

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Amlodipin Zentiva 2,5 mg töflur  
Amlodipin Zentiva 5 mg töflur  
Amlodipin Zentiva 10 mg töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Amlodipin Zentiva 2,5 mg töflur: Hver tafla inniheldur amlódipín besýlat sem jafngildir 2,5 mg af amlódipíni.

Amlodipin Zentiva 5 mg töflur: Hver tafla inniheldur amlódipín besýlat sem jafngildir 5 mg af amlódipíni.

Amlodipin Zentiva 10 mg töflur: Hver tafla inniheldur amlódipín besýlat sem jafngildir 10 mg af amlódipíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Tafla.

Amlodipin Zentiva 2,5 mg töflur: Hvítar eða næstum hvítar tvíkúptar töflur, u.þ.b. 5 mm í þvermál.

Amlodipin Zentiva 5 mg töflur: Hvítar eða næstum hvítar aflangar töflur, u.þ.b. 9x4 mm að stærð, með deiliskoru á annarri hliðinni og merktar með „A“ vinstra megin við deiliskoru og „5“ hægra megin. Töflunni má skipta í jafna skammta.

Amlodipin Zentiva 10 mg töflur: Hvítar eða næstum hvítar aflangar töflur, u.þ.b. 12x6 mm að stærð, með deiliskoru á annarri hliðinni og merktar með „A“ vinstra megin við deiliskoru og „10“ hægra megin. Töflunni má skipta í jafna skammta.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

- Háþrýstingur.
- Langvinn stöðug hjartaöng.
- Æðakrampaöng (Prinzmetals hjartaöng).

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

##### *Fullorðnir*

Venjulegur upphafsskammtur bæði við háþrýstingi og hjartaöng er 5 mg Amlodipin Zentiva einu sinni á sólarhring, sem má auka í að hámarki 10 mg á dag eftir svörun sjúklings.

Hjá sjúklingum með háþrýsting hefur Amlodipin Zentiva verið notað ásamt tíazíð þvagræsilyfjum, alfa-blokkum, beta-blokkum og ACE-hemlum. Við hjartaöng er hægt að nota Amlodipin Zentiva sem einlyfjameðferð eða ásamt öðrum lyfjum við hjartaöng hjá sjúklingum með hjartaöng sem ekki svarar meðferð með nítrötum og/eða viðeigandi skömmtum af beta-blokkum.

Ekki er þörf á að breyta skömmtum af Amlodipin Zentiva þegar lyfið er notað ásamt tíazíð þvagræsilyfjum, beta-blokkum og ACE-hemlum.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Amlóðipín þolist jafn vel hjá öldruðum og yngri sjúklingum, í svipuðum skömmtum. Mælt er með því að nota venjulega skammta hjá öldruðum, en gæta skal varúðar við skammtaaukningu (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki hafa verið ákvarðaðir skammtar fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi og því skal velja skammtastærð með varúð og byrja í neðri enda skammtabilsins (sjá kafla 4.4. og 5.2). Lyfjahlvörf amlóðipíns hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Byrja á meðferð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi með lægstu skömmtum af amlóðipíni og auka þá síðan hægt.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Breytingar á þéttni amlóðipíns í plasma eru ekki háðar því hversu skert nýrnastarfsemin er og því er ráðlagt að nota venjulega skammta. Ekki er hægt að fjarlægja amlóðipín með skilun.

#### *Börn*

Börn og unglíngar frá 6 til 17 ára með háþrýsting.

Ráðlagður upphafsskammtur til inntöku við háþrýstingi hjá börnum á aldrinum 6-17 ára er 2,5 mg einu sinni á sólarhring. Auka skal skammtinn smám saman upp í 5 mg einu sinni á sólarhring ef blóðþrýstingur hefur ekki lækkað eins og að var stefnt innan 4 vikna. Skammtar stærri en 5 mg á sólarhring hafa ekki verið rannsakaðir hjá börnum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Börn undir 6 ára aldri

Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Tafla til inntöku.

