

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Amlodipin Teva 5 mg tablete  
 Amlodipin Teva 10 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje amlodipinijev besilat, v količini, ki ustreza 5 mg amlodipina.  
 Ena tableta vsebuje amlodipinijev besilat, v količini, ki ustreza 10 mg amlodipina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

5 mg:

Okrogla, bela tableta premera 8 mm. Ena stran je rahlo vbočena z razdelilno zarezo in vtisnjeno oznako »A5«. Druga stran je rahlo izbočena in brez oznak.  
 Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

10 mg:

Okrogla, bela tableta premera 11 mm. Ena stran je rahlo vbočena z razdelilno zarezo in vtisnjeno oznako »A10«. Druga stran je rahlo izbočena in brez oznak.  
 Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija.  
 Kronična, stabilna angina pectoris.  
 Vazospastična (Prinzmetalova) angina.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Začetni odmerek za zdravljenje hipertenzije in angine pectoris je 5 mg amlodipina enkrat na dan, ki pa ga lahko povečamo do največ 10 mg na dan, odvisno od bolnikovega individualnega odziva. Pri hipertenzivnih bolnikih se je amlodipin uporabljal v kombinaciji s tiazidnim diuretikom, antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa, antagonistom adrenergičnih receptorjev beta ali z zaviralcem angiotenzinske konvertaze. Amlodipin lahko uporabljamo kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje angine pectoris pri bolnikih z angino pectoris, ki se ne odziva na nitrate in/ali ustrezne odmerke zaviralcev receptorjev beta.

Pri sočasni uporabi amlodipina s tiazidnimi diuretiki, zaviralci receptorjev beta in zaviralci angiotenzin-konvertaze prilagajanje odmerka ni potrebno.

## Posebne skupine bolnikov

### *Starostniki*

Mlajši in starejši bolniki enako dobro prenašajo amlodipin v podobnih odmerkih. Pri starejših bolnikih priporočamo uporabo običajnih režimov odmerjanja, previdnost pa je potrebna pri večanju odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočila za odmerjanja niso določena, zato je treba previdno izbrati odmerek amlodipina in začeti odmerjanje na spodnji meji razpona (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri osebah s hudo okvaro jeter niso preučili farmakokinetike amlodipina. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba začeti zdravljenje z najmanjšim odmerkom amlodipina, večanje odmerkov pa mora biti počasno.

### *Okvara ledvic*

Spremembe v plazemskih koncentracijah amlodipina niso povezane s stopnjo okvare ledvic, zato priporočamo običajne odmerke. Amlodipin se ne odstrani z dializo.

### *Pediatrična populacija*

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

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 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 zdravilno učinkovino, druge dihidropiridine 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 uporabe amlodipina pri hipertenzivni krizi nista ugotovljeni.

### *Srčno popuščanje*

Pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem je potrebna previdnost. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani raziskavi pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred NYHA III in IV) je bila poročana incidenca pljučnega edema večja v skupini, ki je prejela amlodipin, kot v skupini, ki je prejela placebo, vendar ni bila povezana s poslabšanjem srčnega popuščanja (glejte poglavje 5.1). Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba uporabljati previdno pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ker lahko ta zdravila povečajo tveganje za motnje srca in ožilja ter umrljivost v prihodnosti.

### Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan in njegove vrednosti AUC so višje; priporočil za odmerjanje ni. Zdravljenje z amlodipinom je zato treba začeti na spodnji meji razpona odmerkov. Pri uvedbi zdravljenja in ob povečanih odmerkih je potrebna previdnost. Bolniki s hudo okvaro jeter bodo morda potrebovali počasno večanje odmerkov in pozorno spremljanje.

### Starostniki

Pri starostnikih je pri zviševanju odmerka potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### Okvara ledvic

Pri teh bolnikih se lahko uporabljajo običajni odmerki amlodipina. Spremembe plazemske koncentracije amlodipina niso povezane s stopnjo okvare ledvic.

Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Učinki drugih zdravil na amlodipin

#### *Zaviralci CYP3A4*

Ob sočasni uporabi amlodipina in močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 (proteazni zaviralci, azolni antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) se lahko izpostavljenost amlodipinu pomembno poveča, s čimer se poveča tveganje za hipotenzijo. Klinični znaki teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejši pri starejših bolnikih. Zato bosta morda potrebna klinično spremljanje in prilagoditev odmerkov.

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 z klaritromicinom.

#### *Induktorji CYP3A4*

Podatkov o vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka) lahko zmanjša plazemske koncentracije amlodipina.

Ob sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

Uživanje amlodipina z grenivkami ali grenivkinim sokom se odsvetuje, ker se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost zdravila, njegov učinek zniževanja krvnega tlaka pa je posledično močnejši.

#### *Dantrolen (infuzija)*

Po dajanju verapamila in intravenskega dantrolena živalim so opazili smrtno prekatno fibrilacijo in kardiovaskularni kolaps v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi tveganja za pojav hiperkaliemije se odsvetuje sočasna uporaba zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin, pri bolnikih, dovzetnih za maligno hipertermijo, in pri obvladovanju maligne hipertermije.

### Učinki amlodipina na druga zdravila

Učinki amlodipina na znižanje krvnega tlaka prispevajo k učinkom drugih antihipertenzivov na znižanje krvnega tlaka.

#### *Takrolimus*

Obstaja tveganje povečanih vrednosti takrolimusa v krvi, kadar se zdravilo daje sočasno z amlodipinom. V izogib toksičnosti takrolimusa je pri dajanju amlodipina bolnikom, zdravljenih s takrolimusom, potrebno spremljanje vrednosti takrolimusa v krvi in prilagoditev odmerka takrolimusa, kadar je to potrebno.

### *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 večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je 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

Ni zadostnih podatkov o uporabi amlodipina pri nosečnicah.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri velikih odmerkih (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila v nosečnosti se priporoča samo, kadar ni varnejše alternative in kadar bolezen sama po sebi predstavlja materi in plodu večjo grožnjo kot zdravljenje.

### Dojenje

Ni znano, ali se amlodipin izloča v mleko. Ob odločanju o nadaljevanju ali prekinitvi dojenja ali o nadaljevanju ali prekinitvi zdravljenja z amlodipinom je potrebno upoštevati koristi dojenja za otroka in korist zdravljenja z amlodipinom za mater.

### Plodnost

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavi semenčic. Kliničnih podatkov o morebitnem učinku amlodipina na plodnost ni dovolj. V eni od študij na podganah so odkrili škodljive učinke na plodnost samcev (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Amlodipin ima majhen do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri bolnikih, ki trpijo za omotico, glavobolom, utrujenostjo ali navzeo, je lahko sposobnost reagiranja poslabšana. Priporoča se previdnost, zlasti na začetku zdravljenja.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih med zdravljenjem poročajo najpogosteje, so zaspanost, omotica, glavobol, palpitacije, rdečica, bolečine v trebuhu, navzea, oteklost gležnjev, edem in utrujenost.

