

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Amlopin 5 mg tableta

Amlopin 10 mg tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Amlopin 5 mg tablete

Bijela do svijetložuta okrugla tableta s nakošenim rubovima i razdjelnom crtom na jednoj strani i oznakom "5" na drugoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Amlopin 10 mg tableta

Bijela do svijetložuta, okrugla tableta s nakošenim rubovima i razdjelnom crtom na jednoj strani i oznakom "10" na drugoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Hipertenzija
- Hronična stabilna angina pectoris
- Vazospastična (Prinzmetalova) angina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Uobičajena početna doza za liječenje hipertenzije i angine iznosi 5 mg amlodipina jedanput na dan, što se može povisiti do maksimalne doze od 10 mg, ovisno o individualnom odgovoru pacijenta.

Kod hipertenzivnih pacijenata amlodipin se koristi u kombinaciji s tiazidnim diureticima, alfa-blokatorima, beta-blokatorima ili ACE inhibitorima. Kod angine se amlodipin može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antianginalnim lijekovima kod pacijenata s anginom pectoris otpornom na nitrate i/ili odgovarajuće doze beta-blokatora.

Dozu amlodipina nije potrebno prilagođavati tokom istovremene primjene tiazidnih diuretika, beta-blokatora i inhibitora konvertaze angiotenzina.

Posebne populacije

Starije osobe

Amlodipin primijenjen u sličnim dozama kod starijih ili kod mladih pacijenata jednako se dobro podnosi. Stoga se preporučuje uobičajeno doziranje kod starijih pacijenata, ali povišenje doze zahtijeva dodatan oprez (pogledati dijelove 4.4 i 5.2).

Pacijenti s oštećenom funkcijom jetre

Nisu utvrđene preporuke za doziranje kod pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Stoga je potrebno s oprezom odrediti dozu i započeti s nižim dozama (pogledati dijelove 4.4 i 5.2). Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre, terapiju je potrebno započeti s najnižom dozom i polako titrirati.

Pacijenti s oštećenom funkcijom bubrega

Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom bubrežnog oštećenja, stoga se preporučuje uobičajeno doziranje. Amlodipin se iz organizma ne može ukloniti dijalizom.

Pedijatrijska populacija

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

Preporučena početna doza u pedijatrijskoj populaciji u dobi 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 sedmice terapije nisu postignute ciljne vrijednosti krvnog pritiska. Doze više od 5 mg na dan nisu ispitivane u pedijatrijskoj populaciji (pogledati dijelove 5.1 i 5.2).

Djeca mlađa od 6 godina

Nisu dostupni podaci.

Način primjene

Tableta za oralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Amlodipin je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na derivate dihidropiridina, amlodipin ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1
- teška hipotenzija
- šok (uključujući kardiogeni šok)
- opstrukcija izlaznog dijela lijeve komore srca (npr. stenoza aorte visokog stepena)
- hemodinamsko nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

Pacijenti sa zatajenjem srca

U liječenju pacijenata sa zatajenjem srca potreban je oprez. U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju kod pacijenata s teškim zatajenjem srca (NYHA stepen III i IV), prijavljena incidenca plućnog edema bila je viša u grupi pacijenata liječenoj amlodipinom nego u grupi koja je dobivala placebo (pogledati dio 5.1). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, potrebno je primjenjivati s oprezom kod pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca, s obzirom da mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti.

Primjena kod pacijenata s oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenata s oštećenjem jetrene funkcije produžen je poluživot amlodipina te su više AUC vrijednosti, ali preporuke za doziranje nisu utvrđene. Zbog toga je terapiju potrebno započeti primjenom nižih doza uz poseban oprez, i na početku terapije i prilikom povišenja doze. Pacijenate s teškim oštećenjem funkcije jetre potrebno je pažljivo nadzirati i polako im titrirati dozu.

Primjena kod starijih pacijenata

Potreban je oprez prilikom povećanja doze kod starijih pacijenata (pogledati dijelove 4.2 i 5.2).

