

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amlodipin Vitabalans 5 mg tablete
Amlodipin Vitabalans 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg ali 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

5 mg: bele, okrogle, izbočene tablete, z zarezo na eni strani in oznako »3« na drugi strani, s premerom 9 mm.

10 mg: bele, okrogle, izbočene tablete, z zarezo na eni strani, s premerom 9 mm.

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 običajni začetni odmerek amlodipina 5 mg enkrat na dan. Odmerek lahko, odvisno od odziva posameznega bolnika, povečamo na največ 10 mg dnevno. Pri hipertenzivnih bolnikih se je amlodipin uporabljal v kombinaciji s tiazidnim diuretikom, antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa, antagonistom adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralcem encima angiotenzinske konvertaze. Pri angini pectoris se lahko amlodipin uporablja kot monoterapija 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 dajanju tiazidnih diuretikov, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in zaviralcev ACE, prilagajanje odmerkov amlodipina ni potrebno.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Amlodipin, uporabljen v podobnih odmerkih pri starejših in mlajših bolnikih, so oboji enako dobro prenašali. Pri starejših je priporočeno običajno odmerjanje, vendar je pri povečanju odmerka potrebna posebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter, odmerjanje ni bilo določeno, zato je treba odmerek izbrati previdno in naj se začne na spodnjem odmernem območju (glejte poglavji 4.4 in 5.2) Pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso preučevali farmakokinetike amlodipina. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebno začeti z najnižjim odmerkom amlodipina in titrirati počasi.

Okvara ledvic

Spremembe plazemskih koncentracij amlodipina niso v korelaciji 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 začetni antihipertenzivni peroralni odmerek pri pediatričnih bolnikih starih 6-17 let je 2,5 mg enkrat dnevno; če ciljni krvni tlak v 4 tednih ni dosežen, ga povečamo do 5 mg enkrat dnevno. 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

Tablete za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Amlodipin je kontraindiciran pri bolnikih s/z:

- preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na derivate dihidropiridina.
- hudo hipotenzijo.
- šokom (vključno s kardiogenim šokom).
- obstrukcijo izhodnega trakta levega prekata (t.j. huda aortna stenoza).
- 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 kontrolirani študiji, v kateri so sodelovali bolniki s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po razvrstitvi NYHA) so v skupini bolnikov, ki so se zdravili z amlodipinom, poročali o višji pojavnosti pljučnega edema v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (glejte poglavje 5.1). Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba uporabljati previdno pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, saj lahko povečajo tveganje za kasnejše srčno-žilne dogodke in umrljivost.

Uporaba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter

Razpolovni čas amlodipina je pri bolnikih z jetrno okvaro podaljšan in AUC vrednosti so višje; priporočila za odmerjanje še niso določena. Amlodipin je zato potrebno začeti dajati previdno in v

spodnjem odmernem območju, prav tako je previdnost potrebna tudi pri višanju odmerka. Pri bolnikih z hudo okvaro jeter se priporoča počasna titracija odmerka in pazljivo spremljanje.

Uporaba pri starejših bolnikih

Pri starejših bolnikih je potrebna previdnost pri povečevanju odmerka (glejte poglavji 4.2 in 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 z dializo ne da odstraniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na amlodipin

Zaviralci CYP3A4: Sočasna uporaba amlodipina in močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 (inhibitorji proteaz, azolna protiglivična zdravila, makrolidi kot eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči znatno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Zato je priporočeno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

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

Jemanje amlodipina z grenivko ali sokom grenivke ni priporočljivo, saj se lahko poveča biorazpoložljivost pri nekaterih bolnikih, kar lahko privede do povečanega hipotenzivnega učinka.

Dantrelon (infuzija): Pri živalih so opazili smrtno ventrikularno fibrilacijo in kardiovaskularni kolaps v povezavi s hiperkaliemijo po IV uporabi verapamila in dantrelona. Zaradi nevarnosti hiperkaliemije se je priporočljivo izogniti sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin, pri bolnikih, ki so dovzetni za maligne hipertermije in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Učinki amlodipina na druga zdravila

Hipotenzivni učinek amlodipina prispeva k povečanju hipotenzivnega učinka drugih zdravil z antihipertenzivnimi lastnostmi.

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

Ciklosporin: Študije medsebojnega delovanja med ciklosporinom in amlodipinom pri zdravih prostovoljcih ali drugih posebnih skupinah, razen pri bolnikih po presaditvi ledvice, pri katerih so opazili spremenljivo povečanje koncentracije ciklosporina (za povprečno 0 - 40 %), niso bile izvedene. Pri bolnikih po presaditvi ledvice, ki prejemajo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju ravni ciklosporina in zmanjšanju odmerka ciklosporina, če je potrebno.