### Tabelarični seznam neželenih učinkov

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  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>	Pogostnost	Neželeni učinki
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	zelo redki	levkocitopenija, trombocitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	zelo redki	alergične reakcije
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	zelo redki	hiperglikemija
<b>Psihiatrične motnje</b>	občasni	depresija, spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo), nespečnost
	redki	zmedenost
<b>Bolezni živčevja</b>	pogosti	somnolenca, vrtoglavica, glavobol (še zlasti na začetku zdravljenja)
	občasni	tremor, disgevizija, sinkopa, hipoestezijska, parestezijska
	zelo redki	hipertonija, periferna nevropatija
	neznana	ekstrapiramidna motnja
<b>Očesne bolezni</b>	pogosti	motnje vida (vključno z diplopijo)
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	občasni	tinitus
<b>Srčne bolezni</b>	pogosti	palpitacije
	občasni	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo).
	zelo redki	miokardni infarkt
<b>Žilne bolezni</b>	pogosti	vročinski obliv
	občasni	hipotenzija
	zelo redki	vaskulitis
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	pogosti	dispneja
	občasni	kašelj, rinitis
<b>Bolezni prebavil</b>	pogosti	abdominalna bolečina, navzea, dispepsija, spremembe pri odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtjem)
	občasni	bruhanje, suha usta
	zelo redki	pancreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	zelo redki	hepatitis, zlatenica, zvečane vrednosti jetrnih encimov*
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	občasni	alopecija, purpura, razbarvanje kože, hiperhidroza, pruritus, izpuščaji, eksantem, urtikarija
	zelo redki	angioedem, multififormni eritem, ekfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckov edem, preobčutljivost na svetlobo
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	pogosti	otekanje gležnjev, mišični krči
	občasni	artralgijska, mialgijska, bolečine v hrbtu
<b>Bolezni sečil</b>	občasni	mikturija, nokturija, povečana pogostnost uriniranja
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	občasni	impotenca, ginekomastija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	zelo pogosti	edem
	pogosti	utrujenost, astenija
	občasni	bolečina v prsih, bolečine, slabo počutje
<b>Preiskave</b>	občasni	zvečanje telesne mase, zmanjšanje telesne

		mase
--	--	------

\* večinoma so sovpadali s holestazo.

Poročali so o izjemnih primerih ekstrapiramidnega sindroma.

#### 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

S prevelikim odmerjanjem amlodipina pri ljudeh ni veliko izkušenj.

#### **Simptomi**

Razpoložljivi podatki kažejo, da lahko izredno veliki odmerki povzročijo izrazito periferno vazodilatacijo in morebitno refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno podaljšani hipotenziji vse do in vključno s šokom s smrtnim izidom.

#### **Zdravljenje**

Za klinično značilno hipotenzijo kot posledico prevelikega odmerka amlodipina je potrebna aktivna kardiovaskularna podpora, vključno rednim nadzorom srčne funkcije in dihanja, namestitvijo okončin v dvignjeni položaj in s pozornim spremljanjem volumna tekočine v obtoku ter količine izločenega urina.

Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, če le ne obstajajo kontraindikacije za njegovo uporabo. Za nevtraliziranje učinkov zavore kalcijevih kanalčkov lahko intravensko uporabimo kalcijev glukonat.

V nekaterih primerih utegne pomagati izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v roku dveh ur po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjšala njegovo absorpcijo.

Dializa verjetno ne bo koristila, saj je amlodipin v veliki meri vezan na plazemske beljakovine.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci kalcijevih kanalčkov; selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile; derivati dihidropiridina.

Oznaka ATC: C08CA01.

#### Farmakodinamični učinki in mehanizem delovanja

Amlodipin je antagonist kalcijevih ionov (počasi delujoč zaviralec kanalčkov ali zaviralec dotoka kalcijevih ionov), ki zavira dotok kalcijevih ionov skozi membrano v srčno in žilno gladko mišičje.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na učinku neposredne relaksacije gladko žilnega mišičja arterij.

Natančnega mehanizma, s katerim amlodipin olajša angino pektoris, še niso podrobno opredelili, vendar pa amlodipin zmanjša skupno ishemično breme s tema dvema mehanizmoma:

1. Amlodipin širi periferne arteriole, s tem pa zmanjša skupni periferni upor (»afterload«), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Ker srce tako ostane stabilno, razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.
2. Mehanizem delovanja amlodipina obsega verjetno tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol v normalnem in ishemičnem območju. Ta širitev poveča dovajanje kisika v miokard pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova ali variantna angina).