## **4.3 Frábendingar**

Amlóðipín skal ekki gefa sjúklingum með:

- ofnæmi fyrir virka efninu, dihydropyridinafleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- alvarlegan lágþrýsting
- lost (þ.m.t. hjartalost)
- heft flæði frá vinstri slegli (t.d. við mikil ósæðarþrengsli)
- blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt drep í hjartavöðva.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun amlóðipíns þegar um lífshættulegan háþrýsting (hypertensive crisis) er að ræða.

### Hjartabilun

Meðhöndla skal sjúklinga með hjartabilun með varúð. Í langtímarannsókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (NYHA-flokki III og IV) var tíðni lungsbjúgs hærrí hjá sjúklingum sem fengu amlóðipín en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 5.1). Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, þ.m.t. amlóðipíns, hjá sjúklingum með hjartabilun vegna þess að þeir geta aukið hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum.

### Skert lifrarstarfsemi

Helmingunartími amlóðipíns er lengri og AUC-gildi eru hærrí hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi; engar skammtaráðleggingar liggja fyrir. Því skal hefja notkun amlóðipíns í neðri enda skammtabilsins og gæta varúðar, bæði þegar meðferð er hafin og þegar skammtur er aukinn.

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi getur þurft að auka skammta hægt og fylgjast vel með sjúklingum.

#### Aldraðir

Gæta skal varúðar við aukningu skammta hjá öldruðum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

#### Skert nýrnastarfsemi

Þessum sjúklingum má gefa amlódipín í venjulegum skömmtum. Ekki er fylgni á milli breytinga á plasmabéttni amlódipíns og þess hve mikið nýrnastarfsemi er skert. Ekki er hægt að fjarlægja amlódipín með skilun.

#### Viðvörðun vegna hjálparefna

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Áhrif annarra lyfja á amlódipín

##### *CYP3A4 hemlar*

Notkun amlódipíns samhliða öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum (próteasa hemlum, azol sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erythromycini eða clarithromycini, verapamili eða diltiazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlódipíni marktækt og leitt til aukinnar hættu á lágþrýstingi. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.

##### *CYP3A4 virkjar (inducers)*

Við samhliðagjöf með þekktum CYP3A4-virkjum, getur plasmabéttni amlódipíns verið breytileg. Því skal hafa eftirlit með blóðþrýstingi og athuga skammtafyrirmæli bæði á meðan og eftir samhliðagjöf, einkum með öflugum CYP3A4-virkjum (t.d. rifampicíni, hypericum perforatum (jóhannesarjurt)). Ekki er ráðlagt að taka amlódipín samtímis neyslu greipaldins eða greipaldinsafa, vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum og leitt til aukinna blóðþrýstingslækkandi áhrifa.

##### *Dantrolen (innrennsli)*

Vart hefur orðið við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamils og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samhliðagjöf kalsíumgangaloka, svo sem amlódipíns, hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.

#### Áhrif amlódipíns á önnur lyf

Blóðþrýstingslækkandi verkun amlódipíns leggst við blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

##### *Tacrolimus*

Hætta er á hækkuðu blóðgildi tacrolimus þegar það er gefið samhliða amlódipíni en lyfjahvörfin eru ekki að fullu skilin. Til að koma í veg fyrir eiturvekanir af völdum tacrolimus skal fylgjast með blóðgildum tacrolimus hjá sjúklingum sem fá amlódipínmeðferð og stilla skal skammta af tacrolimus eftir þörfum.

##### *mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin) hemlar*

mTOR-hemlar eins og sirolimus, temsirolimus og everolimus eru hvarfefni CYP3A. Amlódipín er vægur CYP3A hemill. Samhliðanotkun mTOR-hemla og amlódipíns getur aukið plasmabéttni mTORhemla.

