

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

AMLODIPIN ALKALOID[®], таблете, 5 mg
AMLODIPIN ALKALOID[®], таблете, 10 mg

ИНН: amlodipin

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

AMLODIPIN ALKALOID, 5 mg, таблете:

Једна таблета садржи 5 mg амлодипина (у облику амлодипин-бесилата).

Помоћна супстанца са потврђеним дејством: лактоза, монохидрат.

Једна таблета садржи 37,29 mg лактозе, монохидрат.

AMLODIPIN ALKALOID, 10 mg, таблете:

Једна таблета садржи 10 mg амлодипина (у облику амлодипин-бесилата).

Помоћна супстанца са потврђеним дејством: лактоза, монохидрат.

Једна таблета садржи 90,00 mg лактозе, монохидрат.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак б.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Таблета.

AMLODIPIN ALKALOID, таблете, 5 mg: округле, биконвексне таблете беле боје са подеоном линијом на једној страни.

Таблета се може поделити на једнаке дозе.

AMLODIPIN ALKALOID, таблете, 10 mg: округле, биконвексне таблете беле боје са подеоном линијом на једној страни.

Подеона линија служи само да олакша ломљење да би се лек лакше прогутао, а не за поделу на једнаке дозе.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Хипертензија.

Хронична стабилна ангина пекторис.

Вазоспастична (Принзметал-ова) ангина.

4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање

Одрасли

За хипертензију као и за ангину пекторис уобичајена почетна доза амлодипина је 5 mg једном дневно, која се може повећати до максималне дозе од 10 mg у зависности од индивидуалног одговора пацијента.

Код хипертензивних пацијената, амлодипин је коришћен у комбинацији са тиазидним диуретицима, алфа-блокаторима, блокаторима бета-адренергичких рецептора или инхибиторима ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ инхибитори). У терапији ангине пекторис, амлодипин се може користити као монотерапија или у комбинацији са другим лековима за лечење ангине пекторис код пацијената са ангином која не реагује на нитрате и/или одговарајуће дозе бета-блокатора.

Није потребно прилагођавати дозу амлодипина ако се истовремено дају тиазидни диуретици, бета блокатори и АСЕ инхибитори.

Посебне популације

Старији пацијенти

Употреба амлодипина у сличним дозама код старијих и млађих пацијената једнако се добро подноси. Препоручује се уобичајени режим дозирања код старијих пацијената, али повећање дозе треба спроводити са опрезом (видети одељке 4.4 и 5.2).

Пацијенти са оштећењем функције јетре

Код пацијената са благим до умереним оштећењем функције јетре нису установљене препоруке за дозирање, тако да се одређивање дозе мора спровести са опрезом почевши од доње границе дозног опсега (видети одељке 4.4 и 5.2).

Није испитивана фармакокинетика амлодипина код пацијената са тешким оштећењем функције јетре. Код пацијената са тешким оштећењем функције јетре амлодипин треба увести у најмањој дози уз даљу постепену титрацију.

Пацијенти са оштећењем функције бубрега

Промене у концентрацији амлодипина у плазми нису у корелацији са степеном оштећења бубрега, тако да се препоручује примена уобичајених доза. Амлодипин не подлеже дијализи.

Педијатријска популација

Деца и адолесценти са хипертензијом узраста од 6 до 17 година

Препоручена орална доза за хипертензију код педијатријских пацијената узраста од 6 до 17 година износи 2,5 mg једном дневно као почетна доза, која се може титрирати до 5 mg једном дневно уколико се циљне вредности крвног притиска не постигну након 4 недеље терапије. Примена доза које премашују 5 mg дневно није испитивана код педијатријских пацијената (видети одељке 5.1 и 5.2).

Деца млађа од 6 година

Нису доступни одговарајући подаци.

Начин примене

Таблете су намењене за оралну употребу.

4.3. Контраиндикације

Амлодипин је контраиндикован код пацијената са:

- познатом преосетљивошћу на дихидропиридине, амлодипин или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1,
- тешком хипотензијом,
- шоком (укључујући и кардиогени шок),
- опструкцијом излазног тракта леве коморе (нпр. аортна стеноза високог степена),
- хемодинамски нестабилном срчаном инсуфицијенцијом након акутног инфаркта миокарда.

