

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Norvasc 5 mg tabletes
Norvasc 10 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Aktīvā viela ir amlodipīns (*Amlodipinum*) (amlodipīna besilāta veidā).
Katra Norvasc 5 mg tablete satur 5 mg amlodipīna.
Katra Norvasc 10 mg tablete satur 10 mg amlodipīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hipertensija

Amlodipīns indicēts kā pirmās kārtas līdzeklis hipertensijas ārstēšanai, un to var lietot arteriālās hipertensijas monoterapijā lielākai daļai pacientu. Nepieciešamības gadījumā arteriālās hipertensijas korekcijai amlodipīnu var lietot kombinētā terapijā kopā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem, alfa blokatoriem, beta adrenoblokatoriem un angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem.

Koronārā sirds slimība

Amlodipīns ir indicēts, lai samazinātu vajadzību pēc revaskularizācijas un hospitalizācijas sakarā ar stenokardiju.

Stabila stenokardija

Amlodipīns indicēts kā pirmās kārtas līdzeklis miokarda išēmijas ārstēšanai, ko radījusi koronāro asinsvadu stabila obstrukcija (izraisot stabilu stenokardiju) un/vai vazospazma/ vazokonstrikcija (Princmetāla jeb variantā stenokardija).

Amlodipīnu var lietot gadījumos, kad klīniskās izpausmes norāda uz iespējamu vazospastisku/ vazokonstriktīvu komponentu, kaut vazospazma/ vazokonstrikcija nav pierādīta. Amlodipīnu var lietot vienu pašu monoterapijas veidā vai kombinācijā ar citiem antiangināliem medikamentiem pacientiem, kuriem stenokardija izrādījusies refraktāra pret nitrātiem un/ vai adekvātām beta blokatoru devām.

4.2 Devas un lietošanas veids

Pieaugušiem

Sākuma deva ir 5 mg amlodipīna vienu reizi dienā. Devu var palielināt līdz 10 mg (maksimālā deva), atkarībā no pacienta reakcijas uz terapiju.

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem

Gados vecākiem cilvēkiem ir nepieciešama mazāka sākuma deva- 2,5 mg dienā. Terapiju turpina ar parastām devām.

Lietošana bērniem ar hipertensiju vecumā no 6 līdz 17 gadiem: ieteicamā antihipertensīvā iekšķīgi lietojamā deva bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem ir 2,5 mg vienu reizi dienā kā sākuma deva, ko var palielināt līdz 5 mg, ja 4 nedēļu laikā netiek sasniegts vēlamais asinsspiediens. Pediatriskiem pacientiem deva virs 5 mg dienā nav pētīta (skatīt apakšpunktu 5.1 „Farmakodinamiskās īpašības” un 5.2 „Farmakokinētiskās īpašības”). Pacientiem, kuri jaunāki par 6 gadiem, amlodipīna efektivitāte asinsspiediena pazemināšanā nav zināma.

Šīm zālēm amlodipīna 2,5 mg deva nav iespējama.

Lietošana pacientiem ar aknu mazspēju

Pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem lietošanas deva ir jāsamazina uz pusi (Skatīt apakšpunktu 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzības pasākumi”).

Lietošana pacientiem ar nieru mazspēju

Nieru mazspējas pacientiem ordinē parastās amlodipīna devas. Amlodipīna koncentrācijas līmenis plazmā nekorelē ar nieru mazspējas pakāpi. Amlodipīns nepakļaujas hemodialīzei.

4.3. Kontrindikācijas

Norvasc kontrindicēts pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret dihidropiridīna atvasinājumiem, amlodipīnu vai jebkuru no palīgvielām;
- smagu hipotensiju;
- šoku (tai skaitā kardiogēnu šoku);
- kreisā ventrikula obstrukciju (piemēram, ar izteiktu aortālo stenozi);
- hemodinamiski nestabilu sirds mazspēju pēc akūta miokarda infarkta.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Amlodipīna drošība un efektivitāte pie hipertensijas krīzes nav izvērtēta.

Pacienti ar sirds mazspēju

Pacienti ar sirds mazspēju jāārstē, ievērojot piesardzību. Ilglaicīgā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar smagu sirds mazspēju (III un IV pakāpe pēc NYHA), plaušu tūskas gadījumu biežums bija lielāks amlodipīna grupā, salīdzinot ar placebo, bet tas nebija saistīts ar sirds mazspējas pasliktināšanos (skatīt apakšpunktu 5.1 „Farmakodinamiskās īpašības”).

