

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Amlodipin Actavis 5 mg tablete  
Amlodipin Actavis 10 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 mg tablete:  
Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (kot amlodipin besilat)  
10 mg tablete:  
Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (kot amlodipin besilat)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Amlodipin Actavis 5 mg tablete: bela, neobložena, okrogla, ploščata tableta (8 mm) z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjeno oznako AB5 na drugi strani.  
Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Amlodipin Actavis 10 mg tablete: bela, neobložena, okrogla, ploščata tableta (10 mm) z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjeno oznako AB10 na drugi strani.  
Tableta se lahko deli na enake odmerke.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

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

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### Odrasli

Za zdravljenje hipertenzije in angine pectoris je začetni odmerek 5 mg enkrat na dan. Odmerek je mogoče povečati na 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 in antagonistom adrenergičnih receptorjev beta ali z zaviralcem angiotenzinske konvertaze. Zdravilo Amlodipin Actavis je mogoče uporabiti v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili

za zdravljenje angine 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 Actavis ni potrebno.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši bolniki*

Zdravilo Amlodipin Actavis, uporabljeno v podobnih odmerkih pri starejših ali mlajših bolnikih, bolniki enako dobro prenašajo. Pri starejših bolnikih je priporočljiv normalen odmerek, previdnost pa je potrebna pri povečanju odmerka (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 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*

Priporočeni peroralni antihipertenzivni odmerek pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let, je 2,5 mg enkrat na dan kot začetni odmerek, s povečanjem na 5 mg enkrat na dan, če ciljni krvni tlak po 4 tednih še ni dosežen.

Odmerki, večji od 5 mg na dan, pri pediatričnih bolnikih niso raziskani (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Odmerek 2,5 mg je mogoče dobiti s tabletami zdravila Amlodipin Actavis 5 mg, ker so izdelane tako, da jih je mogoče prelomiti na enaki polovici.

#### *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 amlodipin, dihidropiridine derivate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- hudo hipotenziji,
- šokom, vključno s kardiogenim šokom,
- obstrukcijo iztočnega dela levega prekata (npr. visokostopenjska aortna stenoza),
- hemodinamskim nestabilnim srčnim popuščanjem po akutnem miokardnem infarktu

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista ugotovljeni.

### *Srčno popuščanje*

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. Dolgoročna študija bolnikov s hudim srčnim popuščanjem (razreda III in IV po NYHA) je med bolniki, ki so dobivali amlodipin, pokazala večje pojavljanje pljučnega edema kot v skupini, ki je dobivala 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.

### *Jetrna okvara*

Razpolovni čas amlodipina je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za odmerjanje še niso oblikovana. Zato je treba amlodipin pri teh bolnikih 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.

### *Starostniki*

Pri starejših bolnikih je potrebna previdnost v primeru povečevanja odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### *Ledvična okvara*

Takšni bolniki lahko prejemajo normalne odmerke amlodipina. Spremembe koncentracije amlodipina v plazmi ne korelirajo s stopnjo okvare ledvic. Amlodipin se ne dializira.

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

### *Učinki 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.

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

Induktorji CYP3A4: O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicina, šentjanževke) lahko zmanjša koncentracijo amlodipina v plazmi. Med uporabo amlodipina v kombinaciji z induktorji 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 za znižanje krvnega tlaka.

Dantrolen (infuzija): Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps, 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

### *Učinki 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 farmakokinetične lastnosti atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

Kadar takrolimus uporabljamo skupaj z amlodipinom obstaja tveganje za zvišanje nivoja takrolimusa v krvi. V izogib toksičnim učinkom takrolimusa, je pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, potrebno spremljati nivo takrolimusa v krvi in, če je potrebno, prilagoditi odmerek takrolimusa.