Primjena kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, amlodipin se može primjenjivati u uobičajenoj dozi. Promjene koncentracije amlodipina u plazmi ne ovise o stepenu oštećenja bubrežne funkcije. Amlodipin se iz organizma ne može odstraniti dijalizom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uticaj 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) može značajno povisiti izloženost amlodipinu, što dovodi do povećanog rizika od hipotenzije. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih promjena može biti izraženiji kod starijih osoba. Stoga može biti potreban klinički nadzor i prilagođavanje doze.

CYP3A4 induktori

Kod istovremene primjene poznatih CYP3A4 induktora razina amlodipina u plazmi može varirati. Stoga je potrebno nadzirati krvni pritisak i razmotriti prilagođavanje doze tokom i nakon istovremene primjene lijekova, naročito snažnih CYP3A4 induktora (npr. rifampicina, gospine trave/*Hypericum perforatum*).

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa, jer se kod nekih pacijenata može povećati bioraspoloživost što dovodi do pojačanih učinaka na snižavanje krvnog pritiska.

Dantrolen (infuzija): kod 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) kod pacijenata koji su podložni malignoj hipertermiji te u liječenju maligne hipertermije.

Uticaj amlodipina na druge lijekove

Efekti amlodipina na smanjenje krvnog pritiska doprinose efektima na smanjenje krvnog pritiska drugih antihipertenzivnih lijekova.

Takrolimus: postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje zajedno s amlodipinom, s tim da farmakokinetički mehanizam ovakve interakcije nije u potpunosti poznat. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, kod istovremene primjene s amlodipinom, potrebno je pratiti razinu takrolimusa u krvi i ako je potrebno prilagoditi dozu takrolimusa.

Inhibitori ciljne molekule rapamicina kod sisara (mTOR)

mTOR inhibitori kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su substrati CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Kod istovremene primjene mTOR inhibitora, amlodipin može povećati izloženost mTOR inhibitorima.

Ciklosporin: nisu provedena ispitivanja interakcije ciklosporina i amlodipina kod zdravih dobrovoljaca ili drugih grupa osim kod pacijenata s transplantacijom bubrega kdo kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije (prosječno 0% - 40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina kod pacijenata 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. Kod pacijenata koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina potrebno je ograničiti na 20 mg dnevno.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene amlodipina kod trudnica nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama, pri visokim dozama je zabilježena reproduktivna toksičnost (pogledati dio 5.3).

Primjena u trudnoći se preporučuje samo ako nema sigurnije alternative i ako sama bolest predstavlja

veći rizik za majku i fetus.

Dojenje

Amlodipin se izlučuje u majčino mlijeko. Udio majčine doze koji primi dojenče procjenjuje se u interkvartilnom rasponu od 3 do 7%, sa najviše 15%. Učinak amlodipina na dojenče nije poznat. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije amlodipinom potrebno je donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dojenče i korist liječenja amlodipinom za majku.

Plodnost

Kod nekih pacijenata koji su uzimali blokatore kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biohemijske promjene u glavi spermatozoida. Klinički podaci nisu dovoljni za utvrđivanje potencijalnog učinka amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima, zabilježeni su štetni učinci po mušku plodnost (pogledati dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Amlodipin može malo ili umjereno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ako pacijent koji uzima amlodipin ima omaglicu, glavobolju, umor ili mučninu, sposobnost reagiranja može biti narušena. Stoga se preporučuje oprez, naročito na početku liječenja.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena dejstva tokom terapije su somnolencija, omaglica, glavobolja, palpitacije, navale vrućine, bol u abdomenu, mučnina, oticanje zglobova, edem i umor.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Sljedeća neželjena dejstva su uočena i prijavljena tokom liječenja amlodipinom s učestalošću pojavljivanja: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), vrlo rijetko ($< 1/10.000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

| Organski sistem | Učestalost | Neželjena dejstva |
|-----------------------------------|--------------|---|
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Vrlo rijetko | Leukocitopenija, trombocitopenija |
| Poremećaji imunološkog sistema | Vrlo rijetko | Alergijske reakcije |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | Vrlo rijetko | Hiperglikemija |
| Psihijatrijski poremećaji | Manje često | Depresija, promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), nesanica |
| | Rijetko | Zbunjenost |
| Poremećaji nervnog sistema | Često | Pospanost, omaglica, glavobolja (posebno na početku liječenja) |
| | Manje često | Tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezija |
| | Vrlo rijetko | Hipertonija, periferna neuropatija |
| Poremećaji oka | Često | Smetnje vida (uključujući diplopiju) |
| Poremećaj uha i labirinta | Manje često | Tinitus |
| Srčani poremećaji | Često | Palpitacije |
| | Manje često | Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju) |
| | Vrlo rijetko | Infarkt miokarda |

