

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. Ime zdravila

Amlodigamma 10 mg tablete

2. Kakovostna in količinska sestava

Amlodigamma 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.

Amlodigamma 10 mg tablete:

Bele okrogle tablete z lomilno zarezo na obeh straneh. Tableta se lahko razdeli na enaki polovici.

4. Klinični podatki

4.1 Terapevtske indikacije

Esencialna hipertenzija.

Kronična stabilna in vazospastična angina pectoris.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

Za zdravljenje hipertenzije in angine pectoris je običajni začetni odmerek 5 mg enkrat na dan. Če v 2 – 4 tednih ne dosežemo želenega terapevtskega učinka, lahko glede na odziv posameznega bolnika ta odmerek povišamo na najvišji dnevni odmerek 10 mg na dan (kot enkratni odmerek). Amlodipin lahko uporabljamo kot monoterapijo ali v kombinaciji z drugimi zdravili za angino pectoris pri bolnikih z angino pectoris.

Otroci s hipertenzijo od 6 do 17 let starosti.

Priporočeni začetni antihipertenzivni peroralni odmerek pri pediatričnih bolnikih, starih 6-17 let je 2,5 mg enkrat dnevno in se postopoma povečuje do 5 mg enkrat dnevno, če ciljni krvni tlak ni dosežen v 4 tednih. Odmerkov, ki presegajo 5 mg dnevno, pri pediatričnih bolnikih niso preučevali (glejte poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti in poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti). Učinek amlodipina na krvni tlak pri bolnikih, mlajših od 6 let, ni znan.

Tablete Amlodigamma 10 mg niso primerne za začetni odmerek pri otrocih.

Starejši

Pri starejših priporočamo običajen režim odmerjanja, pri višanju odmerka pa je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z ledvično okvaro

Pri teh bolnikih lahko amlodipin uporabljamo v običajnih odmerkih (glejte poglavje 5.2). Amlodipin dajemo posebej previdno pri bolnikih na dializi. Amlodipin se ne dializira.

Bolniki z jetrno okvaro

Ustrezno odmerjanje za bolnike z jetrno okvaro ni bilo ugotovljeno, zato je treba amlodipin dajati previdno (glejte poglavje 4.4).

Tablete je treba vzeti s kozarcem vode in z ali brez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Amlodipin je kontraindiciran pri bolnikih s/z:

- preobčutljivostjo za dihidropiridinove derivate, amlodipin, ali katerokoli pomožno snov,
- hudo hipotenzijo,
- šokom (vključno s kardiogenim šokom),
- obstrukcijo izhodnega trakta levega prekata (denimo s hudo aortno stenozo),
- hemodinamično nestabilnim srčnim popuščanjem po akutnem infarktu miokarda.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi še nista dokazani.

Bolniki s srčnim popuščanjem:

Bolnike s srčnim popuščanjem zdravimo previdno. V dolgotrajni s placebom kontrolirani študiji bolnikov s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA) so v skupini bolnikov, zdravljenih z amlodipinom, poročali o višji incidenci pljučnega edema v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, vendar to ni bilo povezano s poslabšanjem srčnega popuščanja (glejte poglavje 5.1).

Uporaba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter:

Razpolovni čas amlodipina je pri bolnikih z jetrno okvaro podaljšan; priporočila za odmerjanje še niso določena. Amlodipin takim bolnikom zato dajemo previdno.

Uporaba pri starejših

Pri starejših je potrebna previdnost pri višanju odmerka (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri ledvičnem popuščanju

Pri takih bolnikih se amlodipin lahko uporablja v normalnih odmerkih. Spremembe v plazemskih koncentracijah amlodipina niso sorazmerne s stopnjo ledvične okvare. Amlodipin se ne dializira.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na amlodipin

Zaviralci CYP3A4: Pri sočasni uporabi z zaviralcem CYP3A4 – eritromicinom pri mladih bolnikih in diltiazemom pri starejših, so se plazemske koncentracije amlodipina povečale: pri prvih za 22% in pri drugih za 50%. Vendar pa klinični pomen teh ugotovitev ni zanesljiv. Ni izključeno, da močni zaviralci CYP 3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol in ritonavir) lahko povečajo plazemske koncentracije amlodipina v večji meri kot diltiazem. Pri uporabi amlodipina skupaj z zaviralci CYP 3A4 je potrebna previdnost. Vendar pa ne poročajo o neželenih pojavih kot posledici takšne interakcije.