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

Simvastatin: Sočasna uporaba večkratnih odmerkov po 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je povzročila 77% povečanje izpostavljenosti simvastatinu v primerjavi s samo uporabo simvastatina. Odmerek simvastatina pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin je treba omejiti na 20 mg/dan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri ljudeh varnost uporabe amlodipina v nosečnosti ni bila dokazana.

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

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan. 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.

Plodnost

Pri nekaterih bolnikih zdravljenih z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemičnih spremembah v glavi spermijev. Klinični podatki glede potencialnega učinka amlodipina na plodnost, so nezadostni. V eni študiji na podganah, so ugotovili škodljive učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Amlodipin Vitabalans ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če bolniki, ki jemljejo amlodipin, občutijo omotico, glavobol, utrujenost ali navzeo, je lahko njihova sposobnost reagiranja oslABLJENA. Priporočamo previdnost, še posebej na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje opisani neželeni učinki med zdravljenjem so zaspanost, omotica, glavobol, palpitacije, zardevanje, bolečine v trebuhu, navzea, otekanje gležnjev, edem in utrujenost.

Seznam neželenih učinkov v obliki tabele

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 ($< 1/10.000$).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedene po padajoči resnosti.

Organski sistemi	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo redki	levkocitopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	Zelo redki	alergijske reakcije
Presnovne in prehranske motnje	Zelo redki	hiperglikemija
Psihiatrične motnje	Občasni	nespečnost, motnje razpoloženja (vključno z anksioznostjo), depresija
	Redki	zmedenost

Bolezni živčevja	Pogosti	zaspanost, omotica, glavobol (še posebej na začetku zdravljenja)
	Občasni	tremor, disgevzija, omedlevica, hipoestezija, parestezija
	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 arterijsko fibrilacijo)
Žilne bolezni	Pogosti	zardevanje
	Občasni	hipotenzija
	Zelo redki	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinuma	Občasni	dispneja, rinitis
	Zelo redki	kašelj
Bolezni prebavil	Pogosti	bolečine v trebuhu, navzea
	Občasni	bruhanje, dispepsija, spremembe 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, spremembe barve kože, hiperhidroza, srbenje, izpuščaji, eksantem
	Zelo redki	angioedem, multiformni eritem, koprivnica, ekfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotozenzibilnost
	Neznana	toksična epidermalna nekroliza
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 prsnem košu, astenija, bolečina, slabo počutje
Preiskave	Občasni	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase

*večinoma v povezavi s holestazo

Poročali so o posameznih primerih ekstrapiramidalnega 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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri ljudeh so izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem omejene.

Simptomi

Razpoložljivi podatki kažejo, da bi izredno preveliko odmerjanje lahko povzročilo čezmerno periferno vazodilatacijo in mogoče refleksno tahikardijo. Poročajo o izraziti in verjetno dalj časa trajajoči sistemski hipotenziji do vključno šoka s smrtnim izidom.

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

Zdravljenje

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno srčno-žilno podporo, vključno s pogostim spremljanjem srčnih in dihalnih funkcij, dvigom okončin in spremljanjem volumna tekočine v obtoku 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 lahko koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih se je pokazalo, 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: selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile
Oznaka ATC: C08C A01

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

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil. Natančnega mehanizma, preko 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 razširja periferne arteriole in tako zmanjša periferni upor (afterload), ki ga mora premagovati srce. Ta razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebe po kisiku.

2.) Pri mehanizmu delovanja ima verjetno določen pomen tudi razširjanje glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta razširitev poveča oskrbo miokarda s kisikom pri bolnikih s spazmom koronarnih arterij (Prinzmetalovo oz. variantno angino pectoris).

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan omogoča klinično pomembno znižanje krvnega tlaka, tako leže kot stoje, v 24-urnem časovnem obdobju. Zaradi počasnega začetka delovanja, jemanje amlodipina ne povzroča akutne hipotenzije.

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

Uporaba amlodipina ni povezana z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali spremembo ravni lipidov v plazmi, zato ga lahko uporabljajo bolniki z astmo, sladkorno boleznijo in protinom.

Uporaba pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo (KSB)

Učinkovitost amlodipina pri preprečevanju kliničnih dogodkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo (KSB) so ocenjevali v neodvisni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 1997 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 enalapрила, 655 pa jih je dodatno prejelo placebo. Ključni rezultati učinkovitosti so predstavljeni v Tabeli 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.