| | | |
|---|--------------|--|
| Vaskularni poremećaji | Često | Crvenilo uz osjećaj vrućine |
| | Manje često | Hipotenzija |
| | Vrlo rijetko | Vaskulitis |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Često | Dispneja |
| | Manje često | Kašalj, rinitis |
| Gastrointestinalni poremećaji | Često | Bolovi u trbuhu, mučnina, dispepsija, poremećaj u radu crijeva (uključujući proljev i zatvor) |
| | Manje često | Povraćanje, suha usta |
| | Vrlo rijetko | Pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingive |
| Poremećaji jetre i žuči | Vrlo rijetko | Hepatitis, žutica, povišene razine jetrenog enzima* |
| 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, fotoosjetljivost |
| | Nepoznato | Toksična epidermalna nekroliza |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema, vezivnog tkiva i kostiju | Često | Oticanje zglobova, grčevi u mišićima |
| | Manje često | Artralgija, mialgija, bolovi u leđima |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema | Manje često | Poremećaj mokrenja, noćno mokrenje, povećana učestalost mokrenja |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki | Manje često | Impotencija, ginekomastija |
| Opšti 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 |

*uglavnom povezano s kolestazom

Zabilježeni su izolirani slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Ograničeno je iskustvo s namjernim predoziranjem kod ljudi.

Simptomi

Dostupni podaci za amlodipin ukazuju da potpuno predoziranje može da dovede do prekomjerne periferne vazodilatacije i posljedične refleksne tahikardije. Prijavljena je značajna i vjerovatno produžena sistemska hipotenzija, uključujući šok sa fatalnim ishodom.

Nekardiogeni edem pluća rijetko se prijavljivao kao posljedica predoziranja sa amlodipinom koji može da se manifestuje sa odloženim početkom (24 do 48 sati nakon oralnog unosa) i zahtijeva ventilatornu potporu. Rane mjere reanimacije (uključujući i preopterećenje sa tečnosti) da bi se održala perfuzija i minutni volumen mogu biti precipitirajući faktori.

Liječenje

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

Vazokonstriktor može biti od pomoći u cilju obnove tonusa krvnih sudova i krvnog pritiska, pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski primijenjen kalcijev glukonat može biti koristan u suzbijanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

U nekim bi slučajevima ispiranje želuca moglo biti korisno. Primjena aktivnog uglja do dva sata nakon primjene 10 mg amlodipina značajno je smanjila brzinu apsorpcije amlodipina kod zdravih dobrovoljaca.

Obzirom da se amlodipin u velikoj mjeri veže na proteine plazme, dijaliza vjerovatno ne bi bila od koristi.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: blokatori kalcijevih kanala, selektivni blokatori kalcijevih kanala s pretežno vaskularnim djelovanjem.

ATC: C08CA01

Amlodipin je inhibitor ulaza kalcijevih iona iz grupe dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski ulaz kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišiće krvnih sudova.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina rezultat je direktnog relaksirajućeg efekta na glatke mišiće krvnih sudova.

Precizan mehanizam djelovanja na ublažavanje angine nije potpuno utvrđen, ali se zna da amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje putem sljedeće dvije aktivnosti:

1. amlodipin proširuje periferne arteriole i tako smanjuje ukupni periferni otpor (engl. afterload), nasuprot kojeg srce pumpa krv. Kako srčana frekvencija ostaje stabilna, rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebe za kisikom.
2. mehanizam djelovanja amlodipina također vjerovatno uključuje širenje glavnih koronarnih arterija i arteriola, kako u normalnim tako i u ishemijskim područjima. Ovo proširenje povećava opsrkbu miokarda kisikom u pacijenata sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

Kod pacijenata s hipertenzijom doziranje jedanput na dan osigurava klinički značajno sniženje krvnog pritiska i u ležećem i u uspravnom položaju tokom 24 sata. Zbog polaganog nastupa djelovanja, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

Kod pacijenata s anginom, primjena amlodipina jedanput na dan povećava ukupno vrijeme tjelesne

aktivnosti, vrijeme do nastupa angine i vrijeme do snižavanja ST-segmenta za 1 mm, te smanjuje učestalost napada angine i potrošnju tableta nitroglicerina.