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Безбедност и ефикасност примене амлодипина у хипертензивној кризи нису утврђене.

Употреба код пацијената са инсуфицијенцијом срца

Пацијенте са срчаном инсуфицијенцијом треба лечити са опрезом. У дуготрајној, плацебо-контролисаној студији код пацијената са тешком срчаном инсуфицијенцијом (NYHA класе III и IV) забележена је већа инциденца појаве едема плућа у групи која је примала амлодипин у односу на плацебо (видети одељак 5.1). Блокаторе калцијумових канала, укључујући амлодипин, треба примењивати са опрезом код пацијената са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом због могућег повећања ризика од будућих кардиоваскуларних догађаја и морталитета.

Пацијенти са оштећењем функције јетре

Полувреме елиминације амлодипина је продужено и вредности PK су повишене код пацијената са оштећењем функције јетре, и за ове пацијенте нису установљене препоруке за дозирање. Према томе, код ових пацијената лек треба увести у терапију у дози која одговара доњој граници дозног опсега и опрезно га примењивати како на почетку терапије тако и приликом повећања дозе. Код пацијената са тешком инсуфицијенцијом јетре потребна је постепена титрација дозе и пажљиво праћење стања пацијента.

Старији пацијенти

Код старијих пацијената повећање дозе треба спроводити са опрезом (видети одељке 4.2 и 5.2).

Пацијенти са оштећењем функције бубрега

Амлодипин код ових пацијената треба примењивати у уобичајеним дозама. Промене у концентрацији амлодипина у плазми нису у корелацији са степеном оштећења функције бубрега. Амлодипин не подлеже дијализи.

Посебна упозорења о помоћним супстанцама

Лек AMLODIPIN ALKALOID садржи лактозу, монохидрат. Пацијенти са ретким наследним обољењем интолеранције на галактозу, недостатком лактазе или глукозно- галактозном малапсорпцијом, не смеју користити овај лек.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Ефекти других лекова на амлодипин

СYP3A4 инхибитори: Истовремена примена амлодипина са јаким или умереним СYP3A4 инхибиторима (инхибитори протеазе, азолни антигљивични лекови, макролидни антибиотици као што су еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) могу довести до значајно повећане изложености амлодипину, што резултује повећањем ризика од хипотензије. Клиничке последице ових фармакокинетичких варијација су израженије код старијих пацијената, што може захтевати клинички надзор и подешавање дозе лека.

СYP3A4 индуктори: При истовременој примени са лековима за које је познато да индукују СYP3A4, концентрација амлодипина у плазми може да варира. Стога је потребно пратити крвни притисак и размотрити подешавање дозе током и након истовремене примене амлодипина, нарочито са јаким СYP3A4 индукторима (нпр. рифампицин, кантарион).

Не препоручује се примена амлодипина са грејпфрутом или соком од грејпфрута јер то може довести до повећане биорасположивости амлодипина код неких пацијената и последично до појачаног утицаја на снижење крвног притиска.

Дантролен (инфузија): након примене верапамила и дантролена интравенски код животиња, уочене су леталне вентрикуларне фибрилације и кардиоваскуларни колапс повезани са хиперкалемијом. Услед ризика од хиперкалемије, препоручује се да се примена блокатора калцијумових канала као што је амлодипин избегава код пацијената који су склони развоју малигне хипертермије, као и у терапији збрињавања малигне хипертермије.

Ефекти амлодипина на друге лекове

Амлодипин има адитиван ефекат на снижење крвног притиска када се примени са другим антихипертензивним лековима.

Такролимус: приликом истовремене примене такролимуса и амлодипина постоји ризик од повећања концентрација такролимуса у крви, мада фармакокинетички механизам ове интеракције није у потпуности разјашњен. Да би се спречила токсичност такролимуса, приликом примене амлодипина код пацијената који су на терапији такролимусом треба пратити концентрације такролимуса у крви и прилагодити дозу такролимуса када је то потребно.