##### *Ciclosporin*

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum ciclosporins og amlódipíns hjá heilbrigðum einstaklingum eða öðrum hópum, að undanskildum sjúklingum sem gengist hafa undir nýrnaígræðslu, þar sem sést hefur breytileg hækkun lággildisþéttni ciclosporins (meðaltal 0%-40%). Því á að íhuga að

fylgjast með gildum ciclosporins hjá sjúklingum sem gengist hafa undir nýrnaígræðslu og fá amlódipín og minnka skammta af ciclosporini eftir þörfum.

#### *Simvastatin*

Samhliðagjöf endurtekinna skammta af 10 mg af amlódipíni með 80 mg af simvastatini leiddi til 77% aukningar á útsetningu fyrir simvastatini samanborið við simvastatin eingöngu. Takmarka á skammt af simvastatini hjá sjúklingum sem nota amlódipín við 20 mg daglega.

Amlódipín hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atorvastatins, digoxins eða warfarins í klínískum rannsóknum á milliverkunum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Öryggi við notkun amlódipíns á meðgöngu er ekki þekkt.

Í dýrarannsóknum sáust eitúráhrif á æxlun við háa skammta (sjá kafla 5.3). Notkun á meðgöngu er aðeins ráðlögð ef ekki finnst annar öruggur meðferðarmöguleiki og ef sjálfur sjúkdómurinn hefur í för með sér meiri hættu fyrir heilsu móðurinnar og fóstursins.

#### Brjóstgjöf

Amlódipín skilst út í brjóstamjólk. Hlutfallið af skammti móður sem barnið fær með brjóstamjólk hefur verið áætlað að liggja á millifjórðungsbilinu 3-7%, að hámarki 15%. Áhrif amlódipíns á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Meta skal hvort ávinningur fyrir barnið af brjóstgjöf vegi þyngra en ávinningur móður af meðferðinni þegar ákvörðun er tekin um hvort barn skuli haft á/tekið af brjósti eða hvort móðir skuli halda áfram/hætta amlódipínmeðferð.

#### Frjósemi

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfruma hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlódipíns á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Amlódipín getur haft lítil eða meðal mikil áhrif á hæfni manna til aksturs eða notkunar véla. Ef sjúklingar sem nota amlódipín finna fyrir sundli, höfuðverk, þreytu eða ógleði getur viðbragðshæfni skerst. Gæta skal varúðar, einkum við upphaf meðferðar.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um á meðan á meðferð hefur staðið eru syfja, sundl, höfuðverkur, hjartsláttarónot, roði, kviðverkir, ógleði, bólgur ökkla, bjúgur og þreyta.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum meðan á meðferð með amlódipíni hefur staðið í eftirfarandi tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $\leq 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring	Koma örsjaldan fyrir	Hækkun blóðsykurs
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar	Þunglyndi, skapsveiflur (þ.m.t. kvíði), svefnleysi
	Mjög sjaldgæfar	Rugl
Taugakerfi	Algengar	Svefnhöfgi, sundl, höfuðverkur (einkum í upphafi meðferðar)
	Sjaldgæfar	Skjálfti, bragðstruflanir, yfirlíð, skert húðskyn, náladofi
	Koma örsjaldan fyrir	Aukin vöðvaspenna, úttaugakvilli
	Tíðni ekki þekkt	Utánstrýtukvilli
Augu	Algengar	Sjóntruflanir (þ.m.t. tvísýni)
Eyru og vöndarhús	Sjaldgæfar	Eyrnasuð
Hjarta	Algengar	Hjartsláttarónot
	Sjaldgæfar	Hjartsláttartruflanir (þ.m.t. hægtaktur, sleglahraðsláttur og gáttatif)
	Koma örsjaldan fyrir	Hjartadrep
Æðar	Algengar	Andlitsroði
	Sjaldgæfar	Lágbrýstingur
	Koma örsjaldan fyrir	Æðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Mæði
	Sjaldgæfar	Hósti, nefslímubólga
Meltingarfæri	Algengar	Kviðverkir, ógleði, meltingartruflanir, breyttar hægðavenjur (þ.m.t. niðurgangur og hægðatregða)
	Sjaldgæfar	Uppköst, munnþurrkur
	Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga, magabólga, ofvöxtur í tannholdi
Lifur og gall	Koma örsjaldan fyrir	Lifrabólga, gula, hækkun lifrarensíma*
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Hárlos, purpuri, litabreytingar í húð, aukin svitamyndun, kláði, útbrot, útbreidd útbrot, ofsakláði
	Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisbjúgur, regnbogaroðasótt, skinnflagningsbólga, Stevens-Johnson heilkenni, Quinckes bjúgur, ljósnæmi
	Tíðni ekki þekkt	Eitrunardreplos húðþekju
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Þroti á ökklum, vöðvakrampar
	Sjaldgæfar	Liðverkir, vöðvaverkir, bakverkur
Nýru og þvaggfæri	Sjaldgæfar	Þvagliásvandamál, næturþvagliát, aukin tíðni þvagliáta
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Getuleysi, brjóstastækkun hjá körlum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Bjúgur
	Algengar	Þreyta, þróttleysi
	Sjaldgæfar	Brjóstverkir, verkur, lasleiki
Rannsóknaniðurstöður	Sjaldgæfar	Þyngdaraukning, þyngdarminnkun

