kliničnih dogodkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo so ocenjevali v neodvisni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 1.997 bolnikih; študija se je imenovala CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). Poleg običajnega zdravljenja s statini, antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki in acetilsalicilno kislino v časovnem obdobju

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

2 let, je 663 izmed teh bolnikov dodatno prejemalo amlodipin v odmerku 5 mg–10 mg, 673 jih je dodatno prejemalo enalapril v odmerku 10 mg–20 mg, 655 pa jih je dodatno prejemalo placebo. Ključni rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 1. Rezultati kažejo, da je zdravljenje z amlodipinom povezano z manjšim številom sprejemov v bolnišnico zaradi angine pectoris in z manjšim številom revaskularizacijskih postopkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo.

Preglednica 1. Pogostnost pojavljanja pomembnih kliničnih izidov v študiji CAMELOT

izidi	srčnožilni dogodki, št. (%)			amlodipin v primerjavi s placebom	vrednost <i>P</i>
	amlopidin	placebo	enalapril	razmerje tveganja (95 % IZ)	
<u>glavni opazovani dogodek</u>					
srčnožilni neželeni učinki	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54– 0,88)	0,003
<u>posamezne komponente</u>					
koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54– 0,98)	0,03
hospitalizacija zaradi angine pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41– 0,82)	0,002
miokardni infarkt, ki se ni končal s smrtjo	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37– 1,46)	0,37
kap ali prehodni ishemični napad	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19– 1,32)	0,15
smrt zaradi srčnožilnih vzrokov	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48– 12,7)	0,27
hospitalizacija zaradi kongestivnega srčnega popuščanja	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14– 2,47)	0,46
zastoj srca z uspešnim oživljanjem	0	4 (0,6)	1 (0,1)	/	0,04
ponoven začetek periferne žilne bolezni	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50– 13,4)	0,24

Okrajšave: IZ – interval zaupanja

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Hemodinamske študije in na telesni dejavnosti temelječa nadzorovana klinična preskušanja pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA so pokazala, da amlodipin ni privedel do kliničnega poslabšanja, merjenega s sposobnostjo prenašanja telesne dejavnosti, iztisnim deležem levega prekata in klinično simptomatologijo.

S placebo nadzorovana študija (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation – PRAISE), katere namen je bil ovrednotenje bolnikov s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA, ki so prejemali digoksin, diuretike in zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE), je pokazala, da amlodipin ni privedel do povečanja tveganja za smrtni izid ali povečanja skupnega tveganja obolevnosti in umrljivosti pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

V nadaljevalni, dolgoročni, s placebo nadzorovani študiji (PRAISE-2) uporabe amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA brez kliničnih simptomov ali brez objektivno potrjene osnovne ishemične bolezni, ki so jemali ustaljene odmerke zaviralcev ACE, digitalisovih glikozidov in diuretikov, amlodipin ni imel nikakršnega vpliva na skupno srčnožilno umrljivost. Pri isti populaciji so uporabo amlodipina povezali s pogostejšimi poročili o pojavu pljučnega edema.

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravljenje za preprečevanje srčnega napada (študija ALLHAT)

Za primerjavo učinkov novejših zdravil, amlodipina v odmerku 2,5 mg–10 mg na dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopriila v odmerku 10 mg–40 mg na dan (zaviralec angiotenzinske konvertaze), ki sta bili uporabljene kot zdravili prve izbire, z učinki tiazidnega diuretika klortalidona v odmerku 12,5 mg–25 mg pri blagi do zmerni hipertenziji, so opravili randomizirano, dvojno slepo študijo ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), v kateri so ugotavljali obolevnost oziroma umrljivost.

Randomizirali so 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali v povprečju 4,9 leta. Bolniki so imeli vsaj en dodaten dejavnik tveganja za pojav koronarne srčne bolezni: predhodni miokardni infarkt ali možganska kap (> kot 6 mesecev pred vključitvijo) ali potrjena druga aterosklerotična srčnožilna bolezen (skupno 51,5 %), diabetes tipa 2 (36,1 %), holesterol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofija levega prekata, ugotovljena z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %), kajenje v času raziskave (21,9 %).

