

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Amlodipin PharmaS 5 mg tablete
Amlodipin PharmaS 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg ili 10 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Amlodipin PharmaS 5 mg tablete

Bijela do skoro bijela ili žućkasto bijela, okrugla, ravna tableta, zakošenih rubova, s utisnutom oznakom „E“ na jednoj strani i oznakom „252“ na drugoj strani tablete. Dimenzije tableta su približno 8,0 mm x 2,5 mm.

Amlodipin PharmaS 10 mg tablete

Bijela do skoro bijela ili žućkasto bijela, okrugla, ravna tableta, zakošenih rubova, s utisnutom oznakom „E“ na jednoj strani i oznakom „253“ na drugoj strani tablete. Dimenzije tableta su približno 10,0 mm x 3,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Hipertenzija
- Kronična, stabilna angina pectoris
- Vazospastična (Prinzmetalova) angina

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Za obje indikacije, hipertenziju i anginu pectoris, uobičajena početna doza amlodipina iznosi 5 mg jednom na dan. Doza se može povećati do maksimalne preporučene doze od 10 mg ovisno o terapijskom odgovoru bolesnika.

U bolesnika koji boluju od hipertenzije, amlodipin se koristi u kombinaciji s tiazidnim diureticima, α -blokatorima, β -blokatorima ili inhibitorima konverzije angiotenzina (ACE inhibitorima).

Za liječenje angine pectoris, amlodipin se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje angine pectoris u bolesnika s anginom otpornom na nitrate i/ili odgovarajuće doze β -blokatora.

Pri istodobnoj primjeni tiazidnih diuretika, β -blokatora i ACE inhibitora, nije potrebno prilagođavanje doze amlodipina.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti s hipertenzijom u dobi od 6 godina do 17 godina

Preporučena početna doza u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 17 godina je 2,5 mg jedanput na dan peroralno, koja se može titriranjem povisiti na 5 mg jedanput na dan ako nakon 4 tjedna terapije nisu postignute ciljne vrijednosti krvnog tlaka. Doze više od 5 mg na dan nisu ispitivane na pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Doza od 2,5 mg amlodipina ne može se postići s ovim lijekom. Dozu lijeka od 2,5 mg moguće je postići drugim lijekom dostupnim na tržištu.

Djeca u dobi ispod 6 godina

Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Amlodipin podjednako dobro podnose u istim dozama starije i mlađe osobe. Stoga se preporučuje uobičajeno doziranje u starijih osoba, a povišenje doze zahtijeva dodatnu pažnju (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu utvrđene preporuke za doziranje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Stoga treba pažljivo odrediti dozu i započeti s nižim dozama (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, terapiju treba započeti s najnižom dozom i polagano titrirati.

Oštećenje funkcije bubrega

Promjena u koncentraciji amlodipina u plazmi neovisna je o stupnju oštećenja funkcije bubrega te stoga nije potrebno prilagođavati dozu amlodipina u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega. Amlodipin se ne odstranjuje iz organizma dijalizom.

Način primjene

Tablete za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Amlodipin je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar, derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari lijeka navedenih u dijelu 6.1
- teška hipotenzija
- šok (uključujući kardiogeni šok)
- opstrukcija izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- hemodinamički nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nije utvrđena djelotvornost i sigurnost primjene amlodipina u hipertenzivnoj krizi.

Zatajenje srca

U liječenju bolesnika sa zatajenjem srca neophodan je oprez. U dugotrajnom placebo kontroliranom ispitivanju amlodipina, u bolesnika s teškim zatajenjem srca (III. i IV. stupanj po klasifikaciji NYHA), zabilježen je veći broj slučajeva plućnog edema u skupini bolesnika liječenoj amlodipinom nego u skupini koja je dobivala placebo (vidjeti dio 5.1). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, obzirom da mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti.

Oštećenje funkcije jetre

Poluvrijeme eliminacije amlodipina produljeno je u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre te su više AUC vrijednosti, ali preporuke za doziranje nisu utvrđene. Zbog toga terapiju treba započeti primjenom nižih doza uz poseban oprez, i na početku terapije i prilikom povišenja doze. Bolesnike s teškim oštećenjem jetre treba pažljivo nadzirati i polagano im titrirati dozu.

