

## 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 amlodipina (v obliki besilata).  
Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki besilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

#### *5 mg tablete:*

Bele do skoraj bele, podolgovate tablete s posnetimi robovi, z razdelilno zarezo na eni strani in oznako "5" na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

#### *10 mg tablete:*

Bele do skoraj bele, podolgovate tablete s posnetimi robovi, z razdelilno zarezo na eni strani in oznako "10" na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija  
Kronična stabilna angina pectoris

Vazospastična (Prinzmetal-ova) angina

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### *Odrasli*

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

Pri hipertenzivnih bolnikih se amlodipin lahko uporablja v kombinaciji s tiazidnim diuretikom, antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa, antagonistom adrenergičnih receptorjev beta ali z zaviralcem angiotenzinske konvertaze. Amlodipin 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 sočasni uporabi tiazidnih diuretikov, blokatorjev beta in zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze odmerka amlodipina ni treba prilagajati.

### *Pediatrična populacija*

#### *Otroci in mladostniki s hipertenzijo od 6. do 17. leta starosti*

Priporočeni začetni peroralni odmerek za zdravljenje hipertenzije pri pediatričnih bolnikih, 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.

#### *Starejši*

Amlodipin, uporabljen v podobnih odmerkih pri starejših ali mlajših bolnikih, oboji 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 ledvic*

Spremembe pri koncentracijah amlodipina v plazmi niso v sorazmerju s stopnjo okvare ledvic, zato se pri tej skupini bolnikov priporoča običajno odmerjanje. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljiv režim odmerjanja ni določen, 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 potrebno uvesti najnižji odmerek amlodipina in ga povečevati počasi.

### Način uporabe

Tableta za peroralno uporabo.

## **4.3 Kontraindikacije**

Uporaba amlodipina je kontraindicirana pri bolnikih s/z:

- preobčutljivostjo na derivate dihidropiridina, amlodipin 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),

166223

- hemodinamično nestabilnim srčnim popuščanjem po akutnem miokardnem infarktu.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista dokazani.

##### *Bolniki s srčnim popuščanjem*

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (NYHA skupina III in IV), 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 uporabljati previdno pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, saj lahko povečajo tveganje za pojav srčno-žilnih dogodkov in smrti.

##### *Okvara jeter*

Razpolovni čas amlodipina je pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila glede odmerjanja niso bila izoblikovana. Amlodipin je zato pri teh bolnikih treba uvesti v odmerkih s spodnje meje odmerne območja in ga uporabljati previdno, tako ob začetku zdravljenja kot tudi ob povečanju odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter bo lahko potrebno počasno titriranje odmerka in pozorno spremljanje.

##### *Starejši*

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

##### *Okvara ledvic*

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

##### *Zdravilo Amlopin vsebuje natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### 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 proteaz, azolskimi antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamilom ali diltiazemom) lahko pomembno poveča izpostavljenost amlodipinu, kar vodi v povečano tveganje za pojav hipotenzije. Klinični odziv na te farmakokinetične variacije je lahko izrazitejši pri starejših. Zato bo morda potrebno klinično spremljanje bolnikov in prilagajanje odmerka.

166223

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 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.

Sočasno jemanje amlodipina z grenivko ali grenivkinim sokom ni priporočljivo, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost amlodipina, kar okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Dantrolen (infuzija): pri živalih so po uporabi verapamila in intravenski uporabi dantrolena opažali primere smrtno nevarne ventrikularne fibrilacije in srčno-žilnega kolapsa v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi tveganja pojava hiperkaliemije se je pri bolnikih, ki so dovzetni za maligno hipertermijo ter v primerih zdravljenja maligne hipertermije priporočeno izogibati sočasni uporabi blokatorjev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin.

#### *Vplivi amlodipina na druga zdravila*

Učinki amlodipina na znižanje krvnega tlaka se prištejejo k antihipertenzivnim učinkom drugih zdravil za zniževanje krvnega tlaka.

V kliničnih študijah, kjer so preučevali medsebojna delovanja, amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

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.

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.

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

### Nosečnost

166223

Varnost uporabe amlodipina med nosečnostjo pri ljudeh ni bila potrjena.

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

Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva samo kadar ni na voljo nobenega drugega varnejšega zdravila in kadar bolezen sama za mater in plod predstavlja večje tveganje.