### Klinična učinkovitost in varnost

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat dnevno povzroči klinično pomembno znižanje krvnega tlaka (tako v ležečem kot v stoječem položaju), ki traja 24 ur. Amlodipin zaradi počasnega začetka delovanja ni indiciran za zdravljenje akutne hipertenzije.

Pri bolnikih z angino pectoris enkrat dnevno odmerjanje amlodipina podaljša čas telesne dejavnosti, podaljša čas do napada angine pectoris in čas do znižanja ST segmenta za 1 mm. Amlodipin zmanjša tako pogostost napadov angine pectoris kot porabo tablet nitroglicerina.

Amlodipina niso povezali z nobenim škodljivim učinkom na presnovo ali spremembami ravni lipidov v plazmi, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, sladkorno boleznijo in protinom.

### Bolezen koronarne arterije (CAD - coronary artery disease)

Učinkovitost amlodipina pri preprečevanju kliničnih dogodkov pri bolnikih z boleznijo koronarne arterije so ocenili v neodvisni, večcentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, v kateri je sodelovalo 1997 bolnikov – Primerjava amlodipina z enalaprilom pri omejevanju pojava tromboze (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Poleg običajnega zdravljenja s statini, zaviralci receptorjev beta, diuretiki in aspirinom se jih je med temi bolniki 663 zdravilo z amlodipinom v odmerku 5-10 mg, 673 bolnikov se je zdravilo z enalaprilom v odmerku 10-20 mg in 655 bolnikov je dobivalo placebo. Študija je trajala 2 leti. Ključni rezultati učinkovitosti so predstavljeni v Razpredelnici 1. Rezultati so pokazali, da je bilo zdravljenje z amlodipinom povezano z manjšim številom sprejemov v bolnišnico zaradi angine pectoris in z manjšim številom postopkov revaskularizacije pri bolnikih z boleznijo koronarne arterije.

### **Razpredelnica 1. Incidenca pomembnih kliničnih rezultatov študije CAMELOT**

rezultati	pogostost bolezn srca in ožilja, št. (%)			amlopidin v primerjavi s placebom	
	amlopidin	placebo	enalapril	razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja)	vrednost <i>P</i>
<u>Primarna končna točka</u>					
škodljivi srčno-žilni dogodki	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
sprejem v bolnišnico zaradi angine	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
miokardni infarkt brez smrtnega izida	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
možganska kap ali prehodni ishemični napad	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
smrt zaradi bolezn srca in ožilja	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27



sprejem v bolnišnico zaradi kongestivnega srčnega popuščanja	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
zastoj srca z uspešno reanimacijo	0	4 (0,6)	1 (0,1)	np	0,04
nov pojav boleznih perifernih žil	5 (0,8)	2, (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

### Srčno popuščanje

Hemodinamske študije in kontrolne študije telesne dejavnosti pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda II-IV po razvrstitvi NYHA so pokazale, da amlodipin ni privedel do kliničnega poslabšanja, merjenega z obremenitvenim testiranjem, iztisno frakcijo levega prekata in klinično simptomatologijo.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), katere namen je bil ovrednotenje bolnikov s srčnim popuščanjem razreda III-IV po razvrstitvi NYHA, ki prejemajo digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin ni privedel do povečane smrtnosti oziroma kombinacije smrtnosti in obolevnosti bolnikov s srčnim popuščanjem.

Amlodipin v nadaljevalni, dolgoročni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) pri bolnikih s srčnim popuščanjem III in IV po razvrstitvi NYHA brez kliničnih simptomov ali objektivnih znakov, ki bi kazali na osnovno ishemično bolezen, ki so prejeli nespremenljive odmerke zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov, ni imel učinka na skupno število smrti zaradi boleznih srca in ožilja. V tej skupini bolnikov je bila uporaba amlodipina povezana tudi s pogostejšim pojavom pljučnega edema.