\*yfirleitt í tengslum við galleppu

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)

## 4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af ofskömmun af ásetningi hjá mönnum.

### Einkenni

Fyrirliggjandi gögn sýna að mikil ofskömmun getur leitt til of mikillar útæðavíkkunar og hugsanlega viðbragðshraðsláttar. Greint hefur verið frá greinilegum og að öllum líkindum langvarandi lágþrýstingi, sem leitt getur til losts og dauða.

Eftir ofskömmun amlóðipíns hefur í mjög sjaldgæfum tilfellum verið greint frá lungnabjúgi, sem ekki er af völdum hjartasjúkdóms, sem getur komið fram seinna (24-48 klst. eftir inntöku) og þarfnast öndunarstuðnings. Fyrstu endurlífgunarráðstafanir (þar á meðal vökvagjöf) til að viðhalda gegnflæði og útfalli hjartans geta ýtt undir þetta.

### Meðferð

Komi fram klínískt mikilvægur lágþrýstingur vegna ofskömmunar amlóðipíns þarf virkan stuðning við hjarta og æðakerfi, þ.m.t. nákvæmt og reglulegt eftirlit með starfsemi hjarta og öndunarfæra. Hafa þarf hátt undir höndum og fótum og eftirlit með blóðvökvamagni og þvagmyndun.

Æðaprengjandi lyf geta verið gagnleg til að endurheimta æðaspennu og blóðþrýsting, svo lengi sem engar frábendingar eru gegn notkun þeirra. Kalsíumglúkónat gefið í bláæð getur komið að gagni við að snúa við áhrifum kalsíumgangaloka.

Í sumum tilvikum getur magaskolon reynst árangursrík. Gjöf lyfjakola allt að tveimur klukkustundum eftir inntöku 10 mg af amlóðipíni reyndist minnka frásog amlóðipíns marktækt hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Vegna þess að amlóðipín er mikið próteinbundið, er ekki líklegt að skilun komi að notkun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Kalsíumgangalokar, sértækir kalsíumgangalokar með aðalverkun á æðar.  
ATC flokkur: C08CA01.

### Verkunarháttur

Amlóðipín er efni úr flokki díhýdrópýridína sem hindrar innflæði kalsíumjóna um hæga kalsíumganga í frumuhimnu í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum.

