

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amlopin 5 mg tablete
Amlopin 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg ali 10 mg amlodipina v obliki amlodipinijevega besilata.
Ena tableta vsebuje 5 mg ali 10 mg amlodipina v obliki 6.934 mg ali 13.868 mg amlodipinijevega besilata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: brezvodna laktoza

Ena 5 mg tableta vsebuje 109.866 mg brezvodne laktoze.
Ena 10 mg tableta vsebuje 219.732 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so bele do rahlo rumene okrogle tablete z razdelilno zarezo na eni strani.
Tableta se lahko deli na enaki polovici.

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 Amlopin 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 Amlopin uporabljalo v kombinaciji s tiazidnim diuretikom, antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa, antagonistom adrenergičnih receptorjev beta ali z zaviralcem angiotenzinske konvertaze. Zdravilo Amlopin 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 Amlopin ni potrebno.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Zdravilo Amlopin, uporabljeno v podobnih odmerkih, starejši in mlajši 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 najnižji odmerek amlodipina in ga povečevati počasi.

Okvara ledvic

Spremembe v koncentracijah amlodipina v plazmi niso v sorazmerju 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).

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 učinkovino, na derivate dihidropiridina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- hudo hipotenzijo,
- šokom (vključno s kardiogenim),

- 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 amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

Bolniki s srčnim popuščanjem

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA), so poročali o večji pogostnosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela 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.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; 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.

Starejši bolniki

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

Bolniki z okvaro ledvic

Amlodipin se pri teh bolnikih lahko uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe v koncentracijah amlodipina v plazmi niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi 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 prejema klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno s klaritromicinom.

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.

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.

Zaviralci mTOR

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, kot so zaviralci mTOR (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus), je možno povečano tveganje za angioedem. Pri uvajanju zdravljenja je potrebna previdnost.

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.

Simvastatin

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je povzročila 77-odstotno povečanje izpostavljenosti simvastatinu v primerjavi z uporabo simvastatina samega. Odmerek simvastatina je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z amlodipinom, omejiti na 20 mg na dan.

Trimetoprim in njegova fiksna kombinacija s sulfametoksazolom (kotrimoksazol)

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE in trimetoprim oziroma njegovo fiksno kombinacijo s sulfametoksazolom (kotrimoksazol), so opazili povečano incidenco hiperkaliemije.

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 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

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. Odločiti se je treba med nadaljevanjem/prenehanjem dojenja in nadaljevanjem/prenehanjem zdravljenja z amlodipinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti 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 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.

Preglednica 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 ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$), zelo redki ($\leq 1/10.000$). Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

Bolezni endokrinega sistema	neznana pogostnost	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)
Presnovne in prehranske motnje	zelo redki	hiperglikemija
Psihiatrične motnje	občasni	nespečnost, nervoza, mora, spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo), depresija, depersonalizacija
	redki	zmedenost
Bolezni živčevja	pogosti	somnolenca, glavobol (še posebno na začetku zdravljenja), vrtoglavica, omotica
	občasni	tremor, motnje v zaznavanju okusa (disgevizija), sinkopa, hipestezija, parestezija
	redki	motnje v okušanju
	zelo redki	hipertonija, periferna nevropatija
	neznana pogostnost	ekstrapiramidna motnja
Očesne bolezni	občasni	motnje vida (vključno z diplopijo), konjunktivitis, bolečine v očeh
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus
Srčne bolezni	občasni	ortostatska hipotenzija, periferna ishemija, palpitacije, ortostatska omotica
	zelo redki	miokardni infarkt, aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)
Žilne bolezni	pogosti	vročinski oblivi
	občasni	hipotenzija
	zelo redki	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	dispneja, rinitis, epistaksa
	zelo redki	kašelj
Bolezni prebavil	pogosti	bolečine v trebuhu, navzea
	občasni	neješčnost, bruhanje, dispepsija, spremembe pri odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtjem), disfagija, flatulenca, suha usta
	zelo redki	pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	hepatitis, zlatenica, zvišanje ravni jetrnih encimov*