Pacienti ar aknu mazspēju

Amlodipīna eliminācijas pusperiods pacientiem ar traucētu aknu funkciju ir pagarināts; rekomendācijas dozēšanai nav vēl izstrādātas. Tādēļ amlodipīns šādiem pacientiem parakstāms piesardzīgi.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem deva jāpaaugstina uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 5.2 „Farmakokinētiskās īpašības”).

Pacienti ar nieru mazspēju

Amlodipīnu šiem pacientiem var parakstīt parastās devās. Amlodipīna koncentrācija plazmā nav atkarīga no nieru mazspējas pakāpes. Amlodipīnu nevar izvadīt dialīzes ceļā.

Šīs zāles satur laktozi. Pacienti ar reti sastopamiem pārmantotiem traucējumiem, kā galaktozes nepanesība, Lapp laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbcija, šīs zāles nedrīkst lietot.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz amlodipīnu

CYP3A4 inhibitori. Gados jauniem pacientiem lietojot amlodipīnu līdztekus CYP3A4 inhibitoram eritromicīnam un gados vecākiem pacientiem – līdztekus diltiazēmam, amlodipīna koncentrācija plazmā paaugstinājās, attiecīgi, par 22% un 50%. Taču šīs atrades klīniskā nozīme nav skaidra. Nevar izslēgt, ka CYP3A4 spēcīgi inhibitori (piem., ketokonazols, itraconazols, ritonavirs) varētu amlodipīna koncentrāciju plazmā paaugstināt lielākā mērā nekā diltiazēms. Amlodipīns kombinācijā ar CYP3A4 inhibitoriem jālieto uzmanīgi. Tomēr nav ziņots par nelabvēlīgiem atgadījumiem, ko varētu saistīt ar šādu mijiedarbību.

CYP3A4 inducētāji. Nav datu par CYP3A4 inducētāju ietekmi uz amlodipīnu. CYP3A4 inducētāju (piem., rifampicīna, asinszāles preparātu) līdztekus lietošana var pazemināt amlodipīna koncentrāciju plazmā. Amlodipīns kombinācijā ar CYP3A4 inducētājiem jālieto uzmanīgi.

Klīniskos mijiedarbības pētījumos cimetidīns, alumīnija/magnija sāļus saturošs antacīds līdzeklis vai sildenafilis neietekmēja amlodipīna farmakokinētiku.

Amlodipīna lietošana kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu nav ieteicama, jo dažiem pacientiem var palielināties zāļu biopieejamība, kā rezultātā var pastiprināties asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Amlodipīna ietekme uz citām zālēm

Amlodipīna hipotensīvais efekts pastiprina citu hipotensīvo līdzekļu asinsspiedienu pazeminošo efektu.

Klīniskos mijiedarbības pētījumos amlodipīns neietekmēja atorvastatīna, digoksīna, etanola (alkohola), varfarīna vai ciklosporīna farmakokinētiku.

Laboratoriskos parametrus amlodipīns neietekmē.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Amlodipīna lietošanas drošība grūtniecības periodā cilvēkam nav zināma.

Dzīvnieku reprodukcijas pētījumos amlodipīnam nav novērota nekāda cita toksiska iedarbība kā tikai dzemdību aizkavējošs un dzemdības paildzinošs efekts žurkām, kurām ievadītas devas, kas 50 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu cilvēkam.

Grūtniecēm zāles ordinē vienīgi tad, ja nav drošākas alternatīvas un slimība rada lielāku risku mātei un auglim nekā ārstēšana.