### Preskušanje zdravljenja za preprečevanje srčnega napada (ALLHAT)

Za primerjavo novejših zdravil so opravili randomizirano dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z imenom Preskušanje antihipertenzivov in zdravil za znižanje ravni lipidov za preprečevanje srčnega napada (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT): amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili prve izbire v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri zdravljenju blage do zmerne hipertenzije.

Naključno so razvrstili 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali starejših, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli vsaj en dodatni dejavnik tveganja za koronarno srčno bolezen, vključno s temi: miokardni infarkt ali kap v preteklosti (več kot 6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali dokumentirana druga aterosklerotična bolezen srca in ožilja (skupaj 51,5 %), sladkorna bolezen tipa 2 (36,1 %), raven holesterola HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofija levega prekata, diagnosticirana z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %), kajenje v času študije (21,9 %).

Primarno končno točko sta sestavljala smrtna koronarna srčna bolezen ali miokardni infarkt brez smrtnega izida. Med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona ni bilo pomembne razlike v primarni končni točki: RT 0,98, 95-odstotni IZ (0,90–1,07),  $p = 0,65$ . Med sekundarnimi končnimi točkami je bila incidenca srčnega popuščanja (del sestavljene končne točke srca in ožilja) pomembno višja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, RT 1,38, 95-odstotni IZ [1,25–1,52],  $p < 0.001$ ). Vendar med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona ni bilo pomembne razlike v umrljivosti zaradi vseh vzrokov: RT 0,96, 95-odstotni IZ, [0,89–1,02],  $p = 0,20$ .

### Otroci (stari 6 let in več)

V študiji, ki je zajela 268 otrok, starih 6-17 let, pretežno s sekundarno hipertenzijo, je primerjava 2,5 mg odmerka in 5,0 mg odmerka amlodipina s placebom pokazala, da sta oba odmerka znižala sistolični krvni tlak pomembno bolj od placeba. Razlika med odmerkoma ni bila statistično pomembna.

Dolgoročnih učinkov amlodipina na rast, puberteto in splošni razvoj niso preučili. Tudi dolgoročne učinkovitosti zdravljenja z amlodipinom v otroštvu, kar zadeva zmanjšanje obolenosti in umrljivosti zaradi bolezni srca in ožilja v odrasli dobi, niso ugotovili.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija, porazdelitev in vezava na beljakovine v plazmi

Po peroralnem vnosu terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira. Najvišje koncentracije v krvi so dosežene 6–12 ur po vnosu odmerka. Absolutno biološko uporabnost ocenjujejo na 64–80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije *in vitro* so pokazale, da se približno 97,5 % amlodipina v obtoku veže na beljakovine v plazmi.

Sočasno uživanje hrane ne vpliva na biološko razpoložljivost amlodipina.

### Biotransformacija/izločanje

Končni razpolovni čas izločanja iz plazme je približno 35-50 ur, kar je v skladu z odmerjanjem, enkrat dnevno.

Amlodipin se v jetrih obsežno presnovi v neaktivne presnovke. Z urinom se izloči 60 % presnovkov in 10 % amlodipina v nepresnovljeni obliki.

### *Okvara jeter*

O uporabi amlodipina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je na voljo zelo malo kliničnih podatkov. Pri bolnikih z jetrno insuficienco je očistek amlodipina zmanjšan, zaradi česar se podaljša razpolovni čas, vrednost AUC pa se poveča za približno 40–60 %.

### *Starostniki*

Čas, potreben za doseganje največje koncentracije v plazmi, je pri starejših bolnikih podoben tistemu pri mlajših. Očistek amlodipina je pri starejših bolnikih pogosto zmanjšan, kar posledično pomeni povečanje vrednosti AUC (površina pod krivuljo koncentracije) in podaljšanje razpolovnega časa izločanja. Povečanja vrednosti AUC in podaljšanja razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem so bila skladna s pričakovanji za to starostno skupino.