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom ali miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Pri primarnem opazovanem dogodku ni bilo pomembne razlike med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona: relativno tveganje 0,98, 95 % IZ [0,90–1,07], $p = 0,65$. Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pogostnost pojavljanja srčnega popuščanja (element sestavljenega kombiniranega srčnožilnega opazovanega dogodka) pomembno večja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, relativno tveganje 1,38, 95 % IZ [1,25–1,52], $p < 0,001$). Vendar pa med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona ni bilo pomembne razlike v umrljivosti zaradi vseh vzrokov. Relativno tveganje 0,96, 95 % IZ [0,89–1,02], $p = 0,20$.

Pediatrična populacija (starih 6 let in starejših)

V študiji, ki je vključevala 268 otrok v starosti 6–17 let, ki so imeli večinoma sekundarno hipertenzijo, je primerjava 2,5 mg odmerka in 5,0 mg odmerka amlodipina s placebom pokazala, da sta oba odmerka v pomembno večjem obsegu zmanjšala sistolični krvni tlak v primerjavi s placebom. Razlika med tema odmerkoma ni bila statistično pomembna.

Dolgoročnih vplivov amlodipina na rast, puberteto in splošni razvoj niso preučevali. Prav tako niso dokazali dolgoročne učinkovitosti zdravljenja z amlodipinom v otroštvu na zmanjšanje srčnožilne obolevnosti in umrljivosti v obdobju odraslosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija, porazdelitev, vezava na beljakovine v plazmi

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže najvišje ravni v krvi 6–12 ur po uporabi. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost amlodipina od 64 % do 80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. V študijah *in vitro* so ugotovili, da je približno 97,5 % v krvnem obtoku prisotnega amlodipina vezanega na beljakovine v plazmi.

Uživanje hrane na biološko uporabnost amlodipina ne vpliva.

Biotransformacija/izločanje

Končni razpolovni čas izločanja iz plazme znaša približno 35–50 ur, kar je v skladu z odmerjanjem enkrat na dan. Amlodipin se v jetrih v velikem obsegu presnavlja v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % osnovne učinkovine in 60 % presnovkov izloči v urin.

Okvara jeter

Kliničnih podatkov o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter je zelo malo. Ugotovili so, da pri bolnikih z insuficienco jeter le-ta zmanjša očistek amlodipina, kar se odraža v daljšem razpolovnem

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

času in zvišanju AUC za približno 40–60 %.

Starejši

Čas za doseg največjih koncentracij amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših bolnikih pogosto zmanjšan, kar se odraža v zvišanju AUC in podaljšanju razpolovnega časa izločanja. Zvišanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovani za preučevano starostno skupino bolnikov.

Pediatrična populacija

Pri 74 otrocih s hipertenzijo, starih od 1 do 17 let (34 bolnikov, starih od 6 do 12 let, in 28 bolnikov, starih od 13 do 17 let), ki so amlodipin prejeli v odmerku od 1,25 mg do 20 mg enkrat ali dvakrat na dan, je bila izvedena populacijska študija farmakokinetike. Značilen očistek pri peroralni uporabi (CL/F) je pri fantih starih od 6 do 12, let in mladostnikih, starih od 13 do 17 let, znašal 22,5 l/h oziroma 27,4 l/h, pri dekletih, starih od 6 do 12 let, in mladostnicah, starih od 13 do 17 let, pa 16,4 l/h oziroma 21,3 l/h. Med posamezniki so opazili veliko variabilnost v izpostavljenosti. Podatkov pri otrocih, mlajših od 6 let, je malo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Škodljiv vpliv na sposobnost za razmnoževanje

Študije vpliva na sposobnost za razmnoževanje na podganah in miših so pokazale poznejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od v mg/kg izraženih največjih priporočenih odmerkov za ljudi.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* v mg/m² izraženega največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi), niso opazili nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5 mg/kg/dan, 1,25 mg/kg/dan in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
predgelirani koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al-folija): 28, 30 in 90 tablet, v škatli.
Deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki (OPA/Al/PVC//Al-folija): 28 × 1, 30 × 1 in 90 × 1 tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02930/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 7. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 3. 2023