Bērna zīdīšana

Nav zināms, vai amlodipīns izdalās mātes pienā. Jāizlemj, vai turpināt/ pārtraukt bērna zīdīšanu vai turpināt/ pārtraukt amlodipīna lietošanu, ņemot vērā mātes piena nozīmīgumu bērnam un amlodipīna terapijas nozīmīgumu mātei.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Amlodipīns var nedaudz vai mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Ja pacients, lietojot amlodipīnu, jūt reiboni, galvassāpes, nespēku vai sliktu dūšu, viņam var būt palēnināta reakcija.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Amlodipīna terapijas laikā novērotas un ziņotas tālāk minētās nevēlamās blakusparādības ar šādu biežumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Leikopēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Alerģiskas reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti reti	Hiperglikēmija
Psihiskie traucējumi	Retāk	Bezmiegs, garastāvokļa svārstības (tostarp nemiers), depresija
	Reti	Apjukums
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Miegainība, galvas reibšana, galvassāpes (sevišķi ārstēšanās sākumā)
	Retāk	Tremors, disgeizija, ģībonis, hipestēzija, parestēzija
	Ļoti reti	Hipertonija, perifēra neiropātija
Acu bojājumi	Retāk	Redzes traucējumi (tostarp diplopija)
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Džinkstoņa ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Sirdsklauves
	Ļoti reti	Miokarda infarkts, aritmija (tostarp bradikardija, ventrikulāra tahikardija un atriju fibrilācija)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Pietvīkums
	Retāk	Hipotensija
	Ļoti reti	Vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Retāk	Elpas trūkums, rinīts
	Ļoti reti	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša
	Retāk	Vemšana, dispepsija, vēdera izejas traucējumi (tostarp caureja un aizcietējums), sausa mute
	Ļoti reti	Pankreatīts, gastrīts, smaganu hiperplāzija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Hepatīts, dzelte, paaugstināts aknu enzīmu līmenis*
Ādas un zemādas audu	Retāk	Alopēcija, purpura, ādas krāsas zudums, hiperhidroze, nieze, izsitumi, eksantēma

bojājumi	Ļoti reti	Angioneirotiskā tūska, multiformā eritēma, nātrene, ekfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, Kvinkes tūska
	Ļoti reti	Fotosensitivitāte
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Potīšu pietūkums
	Retāk	Artralģija, mialģija, muskuļu krampji, muguras sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Urīnācijas traucējumi, niktūrija, bieža urīnācija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Impotence, ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Bieži	Tūska, nespēks
	Retāk	Sāpes krūtīs, astēnija, sāpes, savārgums
Izmeklējumi	Retāk	Pieņemšanās svarā, svara zudums

* Pa lielākai daļai sakarā ar holestāzi

4.9 Pārdozēšana

Datu par cilvēkiem, kas ar nolūku pārdozējuši preparātu, ir maz.

Simptomi

Pašreiz zināmie dati liecina, ka ievērojama pārdozēšana var izraisīt plašu perifēru vazodilatāciju un iespējamu reflektoru tahikardiju. Tika ziņots par izteiktu un iespējams ilgstošu sistēmisku hipotensiju līdz pat šokam ar fatālu iznākumu.

Ārstēšana

Ja amlodipīna pārdozēšanas rezultātā iestājas klīniski izteikta hipotensija, aktīvi jāuztur kardiovaskulārās sistēmas funkcijas, proti, bieži jāpārbauda sirdsdarbība un elpošana, uz augšu jāpaceļ kājas un jāseko cirkulējošā šķidruma apjomam un izdalītā urīna daudzumam.

Asinsvadu tonusa atjaunošanai un asinsspiediena normalizēšanai var ievadīt vazokonstriktīvu līdzekli, ja vien tas nav kontrindicēts. Kalcija kanālu blokādes efektu novēršanai var vēnā ievadīt kalcija glikonātu.

Dažos gadījumos var būt noderīga kuņģa skalošana. Aktivētās ogles lietošana veselīgiem brīvprātīgajiem nekavējoties vai divu stundu laikā pēc amlodipīna 10 mg lietošanas būtiski samazināja amlodipīna absorbciju.

Tā kā amlodipīns izteikti saistās ar olbaltumvielām, dialīze nedos efektu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Kalcija kanālu blokatori.

ATĶ kods: C08CA01.

Amlodipīns ir kalcija jonu transmembrānās plūsmas inhibitors (lēno kanālu blokators jeb kalcija jonu antagonists) un tas kavē kalcija jonu iekļūšanu sirds un asinsvadu muskulatūras šūnās.

Amlodipīna hipotensīvās darbības pamatā ir tā tiešā relaksējošā ietekme uz asinsvadu gludajiem muskuļiem. Mehānisms, kādā veidā amlodipīns novērš stenokardiju, nav pilnīgi skaidrs, bet zināms, ka tas reducē kopējo išēmisko slodzi ar šādu divējādu iedarbību:

- 1) amlodipīns paplašina perifērās arteriolas un tādējādi reducē kopējo perifēro pretestību (pēcslodzi), kas jāpārvar sirdij. Tā kā sirds darbības frekvence saglabājas nemainīga, šāda sirds atslodze samazina enerģijas patēriņu miokardā un miokarda prasību pēc skābekļa;
- 2) amlodipīna darbības mehānisms iespējams ietver arī koronāro artēriju un koronāro arteriolu dilatāciju - gan neskartos, gan išēmiskos sirds apvidos. Šādas dilatācijas rezultātā pieaug skābekļa piegāde miokardam pacientiem ar koronāro artēriju spazmu (Princmetāla jeb varianta stenokardiju) un pavājinās smēķēšanas izraisītā koronārā vazokonstrikcija.

