

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

CAPREZ 5 mg tablete  
CAPREZ 10 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Caprez 5 mg tablete: Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 37,290 mg laktoze hidrata.

Caprez 10 mg tablete: Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 90 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

#### Caprez 5 mg tablete

Bijele okrugle, bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani, približnog promjera 7 mm.  
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

#### Caprez 10 mg tablete

Bijele okrugle, bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani, približnog promjera 10 mm.  
Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Hipertenzija.
- Kronična stabilna angina pektoris.
- Vazospastična (Prinzmetalova) angina.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli*

Za liječenje hipertenzije i angine uobičajena početna doza je 5 mg amlodipina jednom dnevno, što se može povisiti do maksimalne doze od 10 mg ovisno o terapijskom odgovoru pojedinog bolesnika.

U liječenju hipertenzije Caprez se može primjenjivati u kombinaciji s tiazidskim diureticima, alfa blokatorima, beta blokatorima, ili ACE inhibitorima. U liječenju angine pektoris Caprez se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje angine pektoris u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje nitratima i/ili odgovarajućim dozama beta blokatora. Nije potrebna prilagodba doze pri istodobnoj primjeni amlodipina s tiazidskim diureticima, beta-blokatorima i ACE-inhibitorima.

## Posebne populacije

### *Starije osobe*

Amlodipin se dobro podnosi primijenjen u jednakim dozama u starijih i mlađih bolesnika. Stoga se preporučuje uobičajeno doziranje u starijih bolesnika. Međutim, potreban je oprez pri povećavanju doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nisu utvrđene preporučene doze, stoga je potreban oprez pri odabiru doze i liječenje je potrebno započeti najnižom dozom (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2). Nije ispitivana farmakokinetika amlodipina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Liječenje amlodipinom u takvih bolesnika potrebno je započeti najnižom dozom, i zatim postupno titrirati dozu.

### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Promjene u plazmatskim koncentracijama amlodipina ne koreliraju sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega te se zbog toga preporučuje uobičajeno doziranje. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

### Pedijatrijska populacija

#### *Djeca i adolescenti s hipertenzijom u dobi od 6 – 17 godina*

Preporučena početna doza amlodipina u liječenju hipertenzije u djece i adolescenata u dobi od 6 - 17 godina iznosi 2,5 mg jednom dnevno. Ako nisu postignute ciljne vrijednosti tlaka unutar 4 tjedna liječenja, doza se može titrirati do 5 mg jednom dnevno. Doze veće od 5 mg dnevno nisu ispitivane u toj dobnoj skupini (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

#### *Djeca mlađa od 6 godina*

Nema podataka o primjeni amlodipina u djece mlađe od 6 godina i njegovi učinci u toj dobnoj skupini nisu poznati.

### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

## **4.3. Kontraindikacije**

Amlodipin je kontraindiciran u bolesnika s/sa:

- preosjetljivošću na dihidropiridinske derivate, amlodipin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- teškom hipotenzijom;
- šokom (uključujući i kardiogeni šok);
- opstrukcijom izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. stenoza aorte visokog stupnja);
- hemodinamički nestabilnim zatajenjem srca nakon akutnog infarkta miokarda.

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

Nije utvrđena djelotvornost i sigurnost primjene amlodipina u hipertenzivnoj krizi.

### *Bolesnici sa zatajenjem srca*

Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala u bolesnika sa zatajenjem srca. U dugotrajnom placebom kontroliranom ispitivanju, koje je uključivalo bolesnike s teškim zatajenjem srca (III. i IV. stupnja prema NYHA klasifikaciji) učestalost plućnog edema bila je veća u skupini koja je bila liječena amlodipinom u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo ali to nije ukazivalo na pogoršanje zatajenja srca (vidjeti dio 5.1). Blokatori kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, moraju se primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem, zbog povećanog rizika od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

### *Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre*

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije produžen je poluvijek amlodipina te su više vrijednosti

AUC-a, ali preporuke za doziranje nisu utvrđene. Stoga je potrebno liječenje amlodipinom započeti najnižom dozom uz poseban oprez, i na početku terapije i prilikom povišenja doze. Bolesnike s teškim oštećenjem jetre treba pažljivo nadzirati i polagano im titrirati dozu.

