

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amlodipin Arrow 5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do sivobebe, podolgovate tablete v obliki osmerokotnika, z vtisnjnim napisom AM 5 na eni in > na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

hipertenzija
kronična stabilna angina pectoris
vazospastična (Prinzmetalova) angina pectoris

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

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

Pri hipertenzivnih bolnikih se je zdravilo Amlodipin Arrow uporabljalo v kombinaciji s tiazidnim diuretikom, antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa, antagonistom adrenergičnih receptorjev beta ali z zaviralcem angiotenzinske konvertaze. Zdravilo Amlodipin Arrow se za zdravljenje angine pectoris lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje angine pectoris, pri bolnikih z angino pectoris, 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 Arrow ni potrebno.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Zdravilo Amlodipin Arrow, uporabljeno v podobnih odmerkih pri starejših ali mlajših bolnikih, bolniki 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 priporočljivega odmerjanja niso ugotavljali, zato je treba odmerek izbrati previdno in pričeti z odmerki s spodnje meje odmernega območja (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Farmakokinetike amlodipina pri hudi okvari jeter niso preučili. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočljivo uvesti najmanjši 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 antihipertenziva pri otrocih in mladostnikih, 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).

S tem zdravilom ni mogoče zagotoviti odmerka 2,5 mg.

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 katerokoli pomožno snov;
- hudo hipotenzijo;
- šokom (vključno s kardiogenim šokom);
- z obstrukcijo v območju iztisa iz levega prekata (tj. huda aortna stenoza);
- s hemodinamično nestabilnim srčnim popuščanjem po akutnem miokardnem infarktu.

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 je treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (III. in IV. stopnje po razvrstitvi NYHA) so pri tistih, ki so se zdravili z amlodipinom pogosteje poročali o pojavnosti pljučnega

edema, kot pri bolnikih, ki so prejeli 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 nadaljnje srčnožilne zaplete in umrljivost.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

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

Uporaba pri starejših bolnikih

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

Uporaba pri okvari ledvic:

Pri takih bolnikih se amlodipin lahko uporablja v normalnih odmerkih. Spremembe v plazemskih koncentracijah amlodipina niso sorazmerne s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na amlodipin

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

Induktorji CYP3A4: O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka) lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije amlodipina. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, 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 prispevajo k učinkom drugih antihipertenzivov na znižanje krvnega tlaka.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnosti uporabe amlodipina pri nosečnicah niso ugotavljali.

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

Ni znano, ali se amlodipin izloča v materino mleko. 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 s stroji

Amlodipin ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če se pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, pojavi omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, se lahko reakcijska sposobnost zmanjša. 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, vročinski oblivi, bolečine v trebuhu, navzea, otekanje gležnjev, edem in utrujenost.

Pregled neželenih učinkov v obliki preglednice

Med zdravljenjem z amlodipinom so opazili naslednje neželene učinke, pogostnost njihovega pojavljanja pa je bila naslednja: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$); zelo redki ($\leq 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	levkocitopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	zelo redki	alergijske reakcije
Presnovne in prehranske	zelo redki	hiperglikemija

motnje		
Psihiatrične motnje	občasni	nespečnost, sprememba razpoloženja (vključno z anksioznostjo), depresija
	redki	zmedenost
Bolezni živčevja	pogosti	somnolenca, omotica, glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)
	občasni	tremor, disgevizija, omedlevica, hipoesteziya, paresteziya
	zelo redki	hipertonija, periferna nevropatija
Očesne bolezni	občasni	motnje vida (vključno z diplopijo)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus
Srčne bolezni	pogosti	palpitacije
	zelo redki	miokardni infarkt, aritmija (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	bolečina v trebuhu, navzea
	občasni	bruhanje, dispepsija, sprememba v odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtjem), suha usta
	zelo redki	pancreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	hepatitis, zlatenica, povečane vrednosti jetrnih encimov*
Bolezni kože in podkožja	občasni	alopecija, purpura, razbarvanje kože, hiperhidroza, srbenje, izpuščaj, eksantem
	zelo redki	angioedem, multiforni eritem, koprivnica, ekfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinkejev edem, fotosenzitivnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	otekanje gležnjev
	občasni	artralgija, mialgija, mišični krči, bolečina v hrbtu
Bolezni sečil	občasni	motnje uriniranja, nokturija, povečana pogostnost uriniranja
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	impotenca, ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	edem, utrujenost
	občasni	bolečina v prsih, astenija, bolečina, slabo počutje
Preiskave	občasni	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase

* večinoma skladno s holestazo

Izjemoma so poročali o primerih ekstrapiramidalnega sindroma.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje o namernem prevelikem odmerjanjem pri ljudeh so omejene.