Simvastatin: Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je pokazala 77% povečanje izpostavljenosti za simvastatin, v primerjavi s samim simvastatinom. Omejite odmerek simvastatina pri bolnikih na 20 mg amlodipina na dan.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### *Nosečnost*

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo 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. Pri odločitvi, ali naj nadaljuje/ prekine z dojenjem in ali nak nadaljuje/ prekine zdravljenje z amlodipinom, je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja amlodipina 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 do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. 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, 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  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
------------------------	-------------------	------------------------

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	Zelo redki	levkocitopenija, trombocitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	Zelo redki	alergijske reakcije
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	Zelo redki	hiperglikemija
<b>Psihiatrične motnje</b>	Občasni	nespečnost, spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo), depresija
	Redki	zmedenost
<b>Bolezni živčevja</b>	Pogosti	zaspanost, omotica, glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)
	Občasni	tremor, dizgevizija, sinkopa, hipoestezije, parestezije
	Zelo redki	hipertonija, periferna nevropatija
	Neznani	ekstrapiramidne motnje
<b>Očesne bolezni</b>	Občasni	motnja vida (vključno z diplopijo)
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	Občasni	tinitus
<b>Srčne bolezni</b>	Občasni	palpitacije
	Zelo redki	miokardni infarkt, motnje srčnega ritma (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)
<b>Žilne bolezni</b>	Pogosti	zardevanje
	Občasni	hipotenzija
	Zelo redki	vaskulitis
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	Občasni	dispneja, rinitis
	Zelo redki	kašelj
<b>Bolezni prebavil</b>	Pogosti	bolečine v trebuhu, navzea
	Občasni	bruhanje, dispepsija, spremembe v razporedu iztrebljanja (vključno z drisko in zaprtostjo), suha usta
	Zelo redki	pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	Zelo redki	hepatitis, zlatenica, zvišanje jetrnih encimov*
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	Občasni	alopecija, purpura, obarvanje kože, hiperhidroza, srbenje, izpuščaj, eksantem
	Zelo redki	angioedem, multiformni eritem, urtikarija, ekfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzibilnost
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	Pogosti	oteklost gležnjev
	Občasni	artralgija, mialgija, mišični krči, bolečine v hrbtu
<b>Bolezni sečil</b>	Občasni	mikturicijske motnje, nokturija, pogostejše odvajanje vode

<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	Občasni	impotenca, ginekomastija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	Pogosti	edemi, utrujenost
	Občasni	bolečina v prsih, astenija, bolečina, splošno slabo počutje
<b>Preiskave</b>	Občasni	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase

\*večinoma konsistentno s holestazo

Izjemoma so poročali o 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 zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj z namernim prevelikim odmerjanjem amlodipina pri človeku je malo.

#### *Simptomi:*

Dostopni podatki kažejo, da bi lahko preveliko odmerjanje povzročilo čezmerno periferno vazodilatacijo in verjetno refleksno tahikardijo. Poročajo tudi o izraziti in verjetno dolgotrajni sistemske hipotenziji, vključno s šokom s smrtnim izidom.

#### *Zdravljenje:*

Klinično značilna hipotenzija zaradi prevelikega odmerka amlodipina zahteva aktivno srčno-žilno podporo, vključno s pogostim nadziranjem delovanja srca in pljuč, dvigom rok in nog ter nadziranjem krožečega volumna tekočine in izločanja urina.

Vazokonstriktor lahko pomaga obnoviti žilni tonus in krvni tlak, kadar njegova uporaba ni kontraindicirana. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata bi lahko koristila za odpravljanje učinkov zavrtja kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih koristi izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih so ugotovili, da uporaba aktivnega oglja v 2 urah po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjša hitrost absorpcije amlodipina.

Amlodipin je močno vezan na beljakovine v plazmi, zato ima dializa verjetno le majhen vpliv.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci kalcijevih kanalčkov, selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile, derivati dihidropiridina; oznaka ATC: C 08 CA 01.

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 je posledica neposrednega sprostitvenega učinka na arterijske gladke mišice.