Amlodipin nije povezan s bilo kakvim štetnim metaboličkim efektima ili promjenama plazmatskih lipida, te je prikladan za primjenu kod pacijenata s astmom, dijabetesom i gihtom.

Primjena kod pacijenata s koronarnom bolešću srca (KBS)

Djelotvornost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja kod pacijenata s koronarnom bolešću srca (engl. coronary artery disease/CAD) ispitivana je u neovisnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju kod 1997 pacijenata: usporedba amlodipina u odnosu na enalapril vezano za sprječavanje pojave tromboze (CAMELOT/Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). Od ispitivanih pacijenata, 663 su bila na terapiji amlodipinom 5-10 mg, 673 na terapiji enalaprilom 10-20 mg, a 655 pacijenata 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 Tabeli 1. Rezultati upućuju da je terapija amlodipinom bila povezana s manjim brojem hospitalizacija zbog angine i postupaka revaskularizacije kod pacijenata s KBS-om.

| Tabela 1. Incidenca značajnih kliničkih ishoda tokom CAMELOT studije | | | | | |
|---|--|------------|------------|--------------------------|--------------|
| Ishodi | Stopa kardiovaskularnih događaja, N (%) | | | Amlodipin vs. Placebo | |
| | Amlodipin | Placebo | Enalapril | Omjer rizika (95% CI) | P vrijednost |
| Primarni ishod | | | | | |
| Neželjeni kardiovaskularni događaji | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88) | ,003 |
| Pojedinačne komponente | | | | | |
| 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 nakon zastoja srca | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | Nije dostupno | ,04 |
| Nova pojava periferne vaskularne bolesti | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50-13,4) | ,24 |

Skraćenice: KZS, kongestivno zatajenje srca; CI, interval pouzdanosti; MI, infarkt miokarda; TIA, tranzitorna ishemijska ataka.

Primjena kod pacijenata sa zatajenjem srca

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

U placebo kontroliranom ispitivanju (PRAISE) u kojemu su procjenjivani pacijenti sa zatajenjem srca

NYHA klase III-IV koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, pokazalo se da amlodipin ne dovodi do porasta rizika od mortaliteta, odnosno kombiniranog mortaliteta i morbiditeta od srčanog zatajenja.

U nastavku dugotrajnog placebom kontroliranog ispitivanja amlodipina (PRAISE-2) kod pacijenata sa zatajenjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza za ishemijsku bolest u podlozi, a koji su uzimali stabilne doze ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen uticaj amlodipina na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U toj istoj populaciji amlodipin je bio povezan s više prijava plućnog edema.

Ispitivanje terapije za prevenciju srčanog udara (ALLHAT)

Randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje morbiditeta-mortaliteta pod nazivom „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“ provedeno je kako bi se uporedile novije terapije: amlodipin u dozi od 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril u dozi od 10-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao lijekovima prvog izbora, i terapija s primjenom tiazidskog diuretika, klortalidona u dozi od 12,5-25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno je randomizirano 33.357 pacijenata s hipertenzijom u dobi od 55 godina i više koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Pacijenti su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika koronarne bolesti srca, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5 %), dijabetes tipa II (36,1 %), HDL holesterol <35 mg/dl (11,6 %), elektrokardiogramom ili ehokardiogramom dijagnosticiranu hipertrofiju lijeve komore srca (20,9 %), trenutno pušenje cigareta (21,9 %).

