

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Amló 5 mg og 10 mg töflur.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver tafla inniheldur: Amlodipinum INN, besýlat, samsvarandi Amlodipinum INN 5 mg eða 10 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

5 mg: Hvítar, kringlóttar, flatar, 8 mm töflur með deiliskoru á annarri hliðinni og áletruninni AB5 á hinni hliðinni. Töflunni má skipta í jafna skammta.

10 mg: Hvítar, kringlóttar, flatar, 10 mm töflur með deiliskoru á annarri hliðinni og áletruninni AB10 á hinni hliðinni. Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Háþrýstingur.

Langvinn stöðug hjartaöng

Æðakrampaöng (Prinzmetal's angina).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

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

Hjá sjúklingum með háþrýsting hefur amlódipín verið notað ásamt tíazíð-þvagræsilyfjum, alfa-blokkum, beta-blokkum eða ACE-hemlum. Við hjartaöng er hægt að nota amlódipín 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 amlódipíni þegar lyfið er notað ásamt tíazíð-þvagræsilyfjum, beta-blokkum og ACE-hemlum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Amlódipín 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). Lyfjahvörf amlódipíns hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Byrja ætti meðferð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi með lægstu skömmtum af amlódipíni og auka þá síðan hægt.

Skert nýrnastarfsemi

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

Börn

Börn og unglingar með háþrýsting, 6-17 ára

Ráðlagður upphafsskammtur til inntöku við háþrýstingi hjá sjúklingum á aldrinum 6-17 ára er 2,5 mg einu sinni á sólarhring; ef blóðþrýstingur hefur ekki lækkað eins og að var stefnt innan 4 vikna skal auka skammtinn í 5 mg einu sinni á sólarhring. Skammtar stærri en 5 mg hafa ekki verið rannsakaðir hjá börnum (sjá kafla 5.1 og 5.2). Amló 5 mg töflum má skipta í tvo jafna hluta.

Börn undir 6 ára aldri

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf:

Tafla til inntöku.

4.3 Frábendingar

Amlódipín skal ekki gefa sjúklingum með:

- Ofnæmi fyrir díhýdrópýridín afleiðum, amlódipíni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarlegan lágþrýsing
- Lost, þ.á m. hjartalost
- Heft flæði frá vinstra slegli (t.d. við mikil ósæðarþrengsli)
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt drep í hjarta

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun amlódipíns við lífshættulega blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis).

Sjúklingar með hjartabilun

Meðhöndla skal sjúklinga með hjartabilun með varúð. Í langtíma rannsókn með samanburði við lyfleysu á sjúklingum með alvarlega hjartabilun (NYHA-flokki III og IV) var tíðni lungnabjúgs hærrí hjá sjúklingum sem fengu amlódipín en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, þ.m.t. amlódipíns, hjá sjúklingum með hjartabilun þar sem þeir geta aukið hættu á hjarta-og æðasjúkdómum og dauðsföllum.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Helmingunartími amlódipíns er lengri og AUC-gildi eru hærrí hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, engar skammtaleiðbeiningar liggja fyrir. Því ætti að hefja notkun amlódipíns 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 sjúklingar

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

Sjúklingar með nýrnabilun

Þessum sjúklingahópi 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.

Hjálparefni

Natríum

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 samtímis öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsíní eða klarittrómýsíní, verapamíli eða diltíazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlódipíni marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.

Clarithromycin er hemill af CYP3A4 gerðinni. Það er augin hættu á lágþrýstingi hjá sjúklingum sem fá clarithromycin með amlódipíni. Nákvæmt eftirlit með sjúklingum er ráðlagt þegar amlódipín er gefið með clarithromycini.

CYP3A4-örvar:

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. rifampicíní, hypericum perforatum (Jóhannesarjurt)).

Ekki er ráðlagt að taka amlódipín samtímis neyslu greipaldins eða greipaldinsafa þar sem 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 verapamíls og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímis gjöf 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.

Amlódipín hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atorvastatíns, dígoxíns, warfaríns eða cíklósporíns í klínískum rannsóknum á milliverkunum.