### Pediatrična populacija

V študiji farmakokinetike pri tej skupini bolnikov je sodelovalo 74 hipertenzivnih otrok, starih od 12 mesecev do 17 let (od tega 34 bolnikov, starih od 6 do 12 let, in 28 bolnikov, starih od 13 do 17 let), ki so enkrat ali dvakrat dnevno dobivali amlodipin v odmerkih med 1,25 in 20 mg. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let, je bil značilni peroralni očistek (CL/F) 22,5 l/h pri dečkih in 27,4 l/h pri deklicah, pri mladostnikih, starih od 13 do 17 let, pa 16,4 l/h pri dečkih in 21,3 l/h pri deklicah. Med posamezniki so opazili velike razlike v izpostavljenosti zdravilu. O uporabi pri otrocih, mlajših od 6 let, je malo podatkov.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

### Toksični učinki na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in miših, v katerih so živali dobivale odmerke, približno 50-krat večje od največjega priporočenega odmerka za ljudi na podlagi izračuna mg/kg, so pokazale zakasnitev poroda, podaljšano trajanje poroda in zmanjšan delež preživelih mladičev.

### Zmanjšanje plodnosti

Pri podganah, ki so (samci 64 dni in samice 14 dni pred parjenjem) dobivale odmerke do 10 mg/kg/dan (8-kratni\* največji priporočen odmerek za ljudi, ki je 10 mg, izračunan na osnovi mg/m<sup>2</sup>), amlodipin ni imel učinkov na plodnost. V drugi študiji na podganah, kjer so podganje samce 30 dni zdravili z amlodipinijevim besilatom v odmerkih, primerljivih z odmerki za ljudi na podlagi izračuna mg/kg, so odkrili znižane ravni folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšano gostoto sperme in zmanjšano število zrelih spermatid in Sertolijevih celic.

### Karcinogeneza, mutageneza

Pri podganah in miših, ki so v hrani dve leti dobivale amlodipin v koncentracijah, preračunanih na dnevne odmerke 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso našli dokazov karcinogenega delovanja. Največji odmerek (ki je bil pri miših podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg na podlagi izračuna mg/m<sup>2</sup> in pri podganah dvakrat\* tolikšen) je bil blizu največjega odmerka, ki so ga miši še prenašale, kar pa ne velja za podgane.

Študije mutagenosti niso razkrile z zdravilom povezanih učinkov na ravni genov ali kromosomov.

\* na podlagi bolnika s telesno maso 50 kg

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Pakiranje s pretisnimi omoti: 5 let  
HDPE plastenka: 2 leti  
HDPE plastenka – rok uporabnosti po prvem odprtju: 4 mesece

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

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

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### 1. Bel, neprozoren PVC/PVdC-aluminijasti pretisni omot v kartonasti škatli.

5 mg  
Velikosti pakiranja: 15, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 200, 250 in 300 (10 x 30) tablet.

Koledarsko pakiranje: 28 tablet  
Bolnišnično pakiranje: 50 tablet

10 mg  
Velikosti pakiranja: 14, 15, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 200 in 250 tablet.  
Koledarsko pakiranje: 28 tablet  
Bolnišnično pakiranje: 50 tablet

#### 2. Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z belo neprosojno navojno zaporko iz polipropilena, ki omogoča evidentiranje odprtja

Bel neprosojen vsebnik za tablete iz polietilena:

5-mg tablete

35 ml: 30, 98 in 100 tablet/plastenko

75 ml: 200 in 250 tablet/plastenko

10-mg tablete

35 ml: 30 tablet/plastenko

75 ml: 98 in 100 tablet/plastenko

150 ml: 200 in 250 tablet/plastenko

Bela neprosojna navojna zaporka iz polipropilena, ki omogoča evidentiranje odprtja.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nizozemska

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

H/10/00175/001-046

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 08.06.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 27.11.2013

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18. 8. 2016