Verkunarmáti amlóðipíns gegn háþrýstingi er vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum. Ekki er að fullu þekkt hvernig amlóðipín dregur úr hjartaöng en amlóðipín dregur úr heildarálagi vegna blóðþurrðar eftir þessum tveimur leiðum:

- Amlóðipín víkkar útlæga slagæðlinga og dregur þannig úr heildarviðnámi útæða (blóðþrýstingi, (afterload)) sem hjartað þarf að vinna gegn. Þar sem hjartsláttartíðni helst stöðug veldur þessi minnkun álags á hjartað því að orkunotkun hjartavöðvans og súrefnisþörf minnkar.
- Verkunarmáti amlóðipíns felur líklega einnig í sér útvíkkun á meginkransæðum og kransæðlingum, bæði í eðlilegum hluta hjartavöðvans og á svæðum þar sem blóðþurrð hefur orðið. Þessi víkkun eykur súrefnisflutning til hjartavöðva hjá sjúklingum með kransæðakrampa (Prinzmetals hjartaöng eða hvikula hjartaöng).

Hjá sjúklingum með háþrýsting veldur skömmun einu sinni á sólarhring nægjanlegri lækun blóðþrýstings til að hafa klíníska þýðingu, bæði í liggjandi og uppréttri stöðu, í 24 klukkustundir. Vegna þess hve hægt verkunin hefst veldur amlóðipíngjöf ekki bráðum lágþrýstingi. Þegar sjúklingum með hjartaöng er gefið amlóðipín einu sinni á dag eykst heildaráreynslutími, tími þar til hjartaöng hefst og tími að 1 mm ST lækun, auk þess sem dregur úr tíðni kasta og notkun á nítróglýserín töflum. Amlóðipín hefur ekki verið tengt neinum óæskilegum áhrifum á efnaskipti eða breytingum á blóðfitu og hentar sjúklingum með astma, sykursýki og þvagsýrugigt.

### Notkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm (CAD)

Virkni amlódipíns til að koma í veg fyrir tilvik með klíniska þýðingu hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm (CAD) var metin í slembiraðaðri, tvíblindri, óháðri fjölsetrarannsókn á 1.997 sjúklingum með samanburði við lyfleysu; (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Af þessum sjúklingum fengu 663 sjúklingar 5-10 mg af amlódipíni, 673 sjúklingar fengu enalapril 10-20 mg og 655 sjúklingar fengu lyfleysu, til viðbótar hefðbundinni meðferð með statínunum, beta-blokkum, þvagræsilyfjum og aspiríni, í 2 ár. Helstu niðurstöður varðandi virkni eru sýndar í töflu 1. Þær sýna að meðferð með amlódipíni tengdist færri sjúkrahúsinnlögnum vegna hjartakveisu (angina) og færri kransæða-hjáveituaðgerðum hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm.

<b>Tafla 1. Tíðni tilvika með klíniska þýðingu í CAMELOT rannsókninni</b>					
Niðurstaða	Tíðni hjarta-og æðakvilla, fjöldi (%)			Amlódipín borið saman við lyfleysu	
	Amlódipín	Lyfleysa	Enalapril	Áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	P gildi
<b>Aðal endapunktur</b>					
Hjarta- og æðakvillar	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Einstakir þættir</b>					
Kransæðahjáveituaðgerðir	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Sjúkrahúsinnlög vegna hjartakveisu	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Hjartaáfall án dauðsfalls (nonfatal MI)	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Heilablóðfall eða TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Dauði af völdum hjarta og æðakvilla	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Sjúkrahúsinnlög vegna hjartabilunar	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Endurlífgun eftir hjartastopp	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Nýkominn útæðakvilli	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skammstafanir: MI, myocardial infarction; TIA, transient ischemic attack.

### Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun

Klínískar samanburðarrannsóknir á blóðaflfræði og viðbrögðum við áreynslu hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki II-IV leiddu í ljós að amlódipín leiddi ekki til klínískrar versunar varðandi áreynsluþol, útfallsbrot vinstra slegils (left ventricular ejection fraction) og klínísk einkenni. Rannsókn með samanburði við lyfleysu (PRAISE), sem hönnuð var til að meta sjúklinga með hjartabilun af NYHA-flokki III-IV sem fengu digoxin, þvagræsilyf og ACE-hemla, sýndi fram á að amlódipín leiddi hvorki til aukinnar hættu á dauðsföllum né aukinnar samanlagðar dánartíðni og sjúkdómstíðni hjá sjúklingum með hjartabilun.