Инхибитори циљне молекуле рапамицина (engl. Mechanistic Target of Rapamycin – mTOR): Инхибитори mTOR као што су сиролимус, темсиролимус и еверолимус су супстрати СYP3A. Амлодипин је слаб СYP3A инхибитор. Истовремена примена амлодипина са mTOR инхибиторима може повећати изложеност mTOR инхибиторима.

Циклоспорин: студије интеракција између циклоспорина и амлодипина нису спроведене код здравих добровољаца, као ни код других популација осим код пацијената код којих је извршена трансплантација бубрега, где је примећено варијабилно повећање минималних концентрација циклоспорина (у просеку 0% - 40%). Код пацијената који су на терапији амлодипином код којих је извршена трансплантација бубрега треба размотрити праћење концентрација циклоспорина, а дозу циклоспорина треба смањити по потреби.

Симвастатин: Истовремена примена вишеструких доза амлодипина од 10 mg и симвастатина у дози од 80 mg доводи до повећања изложености симвастатину од 77% у поређењу са применом само симвастатина. Код пацијената који примају амлодипин, дозу симвастатина треба ограничити на 20 mg дневно.

У клиничким студијама које су испитивале интеракције лекова, амлодипин није имао утицаја на фармакокинетичку аторвастатина, дигоксина или варфарина.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Трудноћа

Безбедност примене амлодипина код жена у периоду трудноће није утврђена.

У студијама на животињама уочена је репродуктивна токсичност при великим дозама (видети одељак 5.3).

Амлодипин се у трудноћи може применити искључиво у случајевима када не постоји безбеднија алтернативна терапија и када је ризик за мајку и дете који се односи на болест већи од ризика терапије.

Дојење

Амлодипин се излучује у мајчино млеко. Процент дозе лека који се из организма мајке преноси на новорођенче/одојче процењен је на 3-7% (интерквартилни опсег), са максималном вредношћу од 15%. Утицај амлодипина на новорођенче/одојче је непознат. Одлуку о наставку/прекиду дојења или наставку/прекиду терапије амлодипином треба донети узимајући у обзир корист дојења за дете и корист терапије амлодипином за мајку.

Плодност

Реверзибилне биохемијске промене главе сперматозоида забележене су код неких пацијената лечених блокаторима калцијумових канала. Клинички подаци су недовољни да би се проценио могући утицај амлодипина на плодност. У једној студији на пацовима уочени су нежељени ефекти на плодност мужјака (видети одељак 5.3).

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Амлодипин има незнатан до умерен утицај на способност управљања возилима и руковања машинама. Уколико се код пацијента који је на терапији амлодипином јаве вртоглавица, главобоља, замор или мучнина, способност обављања ових активности може бити смањена. Потребан је опрез, посебно на почетку терапије.

4.8. Нежељена дејства

Сажет приказ безбедносног профила

Најчешће пријављене нежељене реакције током терапије амлодипином су сомноленција, вртоглавица, главобоља, палпитације, налети црвенила, бол у абдомену, мучнина, отицање скочних зглобова, отоци и замор.

Табеларни приказ нежељених реакција

Следеће нежељене реакције су забележене и пријављене током терапије амлодипином са следећом учесталашћу: веома често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); повремено ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); веома ретко ($< 1/10000$); непознато (не може се проценити на основу доступних података).

У оквиру сваке групе учесталости, нежељене реакције су наведене по опадајућој озбиљности:

Класа система органа	Учесталост	Нежељене реакције
Поремећаји крви и лимфног система	веома ретко	леукопенија, тромбоцитопенија
Поремећаји имунског система	веома ретко	алергијске реакције
Поремећаји метаболизма и исхране	веома ретко	хипергликемија
Психијатријски поремећаји	повремено	депресија, промене расположења (укључујући анксиозност), несаница
	ретко	збуњеност
Поремећаји нервног система	често	сомноленција, вртоглавица, главобоља (посебно на почетку терапије)
	повремено	тремор, промене укуса, синкопа, хипоестезије, парестезије
	веома ретко	хипертонија, периферна неуропатија
	непознато	екстрапирамидални поремећај
Поремећаји ока	често	визуелни поремећаји (укључујући диплопију)
Поремећаји уха и лабиринта	повремено	тинитус
Кардиолошки поремећаји	често	палпитације
	повремено	аритмија (укључујући брадикардију, вентрикуларну тахикардију и атријалну фибрилацију)
	веома ретко	инфаркт миокарда
Васкуларни поремећаји	често	налети црвенила
	повремено	хипотензија
	веома ретко	васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји	често	диспнеа
	повремено	кашаљ, ринитис
Гастроинтестинални поремећаји	често	абдоминални бол, мучнина, диспепсија, промена учесталости столице (укључујући дијареју и

