

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Amlodipin PharmaS 5 mg tablete  
Amlodipin PharmaS 10 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Amlodipin PharmaS 5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

#### Amlodipin PharmaS 10 mg tablete

Jedna tableta sadrži 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*

Uobičajena početna doza za hipertenziju i za anginu je 5 mg amlodipina jedanput na dan, što se može povisiti do maksimalne doze od 10 mg, ovisno o terapijskom odgovoru pojedinog bolesnika.

U bolesnika s hipertenzijom, amlodipin se koristi u kombinaciji s tiazidnim diureticima,  $\alpha$ -blokatorima,  $\beta$ -blokatorima ili inhibitorima angiotenzinskog pretvorbenog enzima (ACE inhibitorima). Kod angine, amlodipin se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antianginicima u bolesnika s anginom otpornom na nitrate i/ili odgovarajuće doze  $\beta$ -blokatora.

Nije potrebno prilagođavanje doze amlodipina pri istodobnoj primjeni tiazidnih diuretika,  $\beta$ -blokatora i ACE inhibitora.

#### *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*

Iste doze amlodipina podjednako dobro podnose 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 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 jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre, terapiju treba započeti s najnižom dozom i polagano titrirati.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Promjene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja bubrega. Stoga se preporučuje uobičajeno doziranje. 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 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) prijavljena incidencija plućnog edema bila je viša u skupini bolesnika liječenoj amlodipinom nego u skupini koja je dobivala placebo, ali to nije ukazivalo na pogoršanje zatajenja srca (vidjeti dio 5.1.). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s

kongestivnim zatajenjem srca, s obzirom na to da mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre produljen je poluživot eliminacije amlodipina 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.

#### *Starije osobe*

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

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

#### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **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 povisiti 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.

*CYP3A4 induktori:* Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa, jer se u nekih bolesnika može povećati bioraspoloživost dovodeći do pojačanog djelovanja 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, kod istovremene primjene s amlodipinom, potrebno je pratiti razinu takrolimusa u krvi i ako je potrebno prilagoditi dozu takrolimusa.

*Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (engl. mammalian/mechanistic target of rapamycin, mTOR)*

Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istodobnu primjenu inhibitora mTOR-a, amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

#### *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.

U ispitivanjima na životinjama, pri visokim dozama je zabilježena reproduktivna 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

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je 3 – 7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dojenče i korist terapije amlodipinom za majku.

#### 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, zabilježene su nuspojave povezane s muškom plodnošću (vidjeti dio 5.3).

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Amlodipin malo utječe ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima 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 pospanost, omaglica, glavobolja, palpitacije, navale crvenila i 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  $\leq 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $\leq 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

<b>Organski sustav</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	vrlo rijetko	leukocitopenija, trombocitopenija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	vrlo rijetko	alergijske reakcije
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	vrlo rijetko	hiperglikemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	manje često	nesanica, promjene raspoloženja (uključujući tjeskobu), depresija
	rijetko	smetenost
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	često	omaglica, glavobolja (osobito na početku terapije)
	manje često	tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezija
	vrlo rijetko	hipertonija, periferna neuropatija
	nepoznato	ekstrapiramidalni poremećaj
<b>Poremećaji oka</b>	često	poremećaj vida (uključujući diplopiju)
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	manje često	tinitus
<b>Srčani poremećaji</b>	često	palpitacije
	manje često	aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)
	vrlo rijetko	infarkt miokarda
<b>Krvožilni poremećaji</b>	često	navale crvenila i vrućine
	manje često	hipotenzija
	vrlo rijetko	vaskulitis
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	često	dispneja
	manje često	kašalj, rinitis
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	često	bol u abdomenu, mučnina, dispepsija, poremećaj u radu crijeva (uključujući proljev i konstipaciju)
	manje često	povraćanje, suha usta
	vrlo rijetko	pankreatitis, gastritis, hiperplazija desni
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	vrlo rijetko	hepatitis, žutica, povišenje razine jetrenih enzima*
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	manje često	alopecija, purpura, promjena boje kože, hiperhidroza, pruritus, osip, egzantem, urtikarija
	vrlo rijetko	angioedem, eritema multiforme, ekfolijativni dermatitis,

		Stevens-Johnsonov sindrom, fotoosjetljivost
	nepoznato	toksična epidermalna nekroliza
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	često	oticanje zglobova, grčevi u mišićima
	manje često	artralgija, mialgija, bol u leđima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	manje često	poremećaj mokrenja, nokturija, učestalo mokrenje
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	manje često	impotencija, ginekomastija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	vrlo često	edem
	često	umor, astenija
	manje često	bol u prsima, bol, slabost
<b>Pretrage</b>	manje često	povećana tjelesna težina, smanjena tjelesna težina

\* najčešće povezan s kolestazom

#### 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: [navedenog u Dodatku V.](#)

#### **4.9. Predoziranje**

Ograničeno je iskustvo s namjernim predoziranje u ljudi.

##### Simptomi

Dostupni podaci ukazuju na to da bi značajno predoziranje moglo izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju i moguću refleksnu tahikardiju. Zabilježeni su i slučajevi značajne i vjerojatno produljene sustavne hipotenzije sve do šoka sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

##### Terapija

Klinički značajna hipotenzija uzrokovana predoziranje amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često motrenje srčane i respiratorne funkcije, povišen položaj ekstremiteta i pozorno 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.