#### *Primjena u starijih osoba*

Potreban je oprez pri povećavanju doze u starijih bolesnika.(vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### *Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega*

Amlodipin se u takvih bolesnika može primjenjivati u uobičajenim dozama. Promjene plazmatske koncentracije amlodipina nisu u korelaciji sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

#### Caprez sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### **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 proteaza, azolni antimikotici, makrolidi (eritromicin ili klaritromicin), verapamil ili diltiazem) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu što dovodi do povećanog rizika od hipotenzije. Klinički značaj tih farmakokinetičkih promjena može biti izraženiji u starijih osoba. Stoga može biti potrebno kliničko praćenje takvih bolesnika i prilagodba 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*).

##### Grejp i sok od grejpa

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa s obzirom na to da bioraspoloživost amlodipina može biti povećana u nekih bolesnika što rezultira pojačanim antihipertenzivnim učinkom.

##### Dantrolen (infuzija)

U životinja uočeni su smrtonosna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon istodobne primjene verapamila i dantrolena koji je bio primijenjen putem intravenske infuzije. Zbog rizika od hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu dantrolena i blokatora kalcijevih kanala (poput amlodipina) u bolesnika koji su podložni malignoj hipertermiji i tijekom liječenja maligne hipertermije.

#### **Utjecaj amlodipina na druge lijekove**

##### Drugi antihipertenzivni lijekovi

Učinci amlodipina na snižavanje krvnog tlaka zbrajaju se s učincima na krvni tlak ostalih antihipertenzivnih lijekova.

##### Takrolimus

Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, istodobna primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je potrebno.

### 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 amlodipina od 10 mg i simvastatina u dozi od 80 mg rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu za 77 % u usporedbi s primjenom simvastatina u monoterapiji. U bolesnika na amlodipinu doza simvastatina ograničava se na 20 mg dnevno.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije pokazao utjecaj na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina i varfarina.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Sigurnost primjene amlodipina u trudnoći nije utvrđena.

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

Primjena amlodipina u trudnoći preporučuje se samo ako ne postoji sigurniji način liječenja i kada sama bolest predstavlja veliki rizik za majku i plod.

### 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 tome hoće li se nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti liječenje amlodipinom potrebno je donijeti nakon procjene koristi dojenja za dijete i koristi liječenja amlodipinom za majku.

### Plodnost

U nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala uočene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci nisu dovoljni za utvrđivanje potencijalnog djelovanja amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima zabilježeni su štetni učinci na plodnost u mužjaka (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 ili rada sa strojevima. U bolesnika koji uzimaju amlodipin i imaju omaglicu, glavobolju, umor ili mučninu može biti smanjena sposobnost reagiranja. Preporučuje se oprez, osobito na početku liječenja.

## **4.8. Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom liječenja amlodipinom su somnolencija, omaglica, glavobolja, palpitacije, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, bolovi u abdomenu, mučnina, oticanje zglobova, edemi i umor.

### Tablični prikaz nuspojava

U tablici niže navedene su nuspojave prijavljene tijekom liječenja amlodipinom, razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti koja je definirana kao: 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 ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija, leukocitopenija	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Alergijske reakcije	Vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperglikemija	Vrlo rijetko
Psihijatrijski poremećaji	Depresija, promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), nesаница	Manje često
	Konfuzija	Rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija, omaglica, glavobolja (osobito na početku liječenja)	Često
	Tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezija	Manje često
	Hipertonija, periferna neuropatija	Vrlo rijetko
Poremećaji oka	Poremećaji vida (uključujući diplopiju)	Često
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Manje često
Srčani poremećaji	Palpitacije	Često
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atriya)	Manje često
	Infarkt miokarda	Vrlo rijetko
Krvožilni poremećaji	Crvenilo lica praćeno osjećajem vrućine	Često
	Hipotenzija	Manje često
	Vaskulitis	Vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dispneja,	Često
	Kašalj, rinitis	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Bolovi u abdomenu, mučnina, dispepsija, poremećaj u radu crijeva (uključujući konstipaciju i dijareju)	Često
	Povraćanje, suha usta	Manje često