Hipertensijas pacientiem reizi dienā lietota deva uz 24 stundām nodrošina klīniski būtisku asinsspiediena pazeminājumu kā guļus, tā stāvus. Tā kā zāļu iedarbība sākas lēnām, tad amlodipīna terapijai nav raksturīga akūta hipotensija.

Stenokardijas pacientiem amlodipīns, lietots reizi dienā, palielina kopējo slodzes toleranci, pagarina laika intervālu līdz stenokardijas lēkmes sākumam un ST segmenta depresijai par 1 mm, kā arī samazina gan stenokardijas lēkmju biežumu, gan gliceriltrinitrāta tablešu patēriņu.

Amlodipīna lietošana nav izraisījusi nekādus nelabvēlīgus metaboliskos efektus, ne arī lipīdu sastāva pārmaiņas plazmā un to var lietot bronhiālās astmas, cukura diabēta un podagras pacientu ārstēšanai.

Lietošana pacientiem ar koronāro sirds slimību (KSS)

Amlodipīna ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību, kā arī koronārās aterosklerozes un miegartēriju aterosklerozes attīstību vērtēta *PREVENT* pētījumā (*Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of NORVASC Trial*). Šī daudzos centros veiktā, randomizētā, "dubultaklā", placebo kontrolētā pētījuma gaitā trīs gadus tika novēroti 825 pacienti ar angiogrāfiski verificētu koronāro sirds slimību. Šajā populācijā bija pacienti ar pārciestu miokarda infarktu (MI) (45%), pētījuma sākumā izdarītu perkutāno transluminālo koronāro angioplastiju (PTKA) (42%) un pacienti ar stenokardiju anamnēzē (69%). KSS smagums bija robežās no 1 asinsvada slimības (45% visu pacientu) līdz 3+ asinsvadu slimībai (21%). Pacienti ar nekontrolētu asinsspiedienu (DAS > 95 mm Hg) pētījumā netika iekļauti. Lēmumus par smaga kardiovaskulāra atgadījuma faktiem pieņēma "maskēta" galarezultātu novērtēšanas komisija. Lai gan redzama efekta uz koronāro artēriju bojājuma progresēšanas tempu nebija, tomēr amlodipīna ietekmē pārstāja pieaugt miegartēriju intīmas un medijas biezums. Ar amlodipīnu ārstētiem pacientiem būtiski samazinājās (-31%) kopējais galarezultātu rādītājs, kurā ietilpa kardiovaskulārās nāves gadījumi, MI, insulti, PTKA, koronāro artēriju šuntēšanas operācijas (CABG), hospitalizācijas gadījumi sakarā ar nestabilu stenokardiju un sastrēguma sirds mazspējas pasliktināšanās gadījumi. Tāpat amlodipīna grupā novēroja nozīmīgu (-42%) revaskularizācijas procedūru (PTKA un CABG) skaita samazināšanos. Amlodipīna grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija mazāk (-33%) hospitalizācijas gadījumu nestabilās stenokardijas dēļ.

Amlodipīna efektivitāte klīnisko gadījumu novēršanā pacientiem ar koronāro sirds slimību (KSS) tika izvērtēta neatkarīgā, daudzos centros veiktā, randomizētā, „dubultaklā”, placebo kontrolētā pētījumā ar 1997 pacientiem. 2 gadus ilgā pētījumā *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (CAMELOT), papildus standarta terapijai ar statīniem, beta- blokatoriem, diurētiskiem līdzekļiem un acetilsalicilskābi, 663 pacienti tika ārstēti ar amlodipīnu 5-10mg un 655 saņēma placebo. Dati par efektivitāti ir iekļauti

1. tabulā. Rezultāti parāda, ka amlodipīna lietošana ir saistīta ar mazāku hospitalizācijas gadījumu skaitu stenokardijas un revaskularizācijas procedūru dēļ pacientiem ar KSS.

