

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

AMONEX 5 mg tablete  
AMONEX 10 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

AMONEX 5 mg tablete: 1 tableta sadrži 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.  
AMONEX 10 mg tablete: 1 tableta sadrži 10 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

AMONEX 5 mg tablete: bijele, okrugle tablete, promjera oko 7 mm, s razdjelnim urezom na jednoj strani i otisnutom oznakom „5“ na drugoj strani. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

AMONEX 10 mg tablete: bijele, okrugle tablete, promjera oko 7 mm, s razdjelnim urezom na jednoj strani i otisnutom oznakom „10“ na drugoj strani. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- hipertenzija
- kronična stabilna angina pectoris
- vazospastična (Prinzmetalova) angina.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

###### *Odrasli*

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

U bolesnika s hipertenzijom, amlodipin se koristi u kombinaciji s tiazidskim diureticima,  $\alpha$ -blokatorima,  $\beta$ -blokatorima ili ACE inhibitorima. Amlodipin se može primjenjivati u bolesnika s anginom pectoris kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antianginicima u bolesnika s anginom otpornom na nitrate i/ili odgovarajuće doze  $\beta$ -blokatora.

Dozu amlodipina nije potrebno prilagođavati tijekom istodobne primjene tiazidskih diuretika, beta blokatora i inhibitora konvertaze angiotenzina.

### *Posebne populacije*

#### *Starije osobe*

Iste doze amlodipina podjednako dobro podnose starije i mlađe osobe. Stoga se preporučuje uobičajeno doziranje u starijih bolesnika, a povišenje doze zahtjeva dodatnu pažnju (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom 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.

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Promjene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega. Stoga se preporučuje uobičajeno doziranje. Amlodipin se ne odstranjuje 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 tjedna terapije nisu postignute ciljne vrijednosti krvnoga tlaka. Doze više od 5 mg na dan nisu ispitivane u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dijelove 5.1. i 5.2.).

Doza od 2,5 mg amlodipina ne može se postići s ovim lijekom.

#### *Djeca u dobi ispod 6 godina*

Nema podataka.

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

### **4.3. Kontraindikacije**

Amlodipin je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

- kod preosjetljivosti na derivate dihidropiridina, amlodipin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- kod teške hipotenzije
- kod šoka (uključujući kardiogeni šok)
- kod opstrukcije izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- hemodinamički nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Nije utvrđena djelotvornost i sigurnost primjene amlodipina u hipertenzivnoj krizi.

#### Zatajivanje srca

U liječenju bolesnika sa zatajivanjem srca neophodan je oprez. U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s teškim zatajivanjem 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 zatajivanjem srca, s obzirom da mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti.

### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije produžen je poluživot 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 bolesnika (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

### Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega mogu se primjenjivati uobičajene doze amlodipina. 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**

### 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 dilitiazem) 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 povezan 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 krvnoga tlaka doprinose učincima na smanjenje krvnoga 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*

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

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

#### 4.8. Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom terapije su pospanost, omaglica, glavobolja, palpitacije, navale crvenila i vrućine, bol u abdomenu, mučnina, oticanje zglobova, edem i umor.

##### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene tijekom terapije amlodipinom kategorizirane su prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<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	depresija, promjene raspoloženja (uključujući tjeskobu), insomnija
	rijetko	smetenost
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	često	omaglica, glavobolja (osobito na početku terapije)
	manje često	tremor, dizgeuzija, 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	napadaji crvenila i vrućine
	manje često	hipotenzija
	vrlo rijetko	vaskulitis
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	često	dispeja
	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 jetrenog enzima*
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	manje često	alopecija, purpura, promjena boje kože, hiperhidroza, pruritus, osip, egzantem, urtikarija
	vrlo rijetko	angioedem, <i>eritema multiforme</i> , 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, mijalgija, 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	povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine

\* 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 da bi se u slučaju vrlo značajnog prekoračenja doze amlodipina, predoziranje moglo očitovati opsežnom perifernom vazodilatacijom i mogućom refleksnom tahikardijom. 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 predoziranjem amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često motrenje srčane i respiracijske funkcije, povišen položaj ekstremiteta i pažljivo praćenje volumena tekućine u cirkulaciji te volumena izlučene mokraće.