	Pankreatitis, gastritis, gingivalna hiperplazija	Vrlo rijetko
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Hepatitis, žutica, povišene razine jetrenih enzima (uglavnom vezano uz kolestazu)	Vrlo rijetko
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Alopecija, purpura, diskoloracija kože, pojačano znojenje, svrbež, osip, egzantem, urtikarija	Manje često
	Angioedem, <i>erythema multiforme</i> , ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotoosjetljivost	Vrlo rijetko
	Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	Oticanje zglobova, mišićni grčevi	Često
	Mialgija, artralgija, bol u leđima	Manje često
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Poremećaji mokrenja, nikturija, učestalo mokrenje	Manje često
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Impotencija, ginekomastija	Manje često
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Edemi,	Vrlo često
	Umor, astenija	Često
	Bol u prsima, bol, opće loše stanje	Manje često
<b>Pretrage</b>	Povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine	Manje često

Zabilježeni su izolirani slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma.

#### 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**

Iskustva s namjernim predoziranjem amlodipinom u ljudi su ograničena.

#### Simptomi

Raspoloživi podaci ukazuju na to da bi predoziranje velikom količinom lijeka moglo izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju i refleksnu tahikardiju. Zabilježena je pojava izrazite i vjerojatno produljene sistemske hipotenzije čak i šoka s fatalnim 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

Kod klinički značajne hipotenzije uzrokovane predoziranjem amlodipinom, potrebno je poduzeti potporne mjere za održavanje funkcije kardiovaskularnog sustava, uključujući i učestalo praćenje srčane i respiratorne funkcije, povišeni položaj ekstremiteta, te praćenje cirkulacijskog volumena i količine izlučenog urina.

Vazokonstriktori mogu biti od pomoći u ponovnom uspostavljanju i održavanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da ne postoji kontraindikacija za njihovu primjenu.

Intravenska primjena kalcijevog glukonata može biti korisna u antagoniziranju učinaka blokade kalcijevih kanala.

U nekim slučajevima može koristiti ispiranje želuca. Primjena aktivnog ugljena u zdravih dobrovoljaca unutar dva sata nakon primjene 10 mg amlodipina dovela je do smanjenja stope apsorpcije amlodipina.

Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže na proteine plazme, nije vjerojatno da bi dijaliza bila od koristi.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Blokatori kalcijevih kanala, derivati dihidropiridina.

ATK oznaka: C08CA01.

Amlodipin je inhibitor utoka kalcijevih iona i pripada skupini dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski prijenos kalcijevih iona u srčanom mišiću i glatkim mišićima krvnih žila.

#### Mehanizam djelovanja

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina posljedica je izravnog relaksirajućeg učinka na glatke mišiće krvnih žila.

Točan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen. Međutim, amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina

- 1) amlodipin dilatira periferne arteriole i tako reducira ukupni periferni otpor ("*afterload*") koji opterećuje rad srca. S obzirom na to da srčana frekvencija ostaje stabilna, smanjeno opterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebe za kisikom.
- 2) mehanizam djelovanja amlodipina vjerojatno još uključuje i dilataciju glavnih koronarnih arterija i arteriola, kako u normalnim, tako i u ishemijskim predjelima. Ova dilatacija povećava opskrbu miokarda kisikom u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili vazospastična angina).

U bolesnika s hipertenzijom, doziranje jednom dnevno osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka u ležećem i stajaćem položaju kroz period od 24 sata. Zbog sporog početka djelovanja, primjena amlodipina ne dovodi do akutne hipotenzije.

U bolesnika s anginom primjena amlodipina jednom dnevno produljuje ukupno vrijeme izdržljivosti na testu opterećenja, vrijeme do nastupa anginoznog napadaja i vrijeme do pojave depresije ST segmenta za 1 mm, te smanjuje broj napadaja angine pektoris i potrošnju tableta gliceril trinitrata. Amlodipin nije bio povezan s neželjenim metaboličkim učincima ili promjenama plazmatskih lipida pa je stoga pogodan za uporabu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

#### Primjena u bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću (CAD eng. *Coronary Artery Disease*)

Učinkovitost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja u bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću (CAD) ispitivana je u neovisnoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji CAMELOT (*Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* -usporedba amlodipina u odnosu na enalapril obzirom na sprečavanje pojave tromboze)



koja je uključivala 1997 bolesnika, od kojih je 663 bilo liječeno amlodipinom u dozi od 5-10 mg; 673 bolesnika je liječeno enalaprilom u dozi od 10 -20 mg, a 655 bolesnika dobivalo je placebo, uz standardno liječenje statinima, beta-blokatorima, diureticima i acetilsalicilatnom kiselinom tijekom dvije godine. Ključni rezultati za procjenu djelotvornosti prikazani su u Tablici 1. Rezultati ukazuju na to da je liječenje amlodipinom bilo povezano s manjim brojem hospitalizacija zbog angine i revaskularizacijskih postupaka u bolesnika s CAD-om.