Tabela 1. Pogostnost pojavljanja pomembnih kliničnih izidov v študiji CAMELOT

izidi	Srčno-žilni dogodki, št. (%)			amlodipin v primerjavi s placebom	
	amlodipin	placebo	enalapril	razmerje tveganja (95% IZ)	vrednost <i>P</i>
<u>Glavni opazovani dogodek</u>					
Srčno-žilni neželeni učinki	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54- 0,88)	0,003
<u>Posamezne komponente</u>					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54- 0,98)	0,03
Hospitalizacija zaradi angine pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41- 0,82)	0,002
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 prehodni ishemični napad (TIA)	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19- 1,32)	0,15
Smrt zaradi srčno-žilnih vzrokov	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48- 12,7)	0,27
Hospitalizacija zaradi KSP	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-	0,46

Zastoj srca z uspešnim oživljanjem	0	4 (0,6)	1 80,1)	2,47) /	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: KSP – kongestivno srčno popuščanje; IZ – interval zaupanja; MI – miokardni infarkt; TIA – tranzitorna ishemična ataka

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 ACE, je pokazala, da pri bolnikih s srčnim popuščanjem amlodipin ni povečal tveganja smrtnosti oz. kombinacije smrtnosti in obolevnosti.

V nadaljevalni, 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 objektivno potrjene osnovne ishemične bolezni, ki so prejeli ustaljene odmerke zaviralcev ACE, digitalis in diuretike; amlodipin ni vplival na skupno smrtnost zaradi kardiovaskularnih bolezni. Pri isti populaciji bolnikov je bila uporaba amlodipina povezana s pogostejšimi poročili o pojavu pljučnega edema.

Zdravljenje za preprečevanje srčnega napada (ALLHAT)

Randomizirano dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načine zdravljenja: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (>6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5%), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1%), vrednost HDL-C <35 mg/dl (11,6%), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9%) ali pa so v času študije kadili (21,9%).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (risk ratio – RR) je bilo 0,98; 95% IZ [0,90-1,07] p=0,65. Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2% v primerjavi s 7,7%, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95% IZ [1,25-1,52] p<0,001). Pri umrljivosti iz katerega koli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon, (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95% IZ [0,89-1,02] p=0,20).

Uporaba pri otrocih (starih 6 let in več)

V študiji 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 amlodipinom v otroštvu za zmanjšanje obolevnosti in smrtnosti zaradi srčno-žilnih bolezni v odrasli dobi niso ugotavili.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem jemanju terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira iz prebavil in doseže najvišjo koncentracijo v plazmi 6-12 ur po odmerku. Absolutna biološka uporabnost učinkovine je med 64 in 80%.

Hrana ne vpliva na biorazpoložljivost amlodipina.

Porazdelitev

Porazdelitveni volumen je približno 21 l/kg. *In vitro* študije so pokazale, da se približno 97,5% amlodipina v obtoku veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Amlodipin se večinoma presnavlja v jetrih v neaktivne presnovke.

Izločanje

10 % odmerka se izloča v urin v nespremenjeni obliki, 60 % pa v obliki presnovkov.

Končni razpolovni čas izločanja je od 35-50 ur in je skladen z odmerjanjem enkrat na dan.

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 zvišanju AUC za približno 40-60%.

Uporaba pri starejših bolnikih

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 razpolovnega časa izločanja. Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo povečanje AUC in razpolovnega časa izločanja v skladu s pričakovanji za proučevano starostno skupino bolnikov.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Populacijska farmakokinetična študija je zajela 74 otrok s hipertenzijo, starih od 1 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/uro pri fantih in 16,4 oz. 21,3 l/uro pri dekletih. Med posamezniki je bilo opaziti precejšnje razlike v izpostavljenosti. Podatki o uporabi pri bolnikih, mlajših od 6 let, so omejeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale poznejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež mladičev pri odmerkih, ki so približno 50 krat večji od največjega priporočenega odmerka pri ljudeh, na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Ni bilo vpliva na plodnost podgan, ki so dobivale amlodipin (pri samcih 64 dni in pri samicah 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8 krat* več od največjega priporočenega odmerka pri ljudeh 10 mg, na osnovi mg/m²). V drugi študiji pri podganah, v kateri so samci podgan dobivali amlodipinjev besilat 30 dni v odmerku, ki je primerljiv z odmerkom pri ljudeh, na osnovi mg/kg, so ugotovili zmanjšanje folikle stimulirajočega hormona testosterona v plazmi kot tudi zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatidov in Sertolijevih celic.

Karcinogeneza, mutagenesa

Pri miših in podganah, ki so 2 leti dobivale amlodipin v hrano, v koncentracijah izračunanih za zagotavljanje dnevni odmerkov na nivoju 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, ni dokazov o kancerogenosti. Največji odmerek (pri miših enak in pri podganah dvakrat* večji od največjega priporočenega kliničnega odmerka 10 mg, na osnovi mg/m²) je bil blizu zgornji meji odmerka za miši, ne pa za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale vpliva zdravila na nivoju genov ali kromosomov.

*na osnovi bolnikove teže 50 kg

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
koloidni brezvodni silicijev oksid
magnezijev stearat
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30, 60, 90 ali 100 tablet v pretisnem omotu (PVC/PVdC/Al).
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vitabalans Oy
Varastokatu 8

13500 Hämeenlinna
FINSKA
Tel: +358 3 615 600
Fax: +358 3 618 3130

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

H/11/00176/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. 9. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 25. 10. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 12. 2022