		опстипацију)
	повремено	повраћање, сувоћа уста
	веома ретко	панкреатитис, гастритис, хиперплазија гингиве
Хепатобилијарни поремећаји	веома ретко	хепатитис, жутица, повећање концентрације ензима јетре*
Поремећаји коже и поткожног ткива	повремено	алопеција, пурпура, промене у боји коже, појачано знојење, свраб, осип, егзантем, уртикарија
	веома ретко	ангиоедем, мултиформни еритем, ексфолијативни дерматитис, <i>Stevens-Johnson</i> -ов синдром, <i>Quincke</i> -ов едем, фотосензитивност
	непознато	токсична епидермална некролиза
Поремећаји мишићно-коштаног система и везивног ткива	често	отицање скочних зглобова, грчеви у мишићима
	повремено	артралгија, мијалгија, болови у леђима
Поремећаји бубрега и уринарног система	повремено	поремећаји мокрења, ноћно мокрење, учестало мокрење
Поремећаји репродуктивног система и дојки	повремено	импотенција, гинекомастија
Општи поремећаји и реакције на месту примене	веома често	едем
	често	умор, астенија
	повремено	бол у грудима, бол, малаксалост
Испитивања	повремено	повећање телесне масе, смањење телесне масе

*најчешће са холестазом

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије
 Национални центар за фармаковигиланцу
 Војводе Степе 458, 11221 Београд
 Република Србија
 факс: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Подаци о намерном предозирању код људи су ограничени.

Симптоми

Расположиви подаци указују да код масивног предозирања може настати изражена периферна вазодилатација и да је могућа рефлексна тахикардија. Било је пријава изражене и вероватно дуготрајне системске хипотензије укључујући стање шока са смртним исходом.

Терапија

Клинички значајна хипотензија услед предозирања амлодипином захтева активну кардиоваскуларну подршку, укључујући честе контроле функције срца и дисања, подизање екстремитета и контролу волумена циркулишуће течности и излучивања мокраће.

Давање вазоконстриктора може помоћи у успостављању васкуларног тонуса и крвног притиска, уколико нема контраиндикација за његову примену. Интравенски калцијум-глюконат може повољно деловати као антагонист блокаде калцијумских канала.

Испирање желуца може бити корисно у неким случајевима. Показано је да примена активног медицинског угља здравим добровољцима у периоду до два сата после уношења дозе од 10 mg амлодипина смањује степен ресорпције амлодипина.

С обзиром на то да се амлодипин везује за протеине плазме у високом проценту, не очекује се корист од дијализе.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: Блокатори калцијумских канала; деривати дихидропиридина
АТЦ шифра: C08CA01

Амлодипин је инхибитор уласка јона калцијума (блокатор спорих канала или антагониста калцијума), типа дихидропиридина. Амлодипин инхибира трансмембрански инфлукс јона калцијума у срчане и васкуларне глатке мишиће.

Механизам антихипертензивног дејства амлодипина произлази из директног релаксантног ефекта на васкуларни глатки мишић. Прецизан механизам преко којег амлодипин ублажава ангину није сасвим установљен, али амлодипин смањује укупну исхемију миокарда преко следећа два дејства.

1) Амлодипин дилатира периферне артериоле и тако смањује укупни периферни отпор (енгл. *afterload*) против којег ради срце. С обзиром на то да фреквенца рада срца остаје стабилна, ово растерећење срца смањује потрошњу енергије у миокарду и потребе за кисеоником.