1.tabula. Nozīmīgu klīnisko rezultātu biežums CAMELOT pētījumā

CAMELOT			
Klīniskie rezultāti N (%)	Amlodipīns (N=663)	Placebo (N=655)	Riska samazinājums % (p-vērtība)
Jauktais CV galapunkts*	110 (16.6)	151 (23.1)	31% (0.003)
Hospitalizācija stenokardijas gadījumā	51 (7.7)	84 (12.8)	42% (0.002)
Koronārā revaskularizācija	78 (11.8)	103 (15.7)	27% (0.033)

*1) CAMELOT pētījumā definēts kā kardiovaskulārā nāve, nefatāls miokarda infarkts, reanimācijas pasākumi pēc sirds apstāšanās, koronārā revaskularizācija, hospitalizācija stenokardijas un sastrēguma sirds mazspējas gadījumā, fatāls vai nefatāls insults vai īslaicīga išēmiska lēkme (*Transient ischemic attack- TIA*), jebkura perifērās vaskulārās slimības (*Peripheral vascular disease- PVD*) diagnoze subjektiem, kuriem tā agrāk nav bijusi diagnosticēta, vai jebkura procedūras uzsākšana PVD ārstēšanai.

2) Jauktais CV (kardiovaskulārais) galapunkts bija primārais efektivitātes galapunkts CAMELOT pētījumā.

Terapija koronāro notikumu novēršanai (ALLHAT)

Randomizēts dubultakls saslimstības- mirstības pētījums „Antihipertenzīvās un lipīdu-pazeminošās terapijas pētījums koronāro notikumu novēršanai” (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*) tika veikts, lai salīdzinātu jaunāko zāļu terapiju: kā pirmās līnijas terapija amlodipīns 2,5 – 10 mg/dienā (kalcija kanālu blokators) vai lisinopriils 10 – 40 mg/dienā (AKE inhibitors) salīdzinājumā ar tiazīdu grupas diurētiku hlortalidonu 12,5 – 25 mg/dienā pacientiem ar vieglu vai mērenu hipertensiju.

Kopumā 33 357 hipertensijas pacientu 55 gadu vecumā vai vecāki, tika randomizēti un novēroti vidēji 4,9 gadus. Pacientiem bija vismaz viens no koronārās sirds slimības riska faktoriem, ieskaitot: bijis miokarda infarkts vai insults (> 6 mēneši pirms iekļaušanas) vai dokumentēta cita aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība (kopumā 51,5%), 2. tipa cukura diabēts (36,1%), ABLH < 35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogrāfiski vai ehokardiogrāfiski diagnosticēta kreisā kambara hipertrofija (20,9%), šobrīd smēķējošs (21,9%).

Primārā galapunktā bija iekļauta fatāla koronārā sirds slimība vai nefatāls miokarda infarkts. Nebija statistiski ticamas atšķirības primārajā galapunktā starp amlodipīna un hlortalidona bāzētu terapiju: relatīvais risks 0,98 95%, ticamības intervāls [0,90-1,07], p=0,65. Turklāt nebija būtiskas atšķirības kopējo gadījumu mortalitātē starp amlodipīna un hlortalidona bāzētu terapiju: relatīvais risks 0,96 95%, ticamības intervāls [0,89-1,02], p=0,20.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Hemodinamikas pētījumi un kontrolēti klīniskie pētījumi par slodzes toleranci pacientiem ar NYHA II-IV klases sirds mazspēju liecina, ka, vērtējot pēc slodzes panesības, kreisā ventrikula izsviedes tilpuma un klīniskās simptomātikas, amlodipīns neizraisa klīniskā stāvokļa pasliktināšanos.

Placebo kontrolētā pētījumā (*PRAISE*), novērtējot III-IV klases (pēc *NYHA*) sirds mazspējas pacientus, kuri saņēma digoksīnu, diurētikas un angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitorus, amlodipīns nepaaugstināja mirstības risku vai kopējo mirstības un saslimstības risku pacientiem ar sirds mazspēju.

Sekojošā, ilglaicīgā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (*PRAISE – 2*) pacientiem ar II un III klases (pēc *NYHA*) sirds mazspēju bez išēmiskās sirds slimības klīniskajām izpausmēm un objektīvās atrades, kuri saņēma nemainīgas AKE inhibitoru, digoksīna un diurētisko līdzekļu devas, amlodipīns neietekmēja ne kopējo, ne kardiovaskulāro mirstību. Šajā populācijā amlodipīna lietošana bija saistīta ar lielāku plaušu tūskas gadījumu skaitu, kaut arī salīdzinājumā ar placebo grupu sirds mazspējas pasliktināšanās gadījumu skaita ziņā statistiski nozīmīgas atšķirības nebija.

