

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Amlopin 5 mg tablete
Amlopin 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Amlopin 5 mg tablete
Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Amlopin 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

Amlopin 5 mg tablete
Bijele do gotovo bijele, duguljaste tablete s ukošenim rubovima, s urezom na jednoj i oznakom «5» na drugoj strani, dimenzija 8,6 mm x 5,8 mm.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Amlopin 10 mg
Bijele do gotovo bijele, duguljaste tablete s ukošenim rubovima s urezom na jednoj i oznakom «10» na drugoj strani, dimenzija 10,8 x 7,5 mm.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

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 liječenje hipertenzije i angine pectoris iznosi 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, alfa-blokatorima, beta-blokatorima ili ACE inhibitorima. Kod angine pectoris amlodipin se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antianginicima u bolesnika s anginom refraktornom na nitrate i/ili odgovarajuće doze beta-blokatora.

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

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti s hipertenzijom u dobi od 6 godina do 17 godina
Preporučena početna antihipertenzivna oralna doza u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina je 2,5 mg jedanput na dan, koja se može titriranjem povisiti na 5 mg jedanput na dan ako nakon 4 tjedna terapije nisu postignute ciljne vrijednosti krvnoga tlaka. Doze više od 5 mg na dan nisu ispitivane u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Djeca mlađa od 6 godina
Nema podataka.

Starije osobe

Iste doze amlodipina podjednako dobro podnose starije i mlađe osobe. Stoga se preporučuju uobičajeni režimi doziranja u starijih bolesnika, a povišenje doze zahtijeva dodatnu pažnju (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nisu utvrđene preporuke za doziranje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se treba pažljivo odrediti doza 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, terapija se treba započeti s najnižom dozom i polagano titrirati.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Promjene koncentracija amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stupnjem oštećenja bubrega, zbog toga se preporučuje uobičajeno doziranje. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom.

Način primjene

Tablete za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Amlodipin je kontraindiciran u bolesnika:

- s preosjetljivošću na amlodipin, derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- s teškom hipotenzijom
- u šoku (uključujući kardiogeni šok)
- s opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- s hemodinamički nestabilnim zatajenjem srca nakon akutnog infarkta miokarda.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

Bolesnici sa zatajenjem srca

Bolesnike sa zatajenjem srca mora se liječiti s oprezom. U dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj III i IV), 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 zatajivanja srca (vidjeti dio 5.1). Blokatore kalcijevih

kanala, uključujući amlodipin, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, s obzirom da mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije produženo je poluvrijeme amlodipina i više su AUC vrijednosti, ali preporuke za doziranje nisu utvrđene. Zbog toga se terapija mora započeti primjenom nižih doza, te je potreban oprez i na početku terapije i prilikom svakog povišenja doze. Bolesnike s teškim oštećenjem jetre treba pažljivo nadzirati i polagano im titrirati dozu.

Primjena u starijih bolesnika

Oprez je potreban kod povećanja doze u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Primjena u bolesnika s oštećenjem bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, amlodipin se može primjenjivati u uobičajenim dozama. Promjene koncentracija amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stupnjem oštećenja bubrežne funkcije. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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

Utjecaj drugih lijekova na amlodipin

CYP3A4 inhibitori

Istodobna 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 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 što dovodi 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 istodobne primjene blokatora kalcijevih kanala (kao što je amlodipin) u bolesnika koji su podložni malignoj hipertermiji te u liječenju maligne hipertermije.

Utjecaj 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 zajedno 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: istodobna 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.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene amlodipina u trudnica nije utvrđena.

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

Primjena u trudnoći se preporučuje samo ako nema sigurnijeg zamjenskog liječenja i ako bolest sama po sebi 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 od 3 – 7 %, uz maksimum od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije amlodipinom 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 učinka 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 može malo ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnik koji uzima amlodipin ima omaglicu, glavobolju, umor ili mučninu, sposobnost reagiranja može biti narušena. Stoga se preporučuje oprez, osobito na početku liječenja.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave su opažene i prijavljene tijekom terapije amlodipinom, uz učestalost: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su poredane u padajućem redoslijedu prema ozbiljnosti.

<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i> Vrlo rijetko: leukocitopenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i> Vrlo rijetko: alergijske reakcije
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i> Vrlo rijetko: hiperglikemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i> Manje često: nesanic, promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), depresija Rijetko: konfuzija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i> Često: omaglica, glavobolja (naročito na početku liječenja) Manje često: tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezija Vrlo rijetko: hipertenzija, periferna neuropatija Nepoznato: ekstrapiramidalni poremećaj
<i>Poremećaji oka</i> Često: poremećaj vida (uključujući diplopiju)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i> Manje često: tinitus
<i>Srčani poremećaji</i> Često: palpitacije Manje često: aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju) Vrlo rijetko: infarkt miokarda
<i>Krvožilni poremećaji</i> Često: crvenilo uz osjećaj vrućine Manje često: hipotenzija Vrlo rijetko: vaskulitis
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i> Često: dispneja Manje često: kašalj, rinitis
<i>Poremećaji probavnog sustava</i> 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
<i>Poremećaji jetre i žuči</i> Vrlo rijetko: hepatitis, žutica, povišenje jetrenih enzima (uglavnom uz kolestazu)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> Manje često: alopecija, purpura, promjena boje kože, hiperhidroza, svrbež, osip, egzantem, urtikarija Vrlo rijetko: angioedem, eritema multiforme, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotosenzibilnost Nepoznato: toksična epidermalna nekroliza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i> Često: oticanje zglobova, grčevi u mišićima Manje često: artralgiya, mialgija, bolovi u leđima