2) Механизам дејства амлодипина такође вероватно укључује дилатацију главних коронарних артерија и коронарних артериола, како у здравим тако и у деловима захваћеним исхемијом. Ова дилатација повећава допремање кисеоника у миокард код пацијената са спазмом коронарне артерије (Принзметал-ова или варијантна ангина).

Код пацијената са хипертензијом, дозирање амлодипина једном дневно обезбеђује клинички значајно снижење крвног притиска и у лежећем и у стојећем положају током интервала од 24 сата. Услед спорог почетка дејства, акутна хипотензија се не јавља после примене амлодипина.

Код пацијената са ангином, примена амлодипина једном дневно продужава укупно време на тесту оптерећења, време до почетка ангинозног бола, и време до депресије ST сегмента за 1 mm, и смањује како фреквенцу напада ангине тако и употребу таблета нитроглицерина.

Амлодипин не проузрокује метаболичка нежељена дејства нити промене концентрације липида у плазми те је погодан за употребу код пацијената са астмом, дијабетесом и гихтом.

Употреба код пацијената са обољењем коронарних артерија

Делотворност амлодипина у превенцији клиничких догађаја код пацијената са обољењем коронарних артерија је била евалуирана у једној независној, мултицентричној, рандомизованој, душло слепој, плацебо-контролисаној студији на 1997 пацијената познатој по акрониму CAMELOT (енгл. *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis*). Од ових пацијената, 663 је лечено амлодипином 5-10 mg, 673 еналаприлом 10-20 mg, а 655 је добијало плацебо, као додаток

стандардној терапији: статини, бета блокатори, диуретици и ацетилсалицилна киселина– током 2 године. Кључни резултати ефикасности приказани су у табели 1. Резултати указују да код пацијената са коронарном болешћу лечење амлодипином смањује број хоспитализација због ангине и смањује број процедура реваскуларизације.

Табела 1. Инциденца клинички значајних исхода у CAMELOT студији

Исходи	Стопа кардиоваскуларних догађаја No. (%)			Амлопидин vs. Плацебо	
	Амлопидин	Плацебо	Еналаприл	Однос ризика (Hazard Ratio) (95% CI)	P вредност
Примарни циљ					
Нежељени кардиоваскуларни догађаји	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Појединачне компоненте					
Коронарна реваскуларизација	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Хоспитализација услед ангине пекторис	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нефатални инфаркт миокарда	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Мождани удар или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Кардиоваскуларна смрт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Хоспитализација услед CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Реанимирани застој срца	0	4 (0,6)	1 (0,1)	није примењиво	0,04
Новооткривена периферна васкуларна болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Скраћенице: CHF - конгестивна срчана инсуфицијенција (енгл. *congestive heart failure*); CI - интервал поузданости (*confidence interval*); ТИА - пролазни исхемијски напад (енгл. *transient ischemic attack*).

Употреба код пацијената са инсуфицијенцијом срца

Хемодинамске студије и контролисане клиничке студије засноване на тесту оптерећења код пацијената са инсуфицијенцијом срца NYHA класе II-IV су показале да амлодипин не проузрокује клиничко погоршање мерено подношењем оптерећења, ејекционом фракцијом леве коморе и клиничком симптоматологијом.

Плацебо-контролисана студија (PRAISE) била је дизајнирана да евалуира пацијенте са инсуфицијенцијом срца из NYHA класе III-IV који су добијали дигоксин, диуретике и инхибиторе ангиотензин-конвертујућег ензима (ACE) и показала је да амлодипин не доводи до повећања ризика за морталитет или комбинованог ризика за морталитет и морбидитет код пацијената са инсуфицијенцијом срца.

У дуготрајном, плацебо-контролисаном *follow-up* испитивању (PRAISE-2) амлодипина код пацијената са инсуфицијенцијом срца NYHA класе III и IV без клиничких симптома или објективних налаза који указују на исхемијску болест срца као узрок, на стабилним дозама ACE инхибитора, дигиталиса и диуретика, амлодипин није имао утицаја на укупни кардиоваскуларни морталитет. У истој популацији, примена амлодипина била је повезана са учесталијом пријавом едема плућа.