Hættu er á auknu magni af takrólímus í blóði þegar það er gefið með amlódipíni. Til að forðast eiturrhif takrólímus verður að vera eftirlit með gjöf á amlódipíni hjá sjúklingi sem er í meðferð til að fylgjast með magni takrólímus í blóði og verður að stilla lyfjagjöf í samræmi við það.

Simvastatín: Samhliða gjöf margra 10 mg skammta af amlódipíni ásamt 80 mg af simvastatíni leiddi til 77% aukningu á útsetningu simvastatíns miðað við þegar simvastatín var gefið eitt og sér. Takmarkið skammt simvastatíns við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum sem taka amlódipín.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Öryggi við notkun amlódipíns á meðgöngu er ekki þekkt.

Í dýrarannsóknnum 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.

Brjóstagjöf

Amlodipín 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 amlodipíns á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt.

Taka skal ákvörðun um hvort skuli halda áfram/hætta brjóstagjöf eða halda áfram/hætta meðferð með amlodipíni með tilliti til ávinnings brjóstagjafar fyrir barnið og ávinnings af amlodipín meðferð fyrir móður.

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 til meðal mikil áhrif á hæfni manna til að aka eða stjórna vélum. Ef sjúklingur sem tekur amlódipín finnur fyrir sundli, höfuðverkur, þreytu eða ógleði getur það haft áhrif á viðbragðsflýti sjúklingsins. Gæta skal varúðar, einkum við upphaf meðferðar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um meðan á meðferð hefur staðið eru svefntruangi, sundl, höfuðverkur, hjartsláttarónot, roði, kviðverkir, ógleði, bólgnir ökkjar, bjúgur og þreyta.

Tafla yfir aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum meðan á meðferð með amlódipíni hefur staðið, sem flokkaðar eru eftir tíðni á eftirfarandi hátt: 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 ($< 1/10.000$).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar fyrst.

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring	Koma örsjaldan fyrir	Hækkun blóðsykurs
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar	Svefnleysi, skapsveiflur (þ.á.m. kvíði), þunglyndi
	Mjög sjaldgæfar	Rugl
Taugakerfi	Algengar	Svefntruangi, sundl, höfuðverkur (einkum í upphafi meðferðar)
	Sjaldgæfar	Skjálfti, bragðtruflanir, yfirlið, snertiskynsminnkun, náladofi
	Koma örsjaldan fyrir	Ofstæling, úttaugakvilli
	Tíðni ekki þekkt	Utanstrýturöskun

Augu	Sjaldgæfar	Sjóntruflanir (þ.á.m. tvísýni)
Eyru og vöfundarhús	Sjaldgæfar	Eyrnasuð
Hjarta	Algengar	Hjartsláttarónot
	Koma örsjaldan fyrir	Hjartadrep, hjartsláttartruflanir (þ.á.m. hægsláttur, sleglahraðsláttur, gáttatíf)
Æðar	Algengar	Roði
	Sjaldgæfar	Lágþrýstingur
	Koma örsjaldan fyrir	Æðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Mæði, nefslímubólga
	Koma örsjaldan fyrir	Hósti
Meltingarfæri	Algengar	Kviðverkir, ógleði
	Sjaldgæfar	Uppköst, meltingartruflanir, breyttar hægðavenjur (þ.m.t. niðurgangur og hægðatregða), munnþurrkur.
	Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga, magabólga, ofvöxtur í tannholdi
Lifur og gall	Koma örsjaldan fyrir	Lifrabólga, gula, hækkun á lifrarendímum*
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Hárlos, purpuri, litabreytingar í húð, aukin svitamyndun, kláði, útbrot, útbreidd útbrot
	Koma örsjaldan fyrir	Ofsabjúgur, regnbogaroðasótt (erythema multiforme), ofsakláði, skinnflagningsbólga, Stevens Johnson heilkenni, Quinckes bjúgur, ljósnæmi
	Tíðni ekki þekkt	Eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar	Bólgnir ökklar
	Sjaldgæfar	Liðverkir, vöðvaþrautir, vöðvakrampar, bakverkir
Nýru og þvaggfæri	Sjaldgæfar	Vandamál við þvaglát, næturþvaglát, aukin tíðni þvaglata
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Getuleysi, brjóstastækkun hjá körlum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Bjúgur, þreyta
	Sjaldgæfar	Brjóstverkir, þróttleysi, verkir, lasleiki
Rannsóknarniðurstöður	Sjaldgæfar	Þyngdaraukning, þyngdartap

*Yfirleitt í tengslum við gallteppu

Í einstaka tilvikum hefur verið tilkynnt um utanstrýtuheilkenni (extrapyramidal syndrome).