Spodbujevalci CYP3A4: Ni podatkov o vplivu spodbujevalcev CYP3A4 na amlodipin. Pri sočasni uporabi spodbujevalcev CYP3A4 (tj. rifampicina, šentjanževke) lahko pride do nižjih plazemskih koncentracij amlodipina. Pri uporabi amlodipina skupaj s spodbujevalci CYP 3A4 je potrebna previdnost

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja sok grenivke, cimetidin, aluminij/magnezij (antacidi) in sildenafil niso vplivali na farmakokinetiko amlodipina.

Učinki amlodipina na druga zdravila

Hipotenzivni učinek amlodipina prispeva k povečanju hipotenzivnega učinka drugih sredstev za zniževanje krvnega tlaka.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, etanola (alkohola), varfarina ali ciklosporina.

Amlodipin ne vpliva na laboratorijske parametre.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnosti uporabe amlodipina pri nosečnicah niso ugotavljali.

Raziskave pri podganah niso pokazale reproduktivne toksičnosti razen kasnejše kotitve in podaljšanega trajanja kotitve pri odmerkih, ki so 50-krat presegali najvišje priporočene odmerke pri človeku.

Uporaba v nosečnosti se priporoča le v primeru, kadar ni druge varnejše možnosti in kadar bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Dojenje

Ni znano, ali se amlodipin izloča v materino mleko. Treba se je torej odločiti, ali nadaljevati/prenehati z dojenjem ali nadaljevati/prekiniti zdravljenje z amlodipinom, pri čemer naj se upošteva koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z amlodipinom za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Amlodipin ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če bolniki, ki jemljejo amlodipin, občutijo omotico, glavobol, utrujenost ali slabost, je lahko njihova sposobnost reagiranja oslABLJENA.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem z amlodipinom so opažali in poročali o naslednjih neželenih učinkih z naslednjimi pogostnostmi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($\leq 1/10.000$).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	levkopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	zelo redki	alergijske reakcije
Presnovne in prehranske motnje	zelo redki	hiperglikemija
Psihiatrične motnje	občasni	motnje spanja, spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo), depresija
	redki	zmedenost
Bolezni živčevja	pogosti	zaspanost, omotica, glavobol (zlasti ob pričetku zdravljenja)
	občasni	tremor, disgevizija, omedlevica, hipoestezija, parestezije
	zelo redki	hipertonija, periferna nevropatija
Očesne bolezni	občasni	motnje vida (vključno z diplopijo)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus
Srčne bolezni	občasni	palpitacije
	zelo redki	miokardni infarkt, motnje srčnega ritma (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)
Žilne bolezni	pogosti	zardevanje
	občasni	hipotenzija
	zelo redki	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	dispneja, rinitis
	zelo redki	kašelj
Bolezni prebavil	pogosti	bolečine v trebuhu, slabost
	občasni	bruhanje, dispepsija, sprememba navad pri odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtjem), suha usta
	zelo redki	pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	hepatitis, zlatenica, povišane vrednosti jetrnih encimov*
Bolezni kože in podkožja	občasni	alopecija, purpura, razbarvanje kože, hiperhidroza, srbenje, izpuščaji, eksantem

	zelo redki	angioedem, multiformni eritem, koprivnica, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edemom
	zelo redki	fotosenzibilnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	otekanje gležnjev
	občasni	artralgija, mialgija, mišični krči, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil	občasni	motnje mokrenja, nokturija, povečana pogostnost uriniranja
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	impotenca, ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	edemi, utrujenost
	občasni	bolečine v prsih, astenija, bolečina, občutek slabosti
Preiskave	občasni	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase

*večinoma skladno s holestazo

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri ljudeh so izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem omejene.