Lietošana pediatriskiem pacientiem (vecumā no 6 līdz 17 gadiem)

Pētījums, kurā tika iesaistīti 268 bērni vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar dominējošu sekundāru hipertensiju un kurā tika salīdzinātas amlodipīna 2,5 mg un 5 mg devas ar placebo, parādīja, ka abas devas samazināja sistolisko spiedienu ievērojami vairāk nekā placebo. Atšķirība starp abām devām bija statistiski nenozīmīga.

Amlodipīna ietekme ilgtermiņā uz augšanu, pubertāti un vispārējo attīstību nav pētīta. Tāpat nav izvērtēta amlodipīna lietošanas bērna vecumā ietekme ilgtermiņā, lai samazinātu saslimstību un mirstību pieauguša cilvēka dzīves laikā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Pēc terapeitisku devu lietošanas *per os* amlodipīns labi uzsūcas, maksimālo līmeni asinīs sasniedzot 6-12 stundas pēc devas lietošanas. Amlodipīna absolūtā biopieejamība ir 64-80% robežās. Izplatības tilpums ir aptuveni 21 L/kg.

In vitro pētījumos noskaidrots, ka ap 97,5 % cirkulējošā amlodipīna ir saistīti ar plazmas proteīniem.

Uztura uzņemšana amlodipīna uzsūkšanos neietekmē.

Biotransformācija/ eliminācija

Eliminācijas pusperiods no plazmas ir 35-50 stundas, un tas saglabājas nemainīgs, lietojot vienu devu dienā. Stabils līmenis plazmā tiek sasniegts pēc 7-8 lietošanas dienām.

Amlodipīns tiek aknās intensīvi metabolizēts līdz neaktīviem metabolītiem; 10% zāļu nepārveidotā formā un 60% - metabolītu formā izdalās ar urīnu.

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem

Laiks, kādā amlodipīns sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā, gados vecākiem cilvēkiem un gados jauniem cilvēkiem ir vienāds. Gados vecākiem cilvēkiem amlodipīna klīrensam ir tendence samazināties, rezultātā pieaugot AUC un eliminācijas pusperiodam. AUC un eliminācijas pusperioda pieaugums sastrēguma sirds mazspējas pacientiem bija atbilstošs šīs grupas pacientu vecumam (skatīt apakšpunktu 4.4 „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Lietošana bērniem

Farmakokinētiskie pētījumi populācijā tika veikti 74 hipertensīviem bērniem vecumā no 12 mēnešiem līdz 17 gadiem (34 pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem un 28 pacienti vecumā no 13 līdz 17 gadiem), kuri saņēma amlodipīnu devās no 1,25 mg līdz 20 mg vienu vai divas reizes dienā. Tipiskais perorālais klīrenss (CL/F) bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem un pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem bija attiecīgi 22,5 un 27,4 L/h zēniem un 16,4 un

21,3 L/h meitenēm. Starp indivīdiem tika novērota augsta ekspozīcijas dažādība. Ziņojumi par lietošanu bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem, ir ierobežoti.

5.2 Preklīniskie dati par drošību

Karcinoģenēze

Žurkas un peles terapijā kopā ar barību divus gadus saņēma amlodipīnu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg/dienā, karcinoģenēzes esamība šajā pētījumā netika pierādīta. Augstākā deva (žurkām dubulti* un pelēm atbilstoši augstākai ieteicamai klīniskai devai 10 mg aprēķinot uz mg/m²) bija tuvu augstākai panesamai devai pelēm, bet ne žurkām.

Mutaģenēze

Pētījumi par mutāģenēzi neuzrādīja zāļu efektu ne gēnu, ne hromosomu līmenī.

Fertilitāte

Žurkām, kuras tika ārstētas ar amlodipīnu (tēviņi 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās) devā līdz 10 mg/kg/dienā (kas bija 8 reizes* vairāk par augstāko ieteicamo devu cilvēkiem 10 mg aprēķinot uz mg/m²), netika pierādīts nelabvēlīgs efekts uz auglību.

* Pamatojoties uz pacienta svaru 50 kg.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze, bezūdens kalcija hidroģenfosfāts, nātrija cietes glikolāts, magnija stearāts.

6.2 Nesaderība

Nav nozīmīga.

6.3 Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Pa 10 tabletēm PVH/ PVdH/ Alumīnija folijas blisteros.

Kartona kastītē 3 blisteri (30 tabletes).

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Norvasc 5 mg tabletes: 97-0600
Norvasc 10 mg tabletes: 97-0601

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

03.12.1997./17.01.2008.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2009. gada decembris.