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.

4.9 Ofskömmun

Reynsla af viljandi ofskömmun hjá mönnum er takmörkuð.

Einkenni

Fyrirliggjandi gögn sýna að mikil ofskömmun getur leitt til of mikillar útæðavíkkunar og hugsanlega viðbragðshraðslætti. Greint hefur verið frá alvarlegum og langvarandi lágþrýstingi sem leitt getur til losts og dauða.

Eftir ofskömmun amlódipíns 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.

Meðhöndlun

Komi fram klínískt mikilvægur lágþrýstingur vegna ofskömmunar amlódipíns þarf virkan stuðning við hjarta og æðakerfi þar með talið nákvæmt og reglulegt eftirlit með starfsemi hjarta og öndunarfæra, hafa þarf hátt undir fótum og eftirlit með blóðvökvamagni og þvagmyndun.

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

Í sumum tilvikum getur magaskolun reynst árangursrík. Gjöf lyfjakola allt að tveimur klukkustundum eftir inntöku 10 mg amlódipíns reyndist minnka frásog amlódipíns marktækt hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum.

Þar sem amlódipín er mikið próteinbundið er ekki líklegt að skilun komi að notum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Kalsíumgangalokar, sérhæfðir kalsíumgangalokar með aðalverkun á æðar, ATC-flokkur: C 08 CA 01.

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

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

1) Amlódipín 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 minnka.

2) Verkunarmáti amlódipíns 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 (Prinzmetal's hjartaöng eða hvíkula hjartaöng).

Hjá sjúklingum með háþrýsting veldur skömmun 1 sinni á sólarhring nægilegri lækkun blóðþrýstings til að hafa klíníska þýðingu, bæði í liggjandi og uppréttri stöðu, í 24 klukkustundir. Vegna þess hve hægt verkunin hefst veldur amlódipíngjöf ekki bráðum lágþrýstingi.

Þegar sjúklingum með hjartaöng er gefið amlódipín einu sinni á dag eykst heildaráreynslutími, tími þar til hjartaöng hefst og tími að 1 mm ST lækkun, auk þess sem dregur úr tíðni kasta og notkun á nítróglýseríntöflum.

Amlódipín hefur ekki verið tengt neinum óæskilegum áhrifum á efnaskipti eða breytingum á blóðfitu og hentar sjúklingum með astma, sykursýki og þvagsýrugigt.

Sjúklingar með kransæðasjúkdóm

Virgni amlódipíns til að koma í veg fyrir atburði með klíniska þýðingu hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm 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 5-10 mg af amlódipíni, 673 sjúklingar fengu enalapríl 10-20 mg og 655 sjúklingar fengu lyfleysu, til viðbótar hefðbundinni meðferð með statínnum, 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 kransæðahjáveituaðgerðum hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm.

Tafla 1. Tíðni atburða með klíniska þýðingu í CAMELOT-rannsókninni

Niðurstaða	Tíðni hjarta- og æðakvilla, fjöldi (%)		Enalapril	Amlódipín borið saman við lyfleysu	
	Amlódipín	Lyfleysa		Áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	<i>P</i> gildi
Aðal endapunktur					
Hjarta- og æðakvillar	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Einstakir þættir					
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: CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; TIA, transient ischemic attack

Sjúklingar 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 dígoxín, 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 langtímaeftirfylgnirannsókn á amlódipíni 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, sem fengu stöðuga skammta af ACE-hemlum, digitalis og þvagræsilyfjum, hafði amlódipín engin áhrif á heildartíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma.