Simptomi:

Razpoložljivi podatki kažejo, da bi izredno preveliko odmerjanje lahko povzročilo čezmerno periferno vazodilatacijo in možne refleksne tahikardije. Poročajo o izraziti in verjetno dalj časa trajajoči sistemski hipotenziji do vključno šoka s fatalnim izidom.

Zdravljenje:

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno srčnožilno podporo, vključno s pogostim spremljanjem srčnih in dihalnih funkcij, dvigom okončin in spremljanjem volumna krožeče tekočine in diureze.

Za obnovo žilnega tonusa in krvnega tlaka je lahko v pomoč vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravensko dajanje kalcijevega glukonata lahko nasprotuje učinku blokade kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih je potrebno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih so dokazali, da uporaba aktivnega oglja do 2 uri po dajanju 10 mg amlodipina zmanjša stopnjo absorpcije amlodipina.

Dializa verjetno ne bo učinkovita, ker se amlodipin v veliki meri veže na plazemske beljakovine.

5. Farmakološke lastnosti

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Derivati dihidropiridina

Oznaka ATC: C08C A01

Amlodipin je kalcijev antagonist in zavira vtok kalcijevih ionov v srčne in gladkomišične celice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja je posledica neposrednega spazmolitičnega učinka na žilne gladkomišične celice. Točen mehanizem, s katerim amlodipin ublaži angino pectoris, ni popolnoma določen, vloga pri tem imata naslednja dva učinka:

1. Amlodipin razširja periferne arteriole in tako zmanjša periferni upor (afterload), proti kateri črpa srce. Ta razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebe po kisiku.
2. Razširjenje poglavitnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol verjetno prav tako igra vlogo v njegovem učinku. Ta razširitev poveča oskrbo miokarda s kisikom pri bolnikih s Prinzmetalovo angino.

Pri *bolnikih s hipertenzijo* odmerjanje enkrat na dan omogoča klinično značilno znižanje vrednosti krvnega tlaka (tako leže kot stoje), ki traja 24 ur.

Pri *bolnikih z angino pectoris* dajanje amlodipina enkrat na dan podaljša skupni čas vadbe in odloži pojav napada angine in znižanja ST segmenta za 1 mm. Amlodipin zmanjša tako pogostnost napadov angine kot tudi porabo tablet gliceriltrinitrata.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Hemodinamske študije in kontrolirane klinične študije na podlagi vadbe pri bolnikih s srčnim popuščanjem razredov II-IV po NYHA so pokazale, da amlodipin ni povzročil kliničnega poslabšanja glede na izmerjene parametre obremenitvene zmogljivosti, iztisnega deleža levega prekata in kliničnih simptomov.

S placebom kontrolirana študija (PRAISE) za oceno stanja bolnikov s srčnim popuščanjem razredov III-IV po NYHA, ki so prejeli digoksin, diuretike in zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE), je pokazala, da pri bolnikih s srčnim popuščanjem amlodipin ni povečal tveganja smrtnosti oz. smrtnosti in obolevnosti.

V spremljevalni, dolgoročni, s placebom kontrolirani študiji (PRAISE-2) so proučevali uporabo amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem razredov III-IV po NYHA brez kliničnih simptomov ali objektivnih ugotovitev za možnost predobstoječe ishemične bolezni, ki so prejeli ustaljene odmerke zaviralcev ACE, digitalis in diuretike; amlodipin ni vplival na skupno smrtnost ali smrtnost zaradi kardiovaskularnih bolezni. Pri isti populaciji bolnikov je bila uporaba amlodipina povezana s pogostejšimi poročili o pojavu pljučnega edema, čeprav brez statistično značilne razlike v incidenci poslabšanja srčnega popuščanja glede na skupino, ki je prejela placebo.