Stariji bolesnici

Potreban je oprez prilikom povećanja doze u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Mogu se primjenjivati uobičajene doze amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja bubrega. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na amlodipin

CYP3A4 inhibitori: Istovremena primjena amlodipina s jakim ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu značajno povišiti izloženost amlodipinu što dovodi do povećanog rizika od hipotenzije. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih promjena može biti izraženiji u starijih osoba. Stoga može biti potreban klinički nadzor i prilagođavanje doze.

Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. Postoji povećan rizik od hipotenzije u bolesnika koji primaju klaritromicin s amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika kada se amlodipin primjenjuje istodobno s klaritromicinom.

CYP3A4 induktori: Nema dostupnih podataka o utjecaju CYP3A4 induktora na amlodipin. Istovremena primjena CYP3A4 induktora (npr. rifampicina, Gospine trave (*Hypericum perforatum*)) može dovesti do nižih koncentracija amlodipina u plazmi. Amlodipin treba primjenjivati uz oprez s CYP3A4 induktorima.

Sok od grejpa: Istodobnu primjenu amlodipina i soka od grejpa treba izbjegavati, jer u nekih bolesnika može povećati bioraspoloživost što može dovesti do pojačanog učinka na snižavanje krvnog tlaka.

Dantrolen (infuzija): U životinja, nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena zabilježeni su ventrikularna fibrilacija sa smrtnim ishodom i kardiovaskularni kolaps u povezanosti s hiperkalijemijom. Zbog rizika od hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavanje istovremene primjene blokatora kalcijevih kanala (kao što je amlodipin) u bolesnika koji su podložni malignoj hipertermiji te u liječenju maligne hipertermije.

Učinak amlodipina na druge lijekove

Učinci amlodipina na smanjenje krvnog tlaka doprinose učincima na smanjenje krvnog tlaka drugih antihipertenzivnih lijekova.

Takrolimus

Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtjeva praćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je potrebno.

Ciklosporin

Nisu provedena ispitivanja interakcije ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili drugim skupinama osim u bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije (prosječno 0% - 40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji primaju amlodipin te po potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.

Simvastatin

Istovremena primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu, u odnosu na simvastatin kao monoterapiju. U bolesnika koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina treba ograničiti na 20 mg dnevno.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije utvrđena sigurnost primjene amlodipina u trudnica.

Ispitivanja na životinjama (pri visokim dozama) pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Primjena u trudnoći se preporučuje samo ako nema sigurnije alternative i ako bolest predstavlja veći rizik za majku i fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se amlodipin u majčino mlijeko. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Amlodipin PharmaS 5 mg i 10mg tablete uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U nekih bolesnika koji su uzimali blokatore kalcijevih kanala, zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci nisu dovoljni za utvrđivanje potencijalnog djelovanja amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima, zabilježeni su štetni učinci po mušku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Amlodipin može imati malo ili umjereno djelovanje na sposobnost vožnje i rada sa strojevima. Ako bolesnik koji uzima amlodipin pati od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, sposobnost reagiranja može biti narušena. Stoga se preporučuje oprez, osobito na početku terapije.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom terapije su somnolencija, omaglica, glavobolja, palpitacije, crvenilo uz osjećaj vrućine, bol u abdomenu, mučnina, oticanje zglobova, edem i umor.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su tijekom terapije amlodipinom, uz učestalost: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $\leq 1/1000$) i vrlo rijetko ($\leq 1/10000$).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su poredane od više prema manje ozbiljnim.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo rijetko	leukocitopenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	vrlo rijetko	alergijske reakcije
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo rijetko	hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	manje često	nesanica, promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), depresija
	rijetko	konfuzija
Poremećaji živčanog sustava	često	somnolencija, omaglica, glavobolja (osobito na početku terapije)
	manje često	tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezija
	vrlo rijetko	hipertonija, periferna neuropatija
	nepoznato	Ekstrapiramidalni poremećaj
Poremećaji oka	često	smetnje vida (uključujući diplopiju)
Poremećaji uha i labirinta	manje često	tinitus
Srčani poremećaji	često	palpitacije
	manje često	aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)
	vrlo rijetko	infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	često	crvenilo uz osjećaj vrućine
	manje često	hipotenzija
	vrlo rijetko	vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	dispneja
	manje često	kašalj, rinitis
Poremećaji probavnog sustava	često	bol u abdomenu, mučnina, dispepsija, poremećaj u radu crijeva (uključujući proljev i konstipaciju)
	manje često	povraćanje, suha usta
	vrlo rijetko	pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingive
Poremećaji jetre i žuči	vrlo rijetko	hepatitis, žutica, povišenje razine jetrenih enzima (uglavnom uz kolestazu)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	alopecija, purpura, promjena boje kože, hiperhidroza, pruritus, osip, egzantem, urtikarija
	vrlo rijetko	angioedem, eritema multiforme, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckeov edem, fotosenzibilnost
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	oticanje zglobova, grčevi u mišićima