Bolezni kože in podkožja	občasni	alopecija, purpura, razbarvanje kože, hiperhidroza, srbenje, izpuščaj, eksantem, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaji
	zelo redki	angioedem, multiformni eritem, urtikarija, ekfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost
	neznana pogostnost	toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	otekanje gležnjev
	občasni	artralgija, mialgija, mišični krči, artroza, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil	občasni	motnje uriniranja, nočno uriniranje (nokturija), zvečana pogostnost uriniranja
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	spolne motnje, impotenca, ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	edem, utrujenost
	občasni	bolečine v prsih, astenija, bolečine, slabo počutje
Preiskave	občasni	zvečanje ali zmanjšanje telesne mase

* o tem so najpogosteje poročali v povezavi 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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 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

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanje pri ljudeh so omejene.

Simptomi

Razpoložljivi podatki nakazujejo, da bi izrazito preveliko odmerjanje lahko povzročilo obsežno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno dalj časa trajajoči sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno srčnožilno podporo, vključno s pogostim nadzorovanjem srčne in dihalne funkcije, namestitvijo okončin v dvignjen položaj in s pozornim spremljanjem volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina.

Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, če niso prisotne kontraindikacije za njegovo uporabo. Intravensko dani kalcijev glukonat je lahko koristen pri nevtralizaciji učinkov zavrtja kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih bi lahko bilo koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v časovnem obdobju 2 ur po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjšala stopnjo njegove absorpcije.

Ker je amlodipin v veliki meri vezan na plazemske beljakovine, dializa verjetno ne bi koristila.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: 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 pektoris odmerjanje amlodipina enkrat na dan podaljša skupni čas telesne dejavnosti, podaljša čas do začetka pojava angine pektoris in čas, v katerem pride do depresije segmenta ST za 1 mm, ter zmanjša tako pogostost napadov angine pektoris kot porabo tablet nitroglicerina.

Uporaba amlodipina ni bila povezana z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali s spremembo ravnih 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 pektoris in z manjšim številom revaskularizacijskih postopkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo.

Preglednica 1. Pogostnost pojavljanja pomembnih kliničnih izidov v študiji CAMELOT					
izidi	<u>Srčnožilni dogodki,</u> št.(%) amlodipin			<u>Amlodipin v primerjavi s</u> placebom	
	amlodipin	placebo	enalapril	Razmerje tveganja (95% IZ)	Vrednost <i>P</i>
<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 prehodni ishemični napad (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	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46

kongestivnega srčnega popuščanja (CHF)					
Zastoj srca z uspešnim oživiljanjem	0	4 (0,6)	1 (0,1)	/	0,04
Ponovni 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 lizinopriila v odmerku 10-40 mg na dan (zaviralec angiotenzinske konvertaze), ki sta bili uporabljeni kot zdravili 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 obolevnosti 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 jetrih 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 zvišanju 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 zvišanju AUC in podaljšanju razpolovnega časa izločanja. Zvišanje 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.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodna laktoza

mikrokristalna celuloza (E460)

koruzni škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E572)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo se shranjuje nedosegljivo otrokom.

Shranjuje pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Amlopin 5 mg tablete:

- pretisni omot (Alu/Alu folija), škatla z 20 tabletami (2 x 10), 30 tabletami (3 x 10), 60 tabletami (6 x 10) ali 90 tabletami (9 x 10)
- pretisni omot (Aclar/Alu folija), škatla z 20 tabletami (2 x 10), 30 tabletami (3 x 10), 60 tabletami (6 x 10) ali 90 tabletami (9 x 10)

Amlopin 10 mg tablete:

- pretisni omot (Alu/Alu folija), škatla z 20 tabletami (2 x 10), 30 tabletami (3 x 10), 60 tabletami (6 x 10) ali 90 tabletami (9 x 10)
- pretisni omot (Aclar/Alu folija), škatla z 20 tabletami (2 x 10), 30 tabletami (3 x 10), 60 tabletami (6 x 10) ali 90 tabletami (9 x 10)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00178/001-016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 7. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.6.2018