**Tablica 1. Incidencija značajnih kliničkih ishoda u CAMELOT studiji**

Ishod	Neželjeni kardiovaskularni događaji No. (%)			Amlodipin vs. Placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Omjer rizika (95% CI)	P-vrijednost
<u>Primarni ishod</u>					
Neželjeni kardiovaskularni događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Individualne komponente</u>					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacija zbog angine pektoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatalni IM	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 kongestivnog zatajivanja srca	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Reanimacija zbog srčanog zastoja	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Novonastala periferna vaskularna bolest	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skraćenice: CI – interval pouzdanosti; IM – infarkt miokarda; TIA – tranzitorna ishemijska ataka

#### Primjena u bolesnika sa zatajenjem 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 placebom kontroliranom ispitivanju PRAISE dizajniranog za procjenu bolesnika sa zatajenjem srca III. i IV. stupnja prema NYHA klasifikaciji koji su bili liječeni digoksinom, diureticima i ACE inhibitorima, pokazalo se da amlodipin nije doveo do povećanja rizika od mortaliteta ili kombiniranog rizika od mortaliteta i morbiditeta u bolesnika sa zatajenjem srca.



U nastavku placebom kontroliranoj studiji (PRAISE -2) dugotrajnog praćenja bolesnika sa zatajenjem srca III. i IV. stupnja prema NYHA klasifikaciji bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji ukazuje na ishemijsku bolest srca, a koji su uzimali stabilne doze ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, amlodipin nije utjecao na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U istoj populaciji primjena amlodipina bila je povezana s većom učestalošću plućnog edema.

#### Ispitivanje terapije za prevenciju srčanog udara (ALLHAT ispitivanje - Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

U randomiziranom dvostruko slijepom ispitivanju morbiditeta i mortaliteta (ALLHAT) uspoređivani su noviji lijekovi: amlodipin u dozi od 2,5 - 10 mg dnevno ili lizinopril 10-40 mg dnevno kao lijekovi prvog izbora s tiazidskim diuretikom klortalidonom u dozi od 12,5 – 25 mg dnevno u liječenju blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno 33 357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina ili stariji randomizirani su i praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali još najmanje jedan dodatan čimbenik rizika za koronarnu bolest uključujući; prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključanja u studiju) ili drugu utvrđenu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5%), dijabetes tipa 2 (36,1%), HDL-kolesterol < 35mg/dL (11,6%), hipertrofiju lijeve klijetke dijagnosticiranu elektrokardiografski ili ehokardiografski (20,9%), pušenje (21,9%).

Primarni kompozitni ishod činili su fatalna koronarna bolest ili nefatalni infarkt miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između liječenja amlodipinom i klortalidonom: relativni rizik (RR) 0,98; 95% CI (granice pouzdanosti) 0,90 – 1,07 p=0,65. U sekundarnim ishodima, incidencija zatajenja srca (komponenta kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) bila je značajno veća u skupini liječenoj amlodipinom u odnosu na skupinu liječenoj klortalidonom (10,2 % u odnosu na 7,7%, RR 1,38; 95% CI (1.25-1.52) p<0,001). Međutim, nije bilo značajne razlike u ukupnom mortalitetu 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 koje je obuhvatilo 268 djece u dobi od 6 – 17 godina s predominantno sekundarnom hipertenzijom, usporedba doza od 2,5 mg i 5 mg amlodipina s placebom pokazala je da obje jačine amlodipina značajno više smanjuju sistolički krvni tlak u odnosu na placebo. Razlika između dviju ispitivanih doza amlodipina nije bila statistički značajna.