#### 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, zdravljenih z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavi spermatozoev. Klinični podatki glede možnega vpliva amlodipina na plodnost so omejeni. V eni študiji na podganah so poročali o neželenih učinkih na plodnost samcev (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Amlodipin ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če bolniki, ki jemljejo amlodipin, trpijo zaradi omotice, glavobola, utrujenosti ali navzeje, je sposobnost reagiranja lahko zmanjšana. Zlasti na začetku zdravljenja je potrebna previdnost.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Med zdravljenjem so najpogosteje poročali o somnolenci, omotici, glavobolu, palpitacijah, zardevanju, bolečinah v trebuhu, navzeji, otekanju gležnjev, edemih in utrujenosti.

#### Tabelarični seznam neželenih učinkov

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih, ki so jih opažali med zdravljenjem z amlodipinom, njihova pogostnost 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki, ki glede na pogostnost spadajo v isto skupino, so navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost pojavljanja	Neželeni učinki
-----------------	------------------------	-----------------

<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 s tesnobo), depresija
	Redki	Zmedenost
<b>Bolezni živčevja</b>	Pogosti	Zaspanost, omotica, glavobol (še posebno na začetku zdravljenja)
	Občasni	Tremor, disgevizija, sinkopa, hipestezija, parestezija
	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	Rdečica
	Občasni	Hipotenzija
	Zelo redki	Vaskulitis
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	Pogosti	Dispneja
	Občasni	Kašelj, rinitis
<b>Bolezni prebavil</b>	Pogosti	Bolečine v trebuhu, navzeja, dispepsija, spremenjene navade pri odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtjem)
	Občasni	Bruhanje, suha usta
	Zelo redki	Pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	Zelo redki	Hepatitis, zlatenica, zvišanje ravni jetrnih encimov *
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	Občasni	Alopecija, purpura, spremembe barve kože, hiperhidroza, pruritus, izpuščaji, eksantem, urtikarija
	Zelo redki	Angioedem, multiformni eritem, ekfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost
	Neznana	Toksična epidermalna nekroliza
<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	Motnje v odvajanju seča, nokturija,

		povečana pogostnost uriniranja
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	Občasni	Impotenca, ginekomastija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	Zelo pogosti	Edemi
	Pogosti	Utrujenost, astenija
	Občasni	Bolečine v prsnem košu, bolečine, slabo počutje
<b>Preiskave</b>	Občasni	Povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase

\* Večinoma obenem s holestazo

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri ljudeh so izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem omejene.

##### *Simptomi:*

Podatki, ki so na voljo, nakazujejo, da bi zelo izrazito preveliko odmerjanje lahko imelo za posledico prekomerno periferno vazodilatacijo in morebiti refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno podaljšani sistemski hipotenziji vse do šoka in vključno z njim, s smrtnim izidom.

##### *Ravnanje:*

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva dejavno podporo srca in ožilja, vključno s pogostim spremljanjem delovanja srca in dihal, z dvigom okončin in pozornostjo kar zadeva volumen krožeče tekočine in izločanje seča.

Dajanje vazokonstriktorja bi lahko bilo koristno za ponovno vzpostavitev žilnega tonusa in krvnega tlaka, ob pogoju, da njegova uporaba ni kontraindicirana. Intravensko dajanje kalcijevega glukonata bi lahko bilo koristno za odpravo učinkov zavrtja kalcijevih kanalov.

V nekaterih primerih bi lahko bilo koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih so ugotovili, da je dajanje aktivnega oglja v času do dve uri po dajanju 10 mg amlodipina, zmanjšalo stopnjo absorpcije amlodipina.

Ker je amlodipin v veliki meri vezan na plazemske beljakovine, je malo verjetno, da bi bila dializa koristna.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci kalcijevih kanalčkov, selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile.

ATC oznaka: C08CA01

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov dihidropiridinske skupine (počasi delujoči blokator kanalov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira dotok kalcijevih ionov skozi membrano v srčno in žilno gladko mišičje.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko žilno mišičje.

Natančnega mehanizma, s katerim amlodipin olajša angino pectoris, še niso podrobno opredelili, vendar pa je znano, da amlodipin zmanjša skupno ishemično breme z naslednjima učinkoma:

1. Amlodipin razširja periferne arteriole in na ta način zmanjšuje skupni periferni upor (»afterload« - poobremenitev), 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 obsega verjetno tudi razširitev glavnih venčnih arterij in venčnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta razširitev poveča dostavo kisika v miokard pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetal-ova oziroma variantna angina pectoris).

Pri bolnikih s hipertenzijo enkrat dnevno odmerjanje povzroči klinično pomembno znižanje krvnega tlaka v 24-urnem intervalu, tako v ležečem kot stoječem položaju. Pri uporabi amlodipina zaradi počasnega začetka njegovega delovanja ni značilna akutna hipotenzija.