Simptomi:

Razpoložljivi podatki kažejo, da lahko izredno preveliko odmerjanje povzroči prekomerno periferno vazodilatacijo in možno refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno dalj časa trajajoči sistemski hipotenziji do vključno šoka s smrtnim izidom.

Zdravljenje:

Pri klinično pomembni hipotenziji zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina je potrebna aktivna kardiovaskularna podpora s pogostim spremljanjem srčne in dihalne funkcije, dvig udov ter pozorno spremljanje volumna tekočin v obtoku in količine izločenega urina.

Vazokonstriktor lahko pomaga pri ponovni vzpostavitvi žilnega tonusa in krvnega tlaka, kadar ni kontraindiciran. Intravensko dajanje kalcijevega glukonata je lahko koristno za zmanjševanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih je primerno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih se je izkazalo, da uporaba aktivnega oglja do 2 uri po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjša hitrost njegove absorpcije.

Zaradi velikega obsega vezave amlodipina na beljakovine je malo verjetno, da bo dializa koristila.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil. Natančnega mehanizma, prek katerega amlodipin olajša angino pectoris, 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 pectoris).

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 pectoris odmerjanje amlodipina enkrat na dan podaljša skupni čas telesne dejavnosti, podaljša čas do začetka pojava angine pectoris in čas, v katerem pride do depresije segmenta ST za 1 mm, ter zmanjša tako pogostost napadov angine pectoris 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.

Uporaba pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo (CAD - coronary artery disease)

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, antagonistami adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki in acetilsalicilno kislino v časovnem obdobju 2 let, je 663 izmed teh bolnikov dodatno prejelo amlodipin v odmerku 5-10 mg, 673 jih je dodatno prejelo enalapril v odmerku 10-20 mg, 655 pa jih je dodatno prejelo 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	
	amlodipin	placebo	enalapril	stopnja tveganja (95% CI)	vrednost P
<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 revaskulizacija	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
MI, 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 TIA	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 CHF	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: CHF - kongestivno srčno popuščanje; IZ - interval zaupanja; MI - miokardni infarkt; TIA - tranzitorna ishemična ataka

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 placebom nadzorovana študija (PRAISE), katere namen je bil ovrednotenje bolnikov s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA, ki so prejeli digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin ni privedel do povečanja tveganja za smrtni izid ali do višje ravni združene obolevnosti in umrljivosti pri srčnem popuščanju.

V nadaljevalni, dolgoročni, s placebom 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.

Preskušanje pri zdravljenju za preprečevanje srčnega napada (ALLHAT)

Za primerjavo učinkov novejših zdravil, amlodipina v odmerku 2,5-10 mg na dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopirila v odmerku 10-40 mg na dan (zaviralec angiotenzinske konvertaze), ki sta bili uporabljena kot zdravila prve izbire, z učinki tiazidnega diuretika klortalidona v odmerku 12,5-25 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 %).

Glavni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom ali miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Pri glavnem 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], $p = 0,20$.

Uporaba pri otrocih (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 obolenosti 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 jetih v velikem obsegu presnavlja v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % osnovne učinkovine in 60 % presnovkov izloči v urin.

Uporaba pri okvari jeter

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Ugotovili so, da pri bolnikih z insuficienco jeter le-ta zmanjša očistek amlodipina, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in povečanju AUC za približno 40-60 %.

Uporaba pri starejših bolnikih

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 povečanju AUC in podaljšanju razpolovnega časa izločanja. Povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovanji za preučevano starostno skupino bolnikov.

Uporaba pri otrocih

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. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let, in mladostnikih, starih od 13 do 17 let, je značilen očistek pri peroralni uporabi (CL/F) znašal 22,5 oziroma 27,4 l/h pri otrocih moškega spola ter 16,4 oziroma 21,3 l/h pri otrocih ženskega spola. Med posamezniki so opazili veliko variabilnost v izpostavljenosti. Podatki pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejeni.

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, 1,25 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.

* Osnovano na masi bolnika 50 kg.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
celuloza, mikrokristalna
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/Aclar/aluminijeve folije.

* Velikosti pakiranja: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 in 300 tablet.

* Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Arrow Generics Limited
Whiddon Valley
Barnstaple
Devon
EX32 8NS
Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET

Pakiranje po 20 tablet: 5363-I-381/14
Pakiranje po 30 tablet: 5363-I-382/14
Pakiranje po 60 tablet: 5363-I-383/14
Pakiranje po 100 tablet: 5363-I-384/14

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 12.12.2007
Datum zadnjega podaljšanja: 27.06.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.09.2013