<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i> Manje često: poremećaji mokrenja, nokturija, povećana učestalost mokrenja
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i> Manje često: impotencija, ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i> Vrlo često: edem Često: umor, astenija Manje često: bolovi u prsištu, 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Ograničeno je iskustvo s namjernim predoziranjem u ljudi.

Simptomi

Raspoloživi podaci ukazuju da značajno predoziranje može izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju i moguću refleksnu tahikardiju. Prijavljeni su slučajevi teške 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.

Liječenje

Klinički značajna hipotenzija uzrokovana predoziranjem amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući učestalo praćenje 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 kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski primijenjen kalcijev glukonat može pomoći u suzbijanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

U nekim slučajevima ispiranje želuca može biti korisno. Primjena aktivnog ugljena do dva sata nakon primjene 10 mg amlodipina je značajno smanjila apsorpciju amlodipina u zdravih dobrovoljaca.

Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže na bjelančevine plazme, dijaliza vjerojatno nije korisna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

ATK oznaka: C08CA01

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona, iz skupine dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona), i inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona 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 ukupan periferni otpor (engl. afterload) protiv 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 vjerojatno uključuje širenje glavnih koronarnih arterija i arteriola, kako u normalnim tako i u ishemijskim područjima. Širenjem se povećava dopremanje kisika 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 pektoris, jedna doza amlodipina na dan produljuje ukupno vrijeme tjelesne aktivnosti, vrijeme do nastupa angine i vrijeme do snižavanja ST-segmenta za 1 mm, te smanjuje učestalost napada angine pektoris i potrebu za tabletama gliceriltrinitrata.

Amlodipin nije povezan ni sa kakvim nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama 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 (engl. coronary artery disease/CAD) ispitivana je u neovisnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u 1997 bolesnika: Usporedba amlodipina i enalapрила kod sprječavanja pojave tromboze (CAMELOT/Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). 663 bolesnika su liječena amlodipinom 5-10 mg, 673 enalaprilom 10-20 mg, a 655 bolesnika je primalo 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 pektoris 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
Primarni ishod					
Kardiovaskularne nuspojave	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
Pojedinačno					
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

Nefatalni 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 aresta 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 zatajanje srca; CI, interval pouzdanosti; MI, infarkt miokarda; TIA, prolazni ishemijski 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 te kliničke simptomatologije.

U placebom kontroliranom ispitivanju (PRAISE) u kojemu su procjenjivani bolesnici 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 smrtnosti, ili kombinirane smrtnosti i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

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 za podležeću ishemijsku bolest, a koji su uzimali stabilne doze ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U toj istoj populaciji amlodipin je bio povezan s većom učestalošću plućnog edema.

Ispitivanje terapije za prevenciju srčanog udara (ALLHAT)

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

Ukupno je randomizirano 33 357 bolesnika s hipertenzijom u dobi od 55 godina i više koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici 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 srca (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 (interval 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, 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 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 djelotvornost liječenja djece amlodipinom u smislu smanjenja kardiovaskularnog pobola i smrtnosti u odrasloj dobi.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija, distribucija, vezanje za proteine plazme

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

Uzimanje hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Biotransformacija/eliminacija

Poluvrijeme izlučivanja iz plazme iznosi oko 35-50 sati i sukladno 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.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

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

Starije osobe

Vrijeme do postizanja vršne koncentracije amlodipina u plazmi je slično u starijih i mladih osoba. U starijih bolesnika klirens amlodipina se smanjuje, s posljedičnim povećanjem AUC (površina ispod krivulje) i poluvremena izlučivanja. Povećanja AUC i poluvremena 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 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 su pokazala produljen termin poroda, produljeno trajanje poroda 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 učinka 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 usporedivima s onima u ljudi na temelju mg/kg, pokazali su smanjene razine folikul-stimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjenje gustoće sperme i broja zrelih spermatida i Sertolijevih stanica.

Kancerogeneza, mutageneza

Nije dokazana kancerogenost na štakorima i miševima koji su dobivali amlodipin u hrani tijekom dvije godine, u koncentracijama od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan. Najviša doza (koja je za miševe, slično kao i za štakore, bila dva puta* najviša preporučena klinička doza od 10 mg na temelju mg/m²) je bila približna 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 mase bolesnika od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev škroboglikolat, vrste A
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30, 60 ili 90 tableta u Al/PVC ili Al/OPA/Al/PVC blisteru

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amlopin 5 mg tablete: HR-H-011308058
Amlopin 10 mg tablete: HR-H-271373870

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

13.02.2012./08.03.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. srpnja 2022.