Mehanizem, po katerem amlodipin ublaži angino pektoris, še ni povsem razjasnjen, vendar pa je znano, da amlodipin zmanjša skupno ishemično obremenitev z naslednjima učinkoma:

1. Amlodipin širi periferne arteriole in tako zmanjša celotni periferni upor ("afterload"), ki ga mora premagovati srce. Ker srčni utrip ostaja stabilen, taka razbremenitev srca zmanjša porabo energije in potrebo po kisiku.
2. V mehanizmu delovanja amlodipina je verjetno vključeno razširjenje glavnih koronarnih žil in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. To razširjenje poveča oskrbo miokarda s kisikom pri bolnikih s Prinzmetalovo angino pektoris.

Uporaba enkrat na dan povzroči pri hipertenzivnih bolnikih klinično pomembno znižanje krvnega tlaka (leže in stoje), ki traja 24 ur, tako v ležečem kot v stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja jemanje amlodipina ne povzroča akutne hipotenzije.

Uporaba enkrat na dan pri bolnikih z angino pektoris podaljša celotni čas telesne aktivnosti, čas do pojava angine pektoris in čas do znižanja veznice ST za 1 mm. Amlodipin zmanjša pogostnost napadov angine pektoris in uporabo tablet gliceriltrinitrata.

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, antagonistmi 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 pektoris 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	Razmerje tveganja (95% IZ)	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 revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
hospitalizacija zaradi angine pektoris	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 predhodni ishemični	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15

napad (TIA)					
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 (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*

Opravljene so bile hemodinamske študije pri bolnikih s srčnim popuščanjem in klinične študije obremenitvene sposobnosti pri bolnikih s srčnim popuščanjem v razredih od II do IV. Na podlagi obremenitvene sposobnosti, iztisnega deleža levega prekata in klinične simptomatike so te študije pokazale, da amlodipin ne povzroči kliničnega poslabšanja.

S placebom kontrolirana študija (PRAISE) je bila namenjena oceni bolnikov s srčnim popuščanjem v razredih III in IV po NYHA, ki so dobivali digoksin, diuretike in zaviralce ACE. Pokazala je, da amlodipin pri bolnikih s srčnim popuščanjem ne poveča tveganja za umrljivost ali kombiniranega tveganja za umrljivost in obolevnost.

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 zdravljenja za preprečevanje srčnega infarkta (ALLHAT)**

Randomizirana, dvojno slepa študija obolevnosti in umrljivosti ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) je bila izvedena za primerjavo novejših farmakoterapij: amlodipina od 2,5 do 10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopriila od 10 do 40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravljenja prve izbire v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom od 12,5 do 25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Randomizirali so skupno 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 koronarno srčno bolezen, vključno s predhodnim miokardnim infarktom ali možgansko kapjo (> 6 mesecev pred vključitvijo) ali dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupno 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), holesterol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %), trenutno kajenje cigaret (21,9 %).

Primarni opazovani dogodek je obsegal koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida. Med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona ni bilo značilne razlike, kar zadeva primarni opazovani dogodek: relativno tveganje 0,98, 95 % IZ od 0,90 do 1,07,  $p = 0,65$ . Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila incidenca srčnega popuščanja (sestavni del sestavljenega kombiniranega kardiovaskularnega opazovanega dogodka) značilno večja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, relativno tveganje 1,38, 95 % IZ od 1,25 do 1,52],  $p < 0,001$ ). Vendar med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona ni bilo značilne razlike v umrljivosti zaradi vseh vzrokov: relativno tveganje 0,96, 95 % IZ od 0,89 do 1,02,  $p = 0,20$ .



### Pediatrična populacija (v starosti od 6. leta dalje)

Študija 268 otrok, starih od 6 do 17 let, s pretežno sekundarno hipertenzijo, je primerjala odmerka 2,5 mg in 5,0 mg amlodipina s placebo; izkazalo se je, da sta oba odmerka znižala sistolični krvni tlak značilno bolj kot placebo. Razlika med odmerkoma ni bila statistično značilna.