	manje često	artralgija, mialgija, bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	poremećaj mokrenja, nokturija, povećana učestalost mokrenja
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	impotencija, ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	edem
	često	umor, astenija,
	manje često	bol u prsima, bol, malaksalost
Pretrage	manje često	povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Ograničeno je iskustvo s namjernim predoziranjem u ljudi.

Simptomi

Raspoloživi podaci pokazuju da se u slučaju značajnog prekoračenja doze amlodipina, predoziranje može očitovati prekomjernom perifernom vazodilatacijom i mogućom refleksnom tahikardijom. Zabilježeni su slučajevi značajne i vjerojatno produljene sustavne hipotenzije sve do šoka sa smrtnim ishodom.

Postupanje/upravljanje predoziranjem

Klinički značajna hipotenzija uzrokovana predoziranjem amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često motrenje srčane i respiratorne funkcije, povišen položaj ekstremiteta i pažljivo praćenje volumena tekućine u cirkulaciji te volumena izlučene mokraće.

Vazokonstriktor može biti koristan u uspostavljanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacije za njegovu primjenu. Intravenski primijenjen kalcijev glukonat može pomoći u suzbijanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

Lavaža želuca može biti korisna u nekim slučajevima. Primjena aktivnog ugljena neposredno nakon ili unutar dva sata nakon primjene 10 mg amlodipina značajno je smanjila apsorpciju amlodipina u zdravih dobrovoljaca.

Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže na proteine plazme, dijaliza vjerojatno ne bi bila korisna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: blokatori kalcijevih kanala, selektivni blokatori kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učinkom, ATK oznaka: C08CA01

Mehanizam djelovanja

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona iz skupine dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) koji inhibira transmembranski dotok iona kalcija u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila.

Farmakodinamički učinci

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom učinku opuštanja glatkih mišića krvnih žila. Amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na dva načina, iako njegov precizni mehanizam djelovanja na ublažavanje angine pektoris nije potpuno utvrđen:

- 1) Amlodipin širi periferne arteriole i time smanjuje ukupni periferni otpor (engl. *afterload*) protiv kojeg srce pumpa krv. Budući da srčana frekvencija ostaje stabilna, rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebu za kisikom.
- 2) Mehanizam djelovanja amlodipina vjerojatno također uključuje i širenje glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, kako u normalnim tako i u ishemijskim područjima. Ovo širenje povećava dotok kisika u miokard u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

U bolesnika s hipertenzijom, primjena amlodipina jednom dnevno klinički značajno smanjuje krvni tlak i u ležećem i u uspravnom položaju u razdoblju od 24 sata. Zbog polaganog nastupa djelovanja, pri primjeni amlodipina ne javlja se akutna hipotenzija.

U bolesnika s anginom pektoris, primjena amlodipina jednom dnevno produljuje ukupno vrijeme tjelesne aktivnosti, vrijeme do nastupa angine i vrijeme do snižavanja ST–intervala za 1 mm te smanjuje učestalost napada angine i potrošnju tableta gliceriltrinitrata.