Терапија за превенцију инфаркта миокарда (ALLHAT)

Рандомизована, душло-слепа студија морбидитета и морталитета позната као ALLHAT (енгл. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) спроведена је са циљем да се упореде нови лекови: амлодипин 2,5-10 mg/дан (блокатор калцијумских канала) или лизиноприл 10-40 mg/дан (АСЕ инхибитор) као лекови из прве линије терапије са тиазидним диуретиком хлорталидоном 12,5-25 mg/дан код пацијената са благом или умереном хипертензијом.

Укупно 33357 пацијената са хипертензијом старости 55 година или више, је било рандомизовано и праћено током просечно 4,9 година. Пацијенти су имали бар још један фактор ризика за коронарну болест срца, укључујући претходни инфаркт миокарда или мождани удар бар 6 месеци пре укључења у студију или потврду о осталим атеросклерозним болестима срца (укупно 51,5%), дијабетес тип 2 (36,1%), HDL-холестерол < 35 mg/dL (11,6%), хипертрофију леве коморе дијагностиковану помоћу електрокардиограма или ехокардиографијом (20,9%) или су били активни пушачи (21,9%).

Примарни параметар праћење исхода је био збир фаталне коронарне болести срца или нефаталних инфаркта миокарда. Није било значајне разлике у примарним параметрима праћења исхода између терапије базиране на амлодипину и на хлорталидону: RR (релативни ризик) 0,98; 95% CI [0,90-1,07]; $p = 0,65$. Међу секундарним параметрима праћења исхода уочена је значајно већа инциденца срчане инсуфицијенције (компонента сложеног комбинованог кардиоваскуларног исхода) у групи која је примала амлодипин у односу на групу која је примала хлорталидон (10,2% наспрот 7,7%, RR 1,38; 95% CI [1,25-1,52] $p < 0,001$). Ипак, није било значајне разлике у морталитету услед свих узрока између терапије засноване на амлодипину и на хлорталидону: RR 0,96; 95% CI [0,89-1,02]; $p = 0,20$.

Употреба код деце (узраста 6 година и старијих)

У студији у коју је било укључено 268 деце узраста од 6 до 17 година са превасходно секундарном хипертензијом, која је упоређивала примену амлодипина у дози 2,5 mg и 5 mg у односу на плацебо, показано је да обе дозе амлодипина доводе до значајног снижења систолног крвног притиска у поређењу са плацебом. Разлика између две примењене дозе није била статистички значајна.

Дуготрајно дејство амлодипина на раст, пубертет и општи развој није испитивано. Није утврђена дуготрајна ефикасност терапије амлодипином у детињству у циљу смањења кардиоваскуларног морбидитета и морталитета у одраслом добу.

5.2. Фармакокинетички подаци

Ресорпција/дистрибуција/везивање за протеине плазме

После оралне примене терапијских доза, амлодипин се добро ресорбује и постиже максималне концентрације у крви 6-12 сати после уношења. Процењена апсолутна биорасположивост је од 64-80%. Волумен дистрибуције је око 21 L/kg. *In vitro* студије су показале да је око 97,5% амлодипина у циркулацији везано за протеине плазме.

Храна не утиче на биорасположивост амлодипина.

Биотрансформација/елиминација

Терминално полувреме елиминације амлодипина је 35-50 сати, и одржава се при дозирању једном дневно. Амлодипин се обимно метаболише у јетри до неактивних метаболита, а 10% непромењеног лека и 60% метаболита се излучује урином.

Пацијенти са оштећењем функције јетре

Доступни су веома ограничени подаци о примени амлодипина код пацијената са оштећењем функције јетре. Клиренс амлодипина је смањен код пацијената са инсуфицијенцијом јетре што резултује продуженим полувременом елиминације и повишеним вредностима РИК од приближно 40-60%.

Старији пацијенти

Време за које се постижу максималне концентрације амлодипина у плазми је једнако код старијих и млађих особа. Клиренс амлодипина показује тенденцију смањивања са последичним повећањем РИК-а и продужавањем полувремена елиминације код старијих особа. Повећања РИК -а и полувремена елиминације код пацијената са конгестивном инсуфицијенцијом срца су била према очекивањима за старосну групу испитиваних пацијената.