Í langtímarannsókn með samanburði við lyfleysu (PRAISE-2) hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki III og IV, þar sem hvorki klínísk einkenni né hlutlægt mat bentu til undirliggjandi blóðþurrðarsjúkdóms, og sjúklingarnir fengu stöðuga skammta af ACE-hemlum, digitalis og þvagræsilyfjum, hafði amlódipín engin áhrif á heildartíðni dauðsfalla af völdum hjartasjúkdóma. Hjá þessum sjúklingum var amlódipín tengt aukinni tíðni lungnabjúgs.

### Fyrirbyggjandi meðferð gegn hjartaáfalli (ALLHAT)

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á sjúkdómstíðni og dánartíðni (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to prevent Heart Attack, ALLHAT) var gerð til að bera saman nýrri valkosti við lyfjameðferð: amlódipín 2,5-10 mg á dag (kalsíumgangaloki) eða lisinopril 10-40 mg á dag (ACE hemill) sem fyrstu meðferð við vægum til meðalmiklum háþrýstingi, borið saman við tíazíðþvagræsilyfið chlorthalidon 12,5-25 mg á dag. Alls var 33.357 sjúklingum, 55 ára og eldri, með háþrýsting slembiraðað í meðferðarhópa og fylgst með þeim að meðaltali í 4,9 ár. Sjúklingarnir voru allir með að minnsta kosti einn annan áhættuþátt fyrir kransæðasjúkdómum, þ.m.t. hjartaáfall eða

heilablóðfall (>6 mánuðum áður en þáttaka í rannsókninni hófst) eða staðfesta æðakölkun (samþals 51,5%), sykursýki af tegund 2 (36,1%), HDL-kólesteról <35 mg/dl (11,6%), stækkun vinstri slegils, staðfest með hjartarafriti eða ómskoðun (20,9%) og reykingar (21,9%). Aðal endapunktur var samsettur og samanstóð af dauðsföllum af völdum kransæðasjúkdóma eða hjartaáfalla sem ekki leiddu til dauða. Ekki var marktækur munur á aðal endapunkti milli þeirra sem fengu amlóðipín og þeirra sem fengu chlorthalidon: hlutfallsleg áhætta 0,98; 95% öryggismörk (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Meðal auka endapunkta var tíðni hjartabilunar (þáttur í samsettum endapunkti varðandi hjarta- og æðakvilla) marktækt hærri hjá hópnum sem fékk amlóðipín en hópnum sem fékk chlorthalidon (10,2% samanborið við 7,7%, hlutfallsleg áhætta 1,38; 95% öryggismörk [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Aftur á móti var ekki marktækur munur á dánartíðni af öllum orsökum milli þeirra sem fengu amlóðipín og þeirra sem fengu chlorthalidon, hlutfallsleg áhætta 0,96; 95% öryggismörk [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

#### Notkun hjá börnum (6 ára og eldri)

Í rannsókn hjá 268 börnum á aldrinum 6-17 ára, sem voru fyrst og fremst með háþrýsting af þekktum orsökum (secondary hypertension), sýndi samanburður á 2,5 mg og 5,0 mg skömmtum af amlóðipíni við lyfleysu að báðar skammtastærðir minnkuðu slagbilsþrýsting marktækt meira en lyfleysa. Munurinn á milli skammtanna tveggja var ekki tölfræðilega marktækur. Langtímaáhrif amlóðipíns á vöxt, kynþroska og almennan þroska hafa ekki verið rannsökuð. Ekki hefur verið sýnt fram á að amlóðipín meðferð í barnæsku dragi úr hjarta- og æðasjúkdómum eða dauðsföllum af þeirra völdum á fullorðinsárum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

#### Frásog, dreifing, próteinbinding í plasma

Eftir inntöku á lækningalegum skömmtum frásogast amlóðipín vel og næst hámarksblóðþéttni 6-12 klukkustundum eftir inntöku. Heildaraðgengi er á milli 64% og 80%. Dreifingarrúmmál er u.þ.b. 21 l/kg. In vitro rannsóknir hafa sýnt að u.þ.b. 97,5% af amlóðipíni í blóðrás er bundið plasmapróteinum. Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi (bioavailability) amlóðipíns.