Dugoročni učinci amlodipina na rast, pubertet i opći razvoj nisu bili ispitivani. Također nije utvrđena dugoročna djelotvornost liječenja amlodipinom u djetinjstvu u smislu smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon oralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira s vršnim koncentracijama u krvi 6-12 sati od primjene lijeka. Procijenjeno je da apsolutna bioraspoloživost iznosi od 64-80%.

### Distribucija

Volumen distribucije je približno 21 L/kg. *In vitro* ispitivanja pokazala su da se približno 97,5% amlodipina veže na plazmatske proteine.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

### Biotransformacija i eliminacija

Amlodipin se ekstenzivno metabolizira u jetri u neaktivne metabolite. 10 % nemetaboliziranog amlodipina i 60% metabolita izlučuju se urinom. Terminalno poluvrijeme eliminacije iz plazme je 35-50 sati i u skladu je s doziranjem jednom dnevno.

### *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 produljenjem poluvremena i povećanjem AUC-a za 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 posljedično povećava se AUC (površina ispod krivulje) i poluvrijeme eliminacije. Povećanje površine ispod krivulje (AUC) i produljenje poluvremena eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca bili su u skladu s očekivanjima s obzirom na dob ispitivanih bolesnika.

### *Pedijatrijska populacija*

Provedeno je populacijsko farmakokinetičko ispitivanje, koje je obuhvatilo 74 djece s hipertenzijom u dobi od 1 – 17 godina (34 bolesnika u dobi od 6 – 12 godina i 28 bolesnika u dobi od 13 – 17 godina). U tom ispitivanju korištene su doze amlodipina u rasponu od 1,25 do 20 mg, primijenjene jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze na dan. U djece u dobi od 6 – 12 godina i adolescenata u dobi od 13 -17 godina, tipični oralni klirens (CL/F) iznosio je 22,5 L/sat odnosno 27,4 L/sat u muške djece te 16,4 L/sat odnosno 21,3 L/sat u ženske djece). Uočene su značajne varijacije u izloženosti između pojedinih ispitanika.

Podaci o primjeni amlodipina u djece mlađe od 6 godina su ograničeni.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na štakorima i miševima pokazala su odgađanje dana okota, produljeno trajanje samog koćenja i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri ekspoziciji dozama koje su bile približno 50 puta veće u odnosu na maksimalne preporučene doze za ljude izražene u mg/kg tjelesne težine.

### Utjecaj na plodnost

Nije bilo utjecaja na plodnost u štakora koji su bili tretirani amlodipinom (mužjaci u trajanju od 64 dana i ženke u trajanju od 14 dana prije parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (doza 8 puta\* veća od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg na temelju mg/m<sup>2</sup>). U drugom ispitivanju na štakorima, u kojemu su mužjaci bili tretirani amlodipinom u trajanju od 30 dana u dozama usporedivim s dozama u ljudi izraženim kao mg/kg, zabilježeno je sniženje razine FSH-a i testosterona u plazmi kao i smanjenje gustoće sperme, broja zrelih spermatozoida i Sertolijevih stanica.

### Kancerogenost, mutagenost

Štakori i miševi kojima je amlodipin dodavan u prehrani tijekom dvije godine, u dozama izračunatim kako bi osigurale razine dnevnih doza od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan, nisu pokazali znakove kancerogenog djelovanja amlodipina. Najveća doza (za miševе slična, a za štakore dva puta\* veća od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na temelju mg/m<sup>2</sup>) bila je blizu maksimalne podnošljive doze za miševе, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala učinke amlodipina na genskoj ili kromosomskoj razini.

\*procjena prema tjelesnoj težini bolesnika od 50 kg

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
magnezijev stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

Caprez 5 mg tablete

30 (3x10) tableta u PVC/Al blister pakiranju, u kutiji.

Caprez 10 mg tablete

30 (2x15) tableta u PVC/Al blister pakiranju, u kutiji.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

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

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

Alkaloid d.o.o.

Slavonska avenija 6 A

10 000 Zagreb

Tel: +385 1 63 11 920

Fax: +385 1 63 11 922

e-mail: [alkaloid@alkaloid.hr](mailto:alkaloid@alkaloid.hr)

### **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Caprez 5 mg tablete: HR-H-133220654

Caprez 10 mg tablete: HR-H-012850465

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

Datum prvog odobrenja 09. srpnja 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. svibnja 2019.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

27. lipnja 2022.