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni blokatori kalcijevih kanala, ATK oznaka: C08CA01

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.

#### Mehanizam djelovanja

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom učinku opuštanja glatkih mišića krvnih žila. Točan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen. Međutim, amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina:

- 1) Amlodipin širi periferne arteriole i time smanjuje ukupni periferni otpor (engl. *afterload*) protiv kojeg srce pumpa krv. Kako 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. Širenjem se povećava oslobađanje kisika u miokardu u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

U bolesnika s hipertenzijom jedna doza na dan osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju tijekom 24-satnog razdoblja. Zbog polaganog nastupa djelovanja, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

U bolesnika s anginom pectoris jedna doza amlodipina na dan produljuje ukupno vrijeme tjelesne aktivnosti, vrijeme do nastupa angine i vrijeme do snižavanja ST-intervalu za 1 mm te smanjuje učestalost napada angine i potrošnju tableta nitroglicerina.

Amlodipin nije povezan ni sa kakvim nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme te je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

#### *Primjena u koronarnoj bolesti srca (KBS)*

Djelotvornost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja u bolesnika s koronarnom bolešću srca ispitivana je u neovisnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom 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.

Ishodi	Stopa kardiovaskularnih događaja, N (%)			Amlodipin vs. Placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Omjer rizika (95% CI)	P-vrijednost
<b><u>Primarni ishod</u></b>					
Kardiovaskularne nuspojave	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b><u>Pojedinačno</u></b>					



Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacija zbog angine	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nesmrtonosni MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Moždani udar ili TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskularna smrt	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizacija zbog KZS	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Reanimacija zbog zastoja srca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Novi nastup periferne vaskularne bolesti	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

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 angiotenzinskog pretvorbenog enzima (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: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključanja u ispitivanje) ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5%), dijabetes tipa II (36,1%), HDL kolesterol <35 mg/dL (11,6%), elektrokardiogramom ili ehokardiogramom dijagnosticiranu hipertrofiju lijevog ventrikula (20,9%), pušenje cigareta (21,9%).

Primarni cilj ispitivanja je bila kombinacija smrtonosne koronarne bolesti srca i nesmrtonosnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom cilju između terapije koja se temeljila na amlodipinu i one koja se temeljila na klortalidonu: relativni rizik (RR) 0,98; 95% CI (granice pouzdanosti, 0,90-1,07); p=0,65. Među sekundarnim ciljevima, incidencija zatajenja srca (komponenta



zbirnog kombiniranog kardiovaskularnog cilja ispitivanja) bila je značajno viša u skupini liječenoj amlodipinom u usporedbi s klortalidonskom skupinom (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 skupine (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 sudjelovalo 268 djece u dobi od 6 do 17 godina s pretežno sekundarnom hipertenzijom, uspoređivala se doza amlodipina od 2,5 s dozom od 5,0 mg s placebom. Pokazalo se da su obje doze snizile sistolički krvni tlak značajnije od placeba. Razlika između dviju doza nije bila statistički značajna.

Nisu ispitivani dugoročni učinci amlodipina na rast, pubertet i opći razvoj. Također nije utvrđena dugoročna učinkovitost liječenja djece amlodipinom na smanjivanje kardiovaskularnog pobola i smrtnosti u odrasloj dobi.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija, distribucija, vezanje na proteine plazme

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira, uz vršne razine u krvi 6-12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost je između 64 i 80%, a volumen raspodjele otprilike 21 L/kg. Ispitivanja *in vitro* su pokazala da je oko 97,5% cirkulirajućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Bioraspoloživost amlodipina nije pod utjecajem hrane.

### Biotransformacija/eliminacija

Terminalni poluživot eliminacije iz plazme iznosi oko 35-50 sati i sukladan je s doziranjem jednom na dan. Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u neaktivne metabolite, dok se 10% nepromijenjene djelatne tvari i 60% metabolita izlučuje putem mokraće.

### 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 duljim poluživotom i porastom AUC od približno 40-60%.

### Starije osobe

Vrijeme potrebno da se postignu vršne koncentracije amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih osoba. U starijih se osoba klirens amlodipina smanjuje, a u svezi s time povećava se AUC (površina ispod krivulje) i poluživot eliminacije. Povećanja površine ispod krivulje i poluživota eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bila su u skladu s očekivanjima s obzirom na dob ispitivanih 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 stare 6 do 12 godina i u adolescenata starih 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. Uočene su značajne varijacije 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 u štakora i miševa pokazala su produljen 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/m<sup>2</sup>). 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, kao i smanjenje u gustoći sperme i broja zrelih spermataida i Sertolijevih stanica.

### *Kancerogenost, mutagenost*

Nije dokazana kancerogenost na štakorima i miševima koji su dobivali amlodipin u hrani tijekom dvije godine u dozama 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/m<sup>2</sup>) 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 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**

Datum prvog odobrenja: 05. siječanj 2012.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. ožujak 2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

15. studeni 2022,