Primarni ishod ispitivanja bila je kombinacija smrtonosne koronarne bolesti srca i nesmrtonosnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije koja se temeljila na amlodipinu i one koja se temeljila na klortalidonu: relativni rizik (RR) 0,98 95 % CI (interval pouzdanosti, 0,90-1,07), $p=0,65$. Među sekundarnim ishodima, incidenca zatajenja srca (komponenta zbirnog kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) bila je značajno viša u grupi liječenoj amlodipinom u poređenju s klortalidonskom grupom (10,2 % prema 7,7 %, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Međutim, nije bilo značajne razlike u smrtnosti od svih uzroka između amlodipinske i klortalidonske grupe. RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

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

U ispitivanju u kojem je učestvovalo 268 djece u dobi od 6 do 17 godina s pretežno sekundarnom hipertenzijom uspoređivale su se doze amlodipina od 2,5 mg i od 5,0 mg s placebom. Pokazalo se da su obje doze snizile sistolički krvni pritisak značajnije od placeba. Razlika između dviju doza nije bila statistički značajna.

Nisu ispitivani dugoročni efekti amlodipina na rast, pubertet i opšti razvoj. Također nije utvrđena dugotrajna djelotvornost liječenja djece amlodipinom u smislu smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija, distribucija, vezanje za protein plazme

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira, te postiže vršne nivoe u krvi između 6-12 sati nakon doze. Procijenjena apsolutna biološka raspoloživost iznosi između 64 i 80%. Volumen distribucije je približno 21 l/kg. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je približno 97,5% cirkulirajućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Uzimanje hrane ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

Biotransformacija/eliminacija

Terminalni plazmatski poluživot eliminacije amlodipina iznosi oko 35-50 sati, uz doziranje jedanput na dan. Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u neaktivne metabolite, dok se 10% nepromijenjene aktivne supstance i 60% metabolita izlučuje putem mokraće.

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre. Pacijenti s insuficijencijom jetre imaju smanjeni klirens amlodipina, što rezultira dužim

poluživotom i porastom AUC od približno 40-60%.

Starije osobe

Vrijeme do postizanja vršne koncentracije amlodipina u plazmi je slično kod starijih i mlađih ispitanika. Kod starijih pacijenata klirens amlodipina se smanjuje, s posljedičnim povećanjem AUC (površina ispod krivulje) i poluživota eliminacije. Povećanja površine ispod krivulje i poluvremena eliminacije kod pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca bila su u skladu s očekivanjima s obzirom na dob ispitivanih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je populacijsko farmakokinetičko ispitivanje kod 74 djece s hipertenzijom u dobi od 1 do 17 godina (34 pacijenta u dobi od 6 do 12 godina i 28 pacijenata u dobi od 13 do 17 godina) koja su dobivala amlodipin u dozama od 1,25 do 20 mg jednom ili dvaput dnevno. Kod djece u dobi 6 do 12 godina i kod adolescenata u dobi 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 toksičnost

Reproduktivna ispitivanja kod štakora i miševa su pokazala odgođen datum okota, produženo trajanje trudova i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama približno 50 puta višim od najviših preporučenih doza za ljude na temelju mg/kg.

Uticaj na plodnost

Nije bilo uticaja na plodnost štakora pri dozama amlodipina (mužjaci 64 dana 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 nivoe folikul-stimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjenje gustoće sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

Kancerogeneza, mutageneza

Nije dokazana kancerogenost na štakorima i miševima koji su dobivali amlodipin u hrani tokom dvije godine, u koncentracijama izračunatim za razinu dnevne doze od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan. Najviša doza (za miševe, 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 miševe, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala učinke povezane s lijekom na razini gena ili kromosoma.

* na temelju tjelesne težine pacijenta od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Natrij skrobni glikonat (tip A)
Kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
Celuloza, mikrokristalna
Magnezijum stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

24 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C, zaštićeno od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Blister pakovanje Alu/Alu.

Veličina pakovanja: 30 (3x10) tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Rp - Lijek se izdaje na ljekarski recept

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o.Fra Anđela Zvizdovića 1, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

IME I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)

Lek farmacevtska družba d.d.

Trimlini 2D, 9220 Lendava, Slovenija

Lek S.A. Podlipie 16

PL-95 010, Strykow, Poljska

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Amlopin 5mg tableta, 30 tableta u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-9619/23 od 27.09.2024. godine

Amlopin 10mg tableta, 30 tableta u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-9620/23 od 27.09.2024. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

27.09.2024.godine