Kod primjene amlodipina nisu zabilježeni nepoželjni metabolički učinci ili promjene u razini lipida u plazmi te je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Primjena u bolesnika s koronarnom bolesti srca (KBS)

Djelotvornost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja u bolesnika s koronarnom bolešću srca ispitivana je u neovisnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju na 1997 bolesnika: usporedba amlodipina u odnosu na enalapril s obzirom na sprečavanje pojave tromboze (CAMELOT/*Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*). 663 bolesnika bila su na terapiji amlodipinom 5-10 mg, 673 na terapiji enalaprilom 10-20 mg, a 655 bolesnika primalo je placebo, kao dodatak standardnoj terapiji koja uključuje statine, beta-blokatore, diuretike i acetilsalicilatnu kiselinu, kroz 2 godine. Ključni pokazatelji djelotvornosti prikazani su u Tablici 1. Rezultati upućuju da je terapija amlodipinom bila povezana s manjim brojem hospitalizacija zbog angine i postupaka revaskularizacije u bolesnika s KBS-om.

Tablica 1. Incidencija značajnih kliničkih ishoda za CAMELOT					
	Stopa kardiovaskularnih događaja, N (%)			Amlodipin vs. Placebo	
Ishodi	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Omjer rizika (95% CI)	P- vrijednost
<u>Primarni ishod</u>					
Kardiovaskularne nuspjave	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 0,88)	,003
<u>Pojedinačno</u>					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54 0,98)	,03
Hospitalizacija zbog angine	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41 0,82)	,002

Nesmrtonosni MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37 1,46)	,37
Moždani udar ili TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19 1,32)	,15
Kardiovaskularna smrt	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48 12,7)	,27
Hospitalizacija zbog KZS	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14 2,47)	,46
Reanimacija zbog zastoja srca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Novi nastup periferne vaskularne bolesti	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50 13,4)	,24

Kratice: KZS = kongestivno zatajenje srca; CI =interval pouzdanosti; MI=infarkt miokarda; TIA=prolazni ishemični napadaj

Primjena u bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamička ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja temeljena na tjelesnoj aktivnosti u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase II-IV, pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje u smislu podnošenja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke i kliničke simptomatologije.

U placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju (PRAISE), u kojem su praćeni bolesnici sa zatajenjem srca NYHA klase III-IV koji su primali digoksin, diuretike i inhibitore konvertaze angiotenzina (ACE inhibitore), nije zabilježen porast smrtnosti odnosno kombinacije smrtnosti i pobola sa srčanim zatajenjem, uzrokovane amlodipinom.

U nastavku dugotrajnog placebom kontroliranog ispitivanja amlodipina (PRAISE-2), u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji ukazuje na ishemijsku bolest u podlozi, a koji su uzimali stabilne doze ACE-inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U istih bolesnika opažena je veća učestalost plućnog edema povezana s primjenom amlodipina.

Ispitivanje terapije za prevenciju srčanog udara (ALLHAT)

Randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje smrtnosti i pobola (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT*), provedeno je kako bi se usporedili noviji lijekovi: amlodipin u dozi 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril u dozi od 10-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapije prve linije u odnosu na bolesnike liječene tiazidskim diuretikom, klortalidonom u dozi od 12,5-25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno 33 357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina ili starijih randomizirani su i praćeni prosječno 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika za koronarnu bolest srca, uključujući: infarkt miokarda ili moždani udar koje su preboljeli prije više od 6 mjeseci od uključenja u ispitivanje ili utvrđenu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5%), dijabetes tipa II (36,1%), HDL kolesterol <35 mg/dL (11,6%), hipertrofiju lijeve klijetke dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili ehokardiogramom (20,9%), pušenje cigareta (21,9%).

Primarni cilj ispitivanja je bila kombinacija fatalne koronarne bolesti srca i nefatalnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom cilju ispitivanja između liječenja amlodipinom i klortalidonom: (relativni rizik (RR) 0,98; 95% CI (granice pouzdanosti, 0,90-1,07); p=0,65). Između sekundarnih ciljeva ispitivanja, incidencija zatajenja srca (koja je dio zbirnog kombiniranog kardiovaskularnog cilja ispitivanja) bila je značajno viša u grupi bolesnika liječenih amlodipinom u odnosu na grupu koja je dobivala klortalidon (10,2% prema 7,7%; RR 1,38; 95% CI (1,25- 1,52); p < 0,001). Ipak, nije bilo značajne razlike u ukupnom mortalitetu između liječenja amlodipinom i klortalidonom (RR 0,96; 95% CI (0,89-1,02); p = 0,20).