#### Umbrot/brotthvarf

Lokahelmingunartími brotthvarfs úr plasma er um 35-50 klukkustundir og samræmist skömmtun einu sinni á sólarhring. Amlóðipín umbrotnar að verulegu leyti í lifur í óvirk umbrotsefni og skiljast 10% af upphafsefni og 60% af umbrotsefnum út með þvagi.

#### Skert lifrarstarfsemi

Mjög takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun amlóðipíns hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Úthreinsun amlóðipíns er minnkuð hjá sjúklingum með ófullnægjandi lifrarstarfsemi, sem veldur því að helmingunartími lengist og AUC eykst um u.þ.b. 40-60%.

#### Aldraðir

Hámarksþéttni amlóðipíns í plasma næst á svipuðum tíma hjá öldruðum og yngri einstaklingum. Hjá öldruðum sjúklingum er tilhneiging til minnkaðrar úthreinsunar amlóðipíns sem leiðir til aukins AUC og lengri brotthvarfshelmingunartíma. Aukning á AUC og lenging brotthvarfshelmingunartíma hjá sjúklingum með hjartabilun voru eins og búist var við fyrir aldurshópin sem rannsakaður var.

#### Börn

Þýðisrannsókn á lyfjahvörfum var gerð hjá 74 börnum með háþrýsting á aldrinum 1 árs til 17 ára (34 sjúklingum á aldrinum 6-12 ára og 28 sjúklingum á aldrinum 13-17 ára) sem fengu á milli 1,25 og 20 mg af amlóðipíni, annað hvort einu sinni eða tvisvar á dag. Hjá börnum 6 til 12 ára og hjá unglingum 13-17 ára var dæmigerð úthreinsun eftir inntöku (CL/F) annars vegar 22,5 og hins vegar 27,4 l/klst. hjá drengjum og 16,4 og 21,3 l/klst. hjá stúlkum. Mikill munur á útsetningu var milli einstaklinga. Upplýsingar fyrir börn yngri en 6 ára eru takmarkaðar.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

#### Eiturverkun á æxlun

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum hefur orðið vart við seinkun gots, lengingu hríða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

#### Skert frjósemi

Engin áhrif sáust á frjósemi hjá rottum sem fengu amlódipín (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum\* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m<sup>2</sup>). Í annarri rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlódipínbesilat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

#### Krabbameinsmyndun, stökkbreytandi áhrif

Engin merki sáust um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlódipín í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5; 1,25 og 2,5 mg/kg/dag. Mesti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m<sup>2</sup>, en hjá rottum tvisvar sinnum\* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þoldist hjá músum, en ekki hjá rottum. Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

\*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi (E460)  
Kalsíumhýdrógenfosfátvíhýdrat  
Natríumsterkjuglýkólat A  
Magnesíumsterat (E572)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

2 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið lyfið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### 6.5 Gerð fláts og innihald

Hvítar PVC/álþynnur.  
Hvítar PVC/PVDC/álþynnur.

Pakkningastærðir: 28, 30, 84, 90, 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
10237 Prag 10  
Tékkland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

5 mg: IS/1/23/015/01  
10 mg: IS/1/23/015/02  
2,5 mg: IS/1/23/079/01

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:  
5 mg og 10 mg: 16. febrúar 2023.  
2,5 mg: 18. júlí 2023

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

18. júlí 2023.