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 Trial, ALLHAT) var gerð til að bera saman nýrri valkosti við lyfjameðferð: amlódipín 2,5-10 mg á dag (kalsíumgangaloki) eða lísínópríl 10-40 mg á dag (ACE-hemill) sem fyrstu meðferð við vægum til meðalmiklum háþrýstingi, borið saman við tíðazíð-þvagræsilyfið klórthaldón 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. hjartadrep eða heilablóðfall (>6 mánuðum áður en þátttaka í rannsókninni hófst) eða staðfesta æðakölkun (samtals 51,5%), sykursýki 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 hjartadreps sem ekki leiddu til dauða. Ekki var marktækur munur á aðal endapunkti milli þeirra sem fengu amlóðipín og þeirra sem fengu klórthaldín: hlutfallsleg áhætta 0,98; 95% öryggismörk (0,90-1,07) $p=0,65$. Meðal auka endapunkta var tíðni hjartabilunar (þáttur í samsettu endapunkti varðandi hjarta- og æðakvilla) marktækt hærri hjá hópnum sem fékk amlóðipín en hópnum sem fékk klórthaldín (10,2% borið saman 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 klórthaldín, hlutfallsleg áhætta 0,96; 95% öryggismörk [0,89-1,02] $p=0,20$.

Börn (6 ára og eldri)

Í rannsókn á 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 mg skömmtum af amlóðipíni við lyfleysu að báðar skammtastærðir minnkuðu slagbilsþrýsting marktækt meira en lyfleysa. Munur milli styrkleikanna tveggja var ekki tölfræðilega marktækur.

Langtímaáhrif amlóðipíns á vöxt, kynþroska og almennan þroska hafa ekki verið rannsökuð. Langtímaáhrif amlóðipínmeðferðar í æsku til að draga úr hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum á fullorðinsárum af þeirra völdum hafa ekki verið rannsökuð.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog, dreifing og próteinbinding í plasma

Eftir inntöku á lækningalegum skömmtum frásogast amlóðipín vel og næst hámarksplasmabéttni 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

Hámarksplasmabéttni næst á sama tíma hjá öldruðum og yngri einstaklingum. Hjá öldruðum sjúklingum er tilhneiging til minnkaðrar úthreinsunar amlóðipíns sem leiðir til aukins AUC og lengri helmingunartíma brotthvarfs. Aukning AUC og lenging helmingunartíma brotthvarfs hjá sjúklingum með hjartabilun var eins og búast mátti við fyrir aldurshópinn sem rannsakaður var.

Börn

Þýðisrannsókn á lyfjahvörfum var framkvæmd hjá 74 börnum með háþrýsting á aldrinum 1 árs til 17 ára (34 sjúklingar voru 6-12 ára og 28 sjúklingar voru 13-17 ára) sem fengu amlódipín í skömmtum á bilinu 1,25 mg og 20 mg, einu sinni eða tvisvar sinnum á sólarhring.

Hjá drengjum 6-12 ára var úthreinsun eftir inntöku (CL/F) almennt 22,5 l/klst og hjá unglingsdrengjum 13-17 ára var hún 27,4 l/klst. Hjá stúlkum 6-12 ára var úthreinsun eftir inntöku (CL/F) almennt 16,4 l/klst og hjá unglingsstúlkum 13-17 ára 21,3 l/klst.

Mikill munur var á útsetningu milli einstaklinga. Takmarkaðar upplýsingar eru til fyrir börn yngri en 6 ára.

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/m²). Í annari rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlódipín besílat 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.

Krabbameinsvaldandi og 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.

Hæsti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m², 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

Eftirtalin hjálparefni eru notuð við gerð lyfsins: Örkristölluð sellulósa, kalsíumfosfat-tvíhýdrat, natríumsterkju-glýkólat og magnesíumsterat.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár í plastglösum.

4 ár í þynnum.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Plastglös:

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið töfluglasið vel lokað til varnar gegn ljósi.

Þynnur:
Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnur
Plastglös

Pakkningastærðir:

Amló 5 mg: 100 töflur.

Amló 10 mg: 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Amló 5 mg: MTnr. 960116 (IS)

Amló 10 mg: MTnr. 960117 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 01.04.1998.

Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. mars 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

25. ágúst 2023.