Pri bolnikih z angino pectoris enkrat dnevno odmerjanje podaljša skupni čas prenašanja napora, čas do pojava angine, in čas po katerem pride do 1 mm depresije ST segmenta. Amlodipin zmanjša tako pogostnost napadov angine, kot tudi porabo 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)*

Učinke amlodipina na preprečevanje kliničnih dogodkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo so ocenjevali v neodvisni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril



to Limit Occurrences of Thrombosis), v katero je bilo zajetih 1997 bolnikov. V časovnem obdobju 2 leti je izmed teh bolnikov 663 bolnikov prejelo amlodipin v odmerkih 5-10 mg, 673 bolnikov je prejelo enalapril v odmerkih 10-20 mg, 655 bolnikov pa placebo, poleg običajnega zdravljenja s statini, blokatorji beta, diuretiki in acetilsalicilno kislino. Ključni rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 1. Rezultati kažejo, da je bilo zdravljenje z amlodipinom pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo povezano z manjšim številom hospitalizacij zaradi angine pectoris in manj postopki revaskularizacije.

**Preglednica 1. Incidenca pomembnih kliničnih izidov študiji CAMELOT**

Izidi	srčnožilni dogodki			amlopidin v primerjavi s	
	Amlopidin	Placebo	Enalapril	placebom	Vrednost <i>P</i>
	število (%)			razmerje tveganj (95 % IZ)	
<b>Primarni opazovani dogodek</b>					
neželeni srčno žilni dogodki	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Posamezni dogodki</b>					
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
neusodni MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
kap ali TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
smrt zaradi srčno-žilnega dogodka	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
hospitalizacija zaradi kongestivnega srčnega popuščanja	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
neusodni zastoj srca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
novopostavljena diagnoza periferne žilne bolezni	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Kratice: CHF - kongestivno srčno popuščanje; IZ - interval zaupanja; MI - miokardni infarkt; TIA - prehodna ishemična ataka.

#### *Bolniki s srčnim popuščanjem*

Hemodinamske študije in nadzorovane klinične študije usmerjene na preverjanje zmožnosti prenašanja napora pri bolnikih s srčnim popuščanjem skupine II-IV po NYHA so pokazale, da amlodipin ni povzročal kliničnega poslabšanja glede na meritve zmožnosti prenašanja napora, na iztisno frakcijo levega prekata in klinično simptomatologijo.

S placebo kontrolirana študija (PRAISE), načrtovana za ocenjevanje bolnikov s srčnim popuščanjem, uvrščenih v NYHA skupino III-IV, ki so prejeli digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin ni imel za posledico povečanega tveganja umrljivosti ali kombinirane umrljivosti in obolevnosti zaradi srčnega popuščanja.

Nadaljevalna, dolgotrajna, s placebom nadzorovana študija (PRAISE 2) uporabe amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA brez kliničnih simptomov ali objektivnih ugotovitev, ki bi nakazovali(e) osnovno ishemično bolezen, ki so prejeli ustaljene odmerke zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov, je pokazala, da amlodipin ni imel nikakršnega vpliva na skupno smrtnost ali smrtnost zaradi bolezni srca in ožilja. Pri tej isti skupini bolnikov je bil amlodipin povezan s pogostejšimi poročili o pojavljanju pljučnega edema.

### **Študija zdravljenja za preprečevanje srčnega infarkta (ALLHAT)**

Za primerjavo učinkov najnovejših terapij, amlodipina v odmerku 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov ali lizinoprija v odmerku 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot terapij prvega izbora z učinki tiazidnega diuretika klortalidona v odmerku 12,5-25 mg/dan pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo, je bil izvedena randomizirana, dvojno slepa študija obolevnosti-smrtnosti ALLHAT (Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta - *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*).

Naključno so izbrali skupno 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli vsaj en dodaten dejavnik tveganja za koronarno srčno bolezen, vključno z miokardnim infarktom ali možgansko kapjo (> 6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali dokumentirano drugo aterosklerotično srčnožilno boleznijo (skupno 51,5 %), diabetesom tipa 2 (36,1 %), holesterolom HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofijo levega prekata, ugotovljeno z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %) oziroma so bili v času raziskave kadilci (21,9 %).

Primarni opazovani dogodek je bil bodisi koronarna srčna bolezen s smrtnim izidom bodisi miokardni infarkt brez smrtnega izida. Pri opazovanju primarnega dogodka ni bilo pomembnih razlik med skupino z amlodipinom in skupino s klortalidonom: (relativno tveganje 0,98, 95 % IZ [0,90–1,07],  $p = 0,65$ ). Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pojavnost 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],  $p > 0,001$ ), ni pa bilo pomembne razlike pri umrljivosti zaradi vseh vzrokov med skupinama z amlodipinom in s klortalidonom (amlodipin v primerjavi s klortalidonom: 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 starih 6-17 let s prevladujočo sekundarno hipertenzijo, so primerjali odmerke 2,5 mg in 5 mg amlodipina s placebom. Pokazalo se je, da oba odmerka značilno zmanjšata sistoličen krvni tlak v primerjavi s placebom. Razlika med obema odmerkoma pa ni bila statistično značilna.