V raziskavi pri 268 otrocih s prevladujočo sekundarno hipertenzijo, starih 6-17 let, je primerjava 2,5 mg in 5,0 mg odmerkov s placebom pokazala, da sta oba odmerka znižala sistolični krvni tlak bistveno bolj kot placebo. Razlika med obema odmerkoma ni bila statistično značilna.

Dolgoročnih učinkov amlodipina na rast, puberteto in splošni razvoj niso preučevali. Tudi dolgoročne učinkovitosti terapije z amlodipina v otroštvu za zmanjšanje obolevnosti in smrtnosti zaradi srčnožilnih bolezni v odrasli dobi niso ugotavljali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija/Porazdelitev

Po peroralnem dajanju terapevtskih odmerkov se amlodipin počasi absorbira iz prebavnega trakta. Sočasno zaužitje hrane ne vpliva na absorpcijo amlodipina. Absolutno biološko uporabnost nespremenjene spojine ocenjujemo na 64-80 %. Najvišje plazemske koncentracije so dosežene 6 do 12 ur po odmerjanju. Volumen porazdelitve je približno 20 l/kg. pKa amlodipina je 8,6. Vežava na plazemske beljakovine *in vitro* je približno 98 %.

Presnova/Izločanje

Plazemski razpolovni čas izločanja je med 35 in 50 urami.

Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene po 7-8 dneh.

Amlodipin se intenzivno presnavlja v neaktivne presnovke. Približno 60 % danega odmerka se izloči v urinu, od tega približno 10 % v obliki nespremenjenega amlodipina.

Uporaba pri starostnikih

Najvišja plazemska koncentracija amlodipina je pri starejših in pri mlajših osebah dosežena v približno enakem času. Pri starejših bolnikih se kaže tendenca zmanjšanja očistka amlodipina ter posledičnega povečanja AUC in razpolovne dobe izločanja. Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo povečanje AUC in razpolovnega časa izločanja v skladu s pričakovani za proučevano starostno skupino bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Uporaba pri otrocih

Populacijska farmakokinetična analiza je zajela 74 otrok s hipertenzijo, starih od 1 meseca do 17 let (od teh je bilo 34 bolnikov starih od 6 do 12 let in 28 bolnikov od 13 do 17 let), ki so prejeli amlodipin v odmerkih med 1,25 in 20 mg bodisi enkrat ali dvakrat dnevno. Pri otrocih, starih 6-12 let in pri mladostnikih, starih 13-17 let, je značilni peroralni očistek (Cl/F) znašal 22,5 oz. 27,4 L/h pri fantih in 16,4 oz. 21,3 L/h pri dekletih. Med posamezniki je bilo opaziti precejšnje razlike v izpostavljenosti. Podatkov (o uporabi) pri bolnikih, mlajših od 6 let, je malo.

Bolniki z ledvično okvaro

Amlodipin se obsežno presnavlja v neaktivne presnovke. Deset odstotkov snovi se izloči nespremenjene v urinu. Spremembe plazemske koncentracije amlodipina niso sorazmerne stopnji okvare ledvičnega delovanja. Tem bolnikom lahko amlodipin dajemo v običajnih odmerkih. Amlodipin se ne dializira.

Bolniki z jetrno okvaro:

Razpolovni čas amlodipina je pri bolnikih z jetrno okvaro podaljšan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega

tveganja za človeka. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah so pri visokih odmerkih beležili zakasnjene in težavne kotitve in slabše preživetje plodov in mladičev.

6. Farmaceutski podatki

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon K 30
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni kalcijev hidrogen fosfat (E341)
krospovidon
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

PVC/PVDC-aluminijasti pretisni omot:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

HDPE stekleničke:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte stekleničko tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Amlodigamma 10 mg tablete:

Pakiranja PVC/PVDC- aluminijastih pretisnih omotov s po 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100 in 300 (10 x 30) tabletami.

HDPE stekleničke zaprte s pokrovom, ki se odlomi, s po 100, 300 in 500 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Nemčija

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

5363-I-287/10 (pakiranje po 30 tablet)
5363-I-288/10 (pakiranje po 50 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 14.05.2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24.12.2009