Педијатријска популација

Популациона фармакокинетичка студија спроведена је код 74 деце са хипертензијом узраста од 1 до 17 година (34 пацијента узраста од 6 до 12 година и 28 пацијената узраста 13 до 17 година), који су добијали амлодипин у дози између 1,25 mg и 20 mg једном или два пута дневно. Код деце узраста од 6 до 12 година уобичајена вредност оралног клиренса (CL/F) је износила 22,5 L/h код дечака и 16,4 L/h код девојчица, док су вредности код адолесцената старости од 13 до 17 година биле 27,4 L/h код дечака односно 21,3 L/h код девојчица. Уочена је велика интериндивидуална варијабилност у изложености леку. Подаци забележени код деце млађе од 6 година су ограничени.

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Репродуктивна токсичност

Студије репродукције на пацовима и мишевима су показале одложен порођај, продужено трајање порођаја и смањено преживљавање окота при примени доза које су приближно 50 пута веће од максималних препоручених доза за људе на основу mg/kg.

Утицај на плодност

Није било утицаја на плодност код пацова третираних амлодипином (мужјаци 64 дана, а женке 14 дана пре парења) у дозама до 10 mg/kg/дан (8 пута веће* од максималне препоручене дозе за човека, која износи 10 mg, а на основу mg/m²). У другој студији на пацовима у којој је мужјацима даван амлодипин-бесилат током 30 дана у дозама упоредивим са оним које се примењују код људи на основу mg/kg, уочене су смањене вредности фоликулостимулирајућег хормона и тестостерона у плазми, као и смањена густина сперме и смањен број зрих сперматозоида и Сертолијевих ћелија.

Карциногенеза, мутагенеза

Код пацова и мишева који су добијали амлодипин путем хране током две године у концентрацијама које дају дневне дозе од 0,5; 1,25 и 2,5 mg/kg/дан нису уочени докази о канцерогености. Највећа доза (за мишеве слична, а за пацове два пута већа* од максималне препоручене клиничке дозе од 10 mg на основу mg/m²) била је близу максималне подношљиве дозе за мишеве али не и код пацова. Студије мутагености нису откриле са леком повезане ефекте на нивоу гена или хромозома.

*У односу на пацијенте телесне масе од 50 kg.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

AMLODIPIN ALKALOID, 5 mg, таблета

Целулоза, микрокристална;

Лактоза, монохидрат;

Магнезијум-стеарат.

AMLODIPIN ALKALOID, 10 mg, таблета

Целулоза, микрокристална;

Лактоза, монохидрат;

Магнезијум-стеарат.

6.2. Инкомпатибилност

Није примењиво.

6.3. Рок употребе

3 године.

6.4. Посебне мере упозорења при чувању

Лек не захтева посебне услове чувања.

6.5. Природа и садржај паковања

AMLODIPIN ALKALOID, 5 mg, таблете:

Унутрашње паковање је PVC/алуминијум блистер који садржи 10 таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 3 блистера (укупно 30 таблета) и Упутство за лек.

AMLODIPIN ALKALOID, 10 mg, таблете:

Унутрашње паковање је PVC/алуминијум блистер који садржи 15 таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 2 блистера (укупно 30 таблета) и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека

Неупотребљени лек се уништава у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД,

Праховска 3, Београд

8. БРОЈ(ЕВИ) ДОЗВОЛЕ(А) ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Број последње обнове дозволе:

AMLODIPIN ALKALOID, 5 mg, таблета (блистер, 3x10 таблета): 515-01-02034-20-001

AMLODIPIN ALKALOID, 10 mg, таблета (блистер, 2x15 таблета): 515-01-02035-20-001

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе:

AMLODIPIN ALKALOID, 5 mg, таблета (блистер, 3x10 таблета): 06.04.2011.

AMLODIPIN ALKALOID, 10 mg, таблета (блистер, 2x15 таблета): 12.11.2010.

Датум последње обнове дозволе:

AMLODIPIN ALKALOID, 5 mg, таблета (блистер, 3x10 таблета): 09.03.2021.

AMLODIPIN ALKALOID, 10 mg, таблета (блистер, 2x15 таблета): 09.03.2021.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Март, 2021.