

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

AMLODIPIN ALKALOID[®], таблета, 5mg
Паковање: укупно 30 таблета, 3 x 10 таблета

AMLODIPIN ALKALOID[®], таблета, 10mg
Паковање: укупно 30 таблета, 2 x 15 таблета

Произвођач: **1.АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД**
2.АЛКАЛОИД АД СКОПЈЕ

1.Праховска 3, Београд, Република Србија; место производње
АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД, Панчевачки пут 38, Београд,
Република Србија
2.Булевар Александар Македонски 12, Скопје, Република
Адреса: **Македонија**

Подносилац
захтева: **АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД**

Адреса: **Праховска 3, Београд**

1. ИМЕ ЛЕКА, ИНТЕРНАЦИОНАЛНО НЕЗАШТИЂЕНО ИМЕ ЛЕКА (ИНН)

AMLODIPIN ALKALOID[®], таблета, 5 mg
AMLODIPIN ALKALOID[®], таблета, 10 mg

ИНН: амлодипин

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

AMLODIPIN ALKALOID, 5 mg, таблете:

Једна таблета садржи 5 mg амлодипина (у облику амлодипин-бесилата).

Помоћна супстанце са потврђеним дејством: једна таблета садржи лактозу, монохидрат 37,29 mg.

AMLODIPIN ALKALOID, 10 mg, таблете:

Једна таблета садржи 10 mg амлодипина (у облику амлодипин-бесилата).

Помоћна супстанце са потврђеним дејством: једна таблета садржи лактозу, монохидрат 90,00 mg.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Таблета.

AMLODIPIN ALKALOID, таблете, 5 mg:

округле, биконвексне таблете беле боје са подеоном цртом на једној страни.

Подеона црта служи за поделу таблете на две једнаке дозе.

AMLODIPIN ALKALOID, таблете, 10 mg:

округле, биконвексне таблете беле боје са подеоном цртом на једној страни.

Подеона црта служи само да олакша гутање, а не за поделу таблете на две једнаке дозе.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Хипертензија.

Хронична стабилна ангина пекторис.

Вазоспастична (Принзметалова) ангина.

4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање

Одрасли

У лечењу хипертензије и ангине пекторис, уобичајена почетна доза је 5 mg једном дневно која се може повећати максимално до 10 mg, у зависности од индивидуалног одговора пацијента.

Код хипертензивних пацијената, AMLODIPIN ALKALOID се може примењивати у комбинацији са тиазидним диуретиком, алфа блокатором, бета блокатором или инхибитором ангиотензин конвертујућег ензима. У терапији ангине пекторис, AMLODIPIN ALKALOID се може примењивати

Број решења: 515-01-01805-15-001 од 17.12.2015. за лек AMLODIPIN ALKALOID[®], таблете, 30 x (5 mg)

Број решења: 515-01-01806-15-001 од 17.12.2015. за лек AMLODIPIN ALKALOID[®], таблете, 30 x (10 mg)

као монотерапија или у комбинацији са другим лековима који се користе у терапији ангине пекторис, код пацијената који не реагују на нитрате и/или на одговарајуће дозе бета блокатора. При истовременој примени лека са тиазидним диуретицима, бета блокаторима и АСЕ инхибиторима, није потребно посебно прилагођавање дозирања.

Посебне популације

Старије особе

Примена лека AMLODIPIN ALKALOID у сличним дозама код старијих и млађих пацијената једнако се добро подноси. Препоручује се уобичајени режим дозирања код старијих пацијената, али повећање дозе треба спроводити са опрезом (видети одељке 4.4 и 5.2).

Пацијенти са оштећењем функције јетре

Препоручене дозе нису утврђене код пацијената са благим и умереним оштећењем функције јетре; према томе треба опрезно мењати дозу и треба започети са мањом дозом (видети одељке 4.4 и 5.2). Фармакокинетика амлодипина није испитивана код пацијената са тешким оштећењем функције јетре. Терапију треба започети најмањом дозом и титрирати је корак по корак код пацијената са тешким оштећењем јетре.

Пацијенти са оштећењем функције бубрега

Промене у концентрацији амлодипина у плазми не зависе од степена оштећења функције бубрега, стога се препоручује уобичајено дозирање. Амлодипин се не може отклонити дијализом.