Dolgoročni vplivi amlodipina na rast, puberteto in splošni razvoj niso raziskani. Prav tako ni ugotovljena dolgoročna učinkovitost zdravljenja z amlodipinom v otroštvu za zmanjšanje kardiovaskularne obolevnosti in umrljivosti v odraslih letih.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

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

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin iz prebavil absorbira počasi in dosežen največjo koncentracijo v plazmi od 6 do 12 ur po uporabi. Ocenjena absolutna biološka uporabnost nespremenjene zdravilne učinkovine je približno 64–80 %. 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 plazemske beljakovine.

Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

### Biotransformacija/izločanje

Plazemski odstranitveni razpolovni čas je od 35 do 50 ur pri odmerku enkrat na dan. Amlodipin se v jetrih v veliki meri presnavlja v neaktivne presnovke. Približno 60 % uporabljenega odmerka se izloča v urin, od tega 10 % v nepresnovljeni obliki.

### *Jetrna okvara*

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 zvišanju AUC za približno 40-60 %.

### *Starostniki*

Čas, potreben za doseganje najvišje koncentracije amlodipina v plazmi, je podoben kot pri mlajših bolnikih. Obstaja težnja k zmanjšanju očistka amlodipina pri starejših bolnikih, kar ima za posledico zvišanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa. Zvišanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovanji za preučevano starostno skupino bolnikov.

### Pediatrična populacija

Populacijska farmakokinetična študija je bila opravljena pri 74 hipertenzivnih otrocih, starih od 1 do 17 let (34 bolnikov je bilo starih od 6 do 12 let in 28 bolnikov od 13 do 17 let), ki so prejeli amlodipin v odmerkih od 1,25 do 20 mg, bodisi enkrat ali dvakrat na dan. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let in mladostnikih starih od 13 do 17 let, je bil tipični peroralni očistek (CL/F) pri dečkih 22,5 in 27,4 l/h pri fantih in 16,4 ter 21,3 l/h pri dekletih. Opazali so veliko interindividualno variabilnost izpostavljenosti. Podatkov za otroke do 6. leta starosti je malo.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Reproduktivna toksičnost

Reproduktivne študije pri podganah in miših so pokazale zapoznel datum skotitve, dolgotrajnejše porajanje in zmanjšano preživetje mladičev v odmerkih, ki so bili na podlagi mg/kg približno 50-krat večji od največjega priporočenega odmerka za človeka.

### Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so prejemale amlodipin (samci 64 dni in samice 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (na podlagi mg/m<sup>2</sup> 8-kratni\* največji priporočeni odmerek za človeka 10 mg), niso ugotovili vpliva na plodnost. V drugi študiji na podganah, v kateri so samci 30 dni prejemali amlodipinijev besilat v odmerku, na podlagi mg/kg primerljivem odmerku za človeka, so ugotovili znižanje folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote semena in števila dozorelih spermatid v Sertolijevih celicah.

#### Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so amlodipin dve leti prejemale v hrani v koncentracijah, preračunanih da bi ustrezale dnevni odmerjanju 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili znakov kancerogenosti. Največji odmerek (na podlagi mg/m<sup>2</sup> pri miših podoben, pri podganah pa dvakrat\* tolikšen kot je priporočeni največji klinični odmerek za človeka 10 mg) je bil pri miših blizu največjemu toleriranemu odmerku, pri podganah pa ne.

Študije mutagenosti niso razkrile z zdravilom povezanih učinkov ne na genski ne na kromosomski ravni.

\*Na podlagi telesne mase bolnika 50 kg

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

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

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

Pretisni omot (PVC/PVDC-AI), velikosti pakiranj z 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100 in 300 (30 x 10, bolnišnično pakiranje) tabletami.

Plastični vsebnik (HDPE), zaprte z zaskočno zaporko (LDPE) in obročem za zaščito pred odpiranjem, velikosti pakiranj z 20, 50, 100 in 300 (30 x 10, bolnišnično pakiranje) tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78, 220 Hafnarfjörður  
Íslandija

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

H/10/00172/001-024

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

Datum prve odobritve: 16.04.2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 20.12.2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10.6.2016