Dolgoročnega vpliva amlodipina na rast, puberteto in splošen razvoj niso preučevali. Prav tako niso dokazali dolgoročnega vpliva učinkovitosti amlodipina pri terapiji v otroštvu na zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### **Absorpcija**

166223

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira, največje plazemske koncentracije so dosežene v 6 do 12 urah po zaužitju odmerka. Absolutna biološka razpoložljivost je bila ocenjena na med 64 do 80 %.

Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

#### Porazdelitev

Volumen porazdelitve znaša približno 21 l/kg. *In vitro* študije so pokazale, da je približno 97,5 % amlodipina v obtoku vezanega na beljakovine v plazmi.

#### Biotransformacija/izločanje

Končni razpolovni čas izločanja iz plazme se giblje med 35 in 50 urami in je pri odmerjanju enkrat na dan konsistenten. Amlodipin se v jetrih v velikem obsegu presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % osnovne učinkovine in 60 % presnovkov izloči v urinu.

#### Pediatrična populacija

Študija farmakokinetičnih lastnosti se je izvajala na 74 hipertenzivnih otrocih v starosti od 1 do 17 let (34 bolnikov je bilo starih 6 do 12 let in 28 bolnikov 13 do 17 let), ki so prejeli amlodipin v odmerku od 1,25 mg do 20 mg enkrat ali dvakrat dnevno. Pri otrocih starih 6-12 let in mladostnikih starih 13-17 let je bil značilen peroralni očistek (Cl/F) 22,5 in 27,4 l/h pri dečkih in 16,4 in 21,3 l/h pri deklicah. Opažene so bile velike razlike med posamezniki. Podatki pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejeni.

#### Starejši

Čas, ki je potreben za doseganje največjih koncentracij amlodipina v plazmi, je pri starejših in mlajših 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.

#### Jetrna okvara

V zvezi z uporabo amlodipina pri bolnikih z okvaro delovanja jeter so na voljo zelo omejeni klinični podatki. Bolniki z zmanjšanim delovanjem jeter imajo zmanjšan očistek amlodipina, kar ima za posledico daljši razpolovni čas in zvečanje AUC za približno 40-60 %.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Reprodukтивna toksičnost

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.

#### Škodljivi učinki na plodnost

166223

Pri podganah, ki so prejemale amlodipin (samci 64 dni in samice 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-krat\* več od najvišjega priporočenega 10 mg odmerka pri ljudeh preračunano na telesno površino mg/m<sup>2</sup>), amlodipin ni vplival na plodnost. V drugi študiji na podganah, v kateri so podgane 30 dni prejemale amlodipinijev besilat v odmerkih, primerljivih s tistimi pri človeku preračunano na mg/kg, so opazili zmanjšanje plazemskih ravni folikle stimulirajočega hormona in testosterona ter zmanjšanje gostote spermijev, števila zrelih spermatid in Sertolijevih celic.

#### Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim s prehrano dve leti dajali amlodipin v količinah, ki naj bi preračunano ustrezale dnevnim odmerkom 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, amlodipin ni deloval kancerogeno. Največji odmerek (pri miših podoben, pri podganah pa dvakrat\* večji od najvišjega priporočenega kliničnega odmerka 10 mg/dan, preračunano na telesno površino (mg/m<sup>2</sup>)) je bil pri miših podoben najvišjemu odmerku, ki so ga živali še prenašale, ne pa tudi pri podganah.

V študijah mutagenosti niso opažali z zdravilom povezanih neželenih učinkov niti na genski niti na kromosomski ravni.

\*ob upoštevanju telesne teže bolnika, ki znaša 50 kg

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

Pretisni omot: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

HDPE vsebnik: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

166223

Tablete so pakirane v Alu/PVC ali Alu/OPA/Alu/PVC pretisne omote, ki so vloženi v škatlo oziroma v HDPE vsebnike z navojno zaporko (ki ima varovalo pred nepooblaščenim odprtjem).

Velikosti pakiranj:

v Alu/PVC ali Alu/OPA/Alu/PVC pretisne omote: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100 in 120 tablet,

v HDPE vsebnike: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 105, 120, 200 in 250 tablet.

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**

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/08/00174/001-060

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

Datum prve odobritve: 11. 2. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 6. 10. 2011

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

15. 9. 2019