Primjena u djece (u dobi od 6 i više godina)

U ispitivanju u kojem je bilo uključeno 268 djece u dobi od 6-17 godina s predominantnom sekundarnom hipertenzijom, usporedba doza od 2,5 mg i 5,0 mg amlodipina s placebom, pokazala je da obje doze amlodipina značajno više smanjuju sistolički krvni tlak u odnosu na placebo. Razlika između primijenjenih doza amlodipina nije bila statistički značajna.

Nije bio praćen dugotrajni učinak amlodipina na rast, pubertet i opći razvoj. Također nije utvrđena dugotrajna djelotvornost liječenja djece amlodipinom u smislu smanjenja kardiovaskularnog pobola i smrtnosti u odrasloj dobi.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija, distribucija, vezanje na proteine plazme

Nakon oralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira te postiže vršne koncentracije u plazmi 6-12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna bioraspodjeljivost je između 64 i 80%. Volumen raspodjele je približno 21 l/kg. Ispitivanja *in vitro* su pokazala da se približno 97,5% cirkulirajućeg amlodipina u krvi veže na proteine plazme.

Bioraspodjeljivost amlodipina nije pod utjecajem hrane.

Biotransformacija/eliminacija

Poluvrijeme eliminacije iz plazme je oko 35-50 sati u slučaju primjene lijeka jednom dnevno. Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u neaktivne metabolite s tim da 10% djelatne tvari ostaje u nepromijenjenom obliku, a 60% metabolita se izlučuje putem mokraćne.

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, što rezultira dužim poluvremenom i porastom AUC od približno 40-60%.

Starije osobe

Vrijeme za postizanje vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih osoba. Klirens amlodipina se smanjuje uz posljedično povećanje površine ispod krivulje (AUC) i poluvremena eliminacije u starijih bolesnika. Povećanje površine ispod krivulje i poluvremena eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bilo je u skladu s očekivanjima za ispitivanu dobnu skupinu bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je populacijsko farmakokinetičko ispitivanje u 74 djece s hipertenzijom u dobi od 1 do 17 godina (34 bolesnika u dobi od 6 do 12 godina i 28 bolesnika u dobi od 13 do 17 godina) koja su dobivala amlodipin u dozama od 1,25 do 20 mg jednom ili dvaput dnevno. U djece u dobi od 6 do 12 godina i u adolescenata u dobi od 13 do 17 godina tipični oralni klirens (CL/F) iznosio je 22,5 i 27,4 l/h za dječake, odnosno 16,4 i 21,3 l/h za djevojčice. Uočena je velika varijabilnost u izloženosti između pojedinih ispitanika. Ograničeni su podaci za djecu mlađu od 6 godina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Reproduktivna toksikologija

Reproduktivna ispitivanja u štakora i miševa pokazala su odgođen termin okota, produljene trudove i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama približno 50 puta višim od najviših preporučenih doza za ljude na temelju mg/kg.

Utjecaj na plodnost

Nije bilo utjecaja na plodnost štakora pri dozama amlodipina (mužjaci 64 i ženke 14 dana prije parenja) do 10 mg/kg/dan (8 puta* najviša preporučena doza za ljude od 10 mg na temelju mg/m²). Rezultati drugog ispitivanja u kojem su mužjaci štakora dobivali amlodipinbesilat kroz 30 dana u

dozama usporedivim s onima u ljudi na temelju mg/kg, pokazali su smanjene razine folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) i testosterona u plazmi, kao i smanjenje u gustoći sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

Kancerogeneza, mutogeneza

Nije dokazana kancerogenost na štakorima i miševima koji su dobivali amlodipin u hrani tijekom dvije godine, u koncentracijama izračunatim za razinu dnevne doze od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan. Najviša doza (za miševе, slično kao i za štakore dva puta* najviša preporučena klinička doza od 10 mg na temelju mg/m²) bila je slična najvišoj podnošljivoj dozi za miševе, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala djelovanje niti na razini gena, ni na razini kromosoma.

* na temelju tjelesne mase bolesnika od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
natrijev škroboglikolat, vrsta A
celuloza, mikrokristalična

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru
60 (6x10) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amlodipin PharmaS 5 mg tablete: HR-H-826846892

Amlodipin PharmaS 10 mg tablete: HR-H-555787546

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

05. siječanj 2012/17. ožujka 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ožujak, 2017.