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

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

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: blokatori kalcijevih kanala, derivati dihidropiridina, 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 mišićne krvnih žila.

### Mehanizam djelovanja

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom učinku opuštanja glatkih mišića krvnih žila. Točan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu pectoris 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 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 polagana 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, placebo kontroliranom ispitivanju na 1997 bolesnika: usporedba amlodipina u odnosu na enalapril obzirom na sprečavanje pojave tromboze (CAMELOT). 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 pektoris i postupaka revaskularizacije u bolesnika s KBS-om.

Ishodi	Incidenција značajnih kliničkih ishoda za CAMELOT			Amlopidin vs. Placebo Omjer rizika (95% CI)	P-vrijednost
	Stopa kardiovaskularnih događaja				
	Amlopidin	Placebo	Enalapril		
<b>Primarni ishod</b>					
Kardiovaskularne nuspojave	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Pojedinačno</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 ishemički napadaj

#### Primjena u bolesnika sa zatajivanjem srca

Hemodinamička ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja temeljena na tjelesnoj aktivnosti u bolesnika sa zatajivanjem 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 placebo kontroliranom ispitivanju (PRAISE) u kojemu su procjenjivani bolesnici sa zatajivanjem srca NYHA klase III-IV koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, pokazalo se da amlodipin ne dovodi do porasta rizika od smrtnosti, odnosno kombinirane smrtnosti i pobola u bolesnika sa zatajivanjem srca.

U nastavku dugotrajnog placebo kontroliranog ispitivanja (PRAISE-2) u bolesnika sa zatajivanjem 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 utjecaj amlodipina na



ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U istih bolesnika zabilježena je veća učestalost plućnog edema povezana s primjenom amlodipina.

#### Ispitivanje terapije za prevenciju srčanog udara (ALLHAT)

Randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje smrtnosti i pobola pod nazivom 'Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)' 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 terapije 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 čimbenik 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 (granice pouzdanosti, 0,90-1,07),  $p=0,65$ . Među sekundarnim ciljevima, incidencija zatajivanja 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 amlodiponske 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 sa 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 za proteine plazme: Nakon oralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira, uz vršne razine u krvi 6 do 12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna biološka raspoloživost iznosi između 64% i 80%, a volumen raspodjele otprilike 21 L/kg. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je oko 97,5% cirkulirajućeg amlodipina vezano za proteine plazme. Bioraspoloživost amlodipina nije pod utjecajem hrane.

Biotransformacija/eliminacija: Terminalni poluživot izlučivanja 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 smanjeni klirens amlodipina, što rezultira dužim poluvremenom 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 bolesnika klirens amlodipina smanjuje, a u svezi s time povećava se AUC (površina ispod krivulje) i poluvrijeme izlučivanja. Povećanja površine ispod krivulje i poluživota eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem 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 odnosno 27,4 L/h za dječake te 16,4 odnosno 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 ženka 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 FSH i testosterona, kao i smanjenje u gustoći sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

### Kancerogeneza, mutageneza

Nije dokazana kancerogenost na štakorima i miševima koji su dobivali amlodipin u hrani tijekom dvije godine, u koncentracijama 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**

Celuloza, mikrokristalična  
Kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni  
Natrijev škroboglikolat, vrsta A  
Magnezijev stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

30 tableta (1x30) u PVC/Al blisteru;

60 tableta (2x30) u PVC/Al blisteru;

90 tableta (3x30) u PVC/Al blisteru.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.

Ulica Danica 5

48 000 Koprivnica

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

AMONEX 5 mg tablete: HR-H-318357171

AMONEX 10 mg tablete: HR-H-502519569

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23. listopada 2002. (pakiranje 30 tableta); 11. svibnja 2006. (pakiranje 60 i 90 tableta)

Datum obnove odobrenja: 31. svibnja 2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

24. listopada 2022.