Педијатријска популација

Деца и адолесценти са хипертензијом узраста од 6 година до 17 година

Препоручена орална доза амлодипина у терапији хипертензије код деце узраста 6 – 17 година је 2,5 mg једном дневно као почетна доза, са повећањем до 5 mg на дан, уколико циљне вредности крвног притиска нису достигнуте после 4 недеље терапије. Дозе веће од 5 mg на дан нису испитиване код педијатријских пацијената (видети одељке 5.1 и 5.2).

Деца млађа од 6 година

Нису доступни одговарајући подаци.

Начин примене

Таблете су намењене за оралну примену.

4.3. Контраиндикације

Амлодипин је контраиндикуван код пацијената са:

- познатом преосетљивошћу на дихидропиридине, амлодипин или неки други састојак лека
- тешком хипотензијом
- шоком (укључујући и кардиогени шок)
- опструкцијом излазног тракта леве коморе (нпр. аортна стеноза високог степена)
- хемодинамски нестабилном срчаном инсуфицијенцијом након акутног инфаркта миокарда.

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Безбедност и ефикасност примене амлодипина у хипертензивној кризи није утврђена.

Употреба код пацијената са инсуфицијенцијом срца

Пацијенте са срчаном инсуфицијенцијом треба лечити са опрезом. У дуготрајној, плацебо-контролисаној студији код пацијената са тешком срчаном инсуфицијенцијом (NYHA класе III и IV) забележена је већа инциденција појаве едема плућа у групи која је примала амлодипин у односу на плацебо (видети одељак 5.1). Блокаторе калцијумових канала, укључујући амлодипин, треба примењивати са опрезом код пацијената са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом због могућег повећања ризика од будућих кардиоваскуларних догађаја и морталитета.

Употреба код пацијената са поремећајем функције јетре

Полувреме елиминације амлодипина је продужено и вредности PK су повишене код пацијената са оштећењем функције јетре, и за ове пацијенте нису установљене препоруке за дозирање. Према томе, код ових пацијената лек треба увести у терапију у дози која одговара доњој граници дозног опсега и опрезно га примењивати како на почетку терапије тако и приликом повећања дозе. Код пацијената са тешком инсуфицијенцијом јетре потребна је постепена титрација дозе и пажљиво праћење стања пацијента.

Употреба код старијих пацијената

Код старијих пацијената повећање дозе треба спроводити са опрезом (видети одељке 4.2 и 5.2).

Употреба код пацијената са поремећајем функције бубрега

Амлодипин код ових пацијената треба примењивати у уобичајеним дозама. Промене у концентрацији амлодипина у плазми нису у корелацији са степеном оштећења бубрега. Амлодипин не подлеже дијализи.

Лек AMLODIPIN ALKALOID садржи помоћну супстанцу лактозу, монохидрат. Пацијенти са ретким наследним обољењем интолеранције на галактозу, недостатком *Lapp* лактазе или глукозно-галактозном малапсорпцијом, не смеју користити овај лек.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Ефекти других лекова на амлодипин

CYP3A4 инхибитори: Истовремена примена амлодипина са јаким или умереним CYP3A4 инхибиторима (инхибитори протеазе, азолни антигљивични лекови, макролидни антибиотици као што су еритромицин и кларитромицин, верапамил или дилтиазем) могу довести до значајно повећане изложености амлодипину, што резултује повећањем ризика од хипотензије. Клиничке последице ових фармакокинетичких варијација су израженије код старијих пацијената, што може захтевати клинички надзор и подешавање дозе лека.

CYP3A4 индуктори: Нису доступни подаци о утицају CYP3A4 индуктора на амлодипин. Истовремена примена CYP3A4 индуктора (нпр. рифампицин, кантарион) може довести до снижених вредности концентрације амлодипина у плазми. Потребан је опрез приликом истовремене примене амлодипина са CYP3A4 индукторима.

Не препоручује се примена амлодипина са грејпфрутом или соком од грејпфрута јер то може довести до повећане биорасположивости амлодипина код неких пацијената и последично до појачаног

утицаја на снижење крвног притиска.

Дантролен (инфузија): након примене верапамила и дантролена интравенски код животиња, уочене су леталне вентрикуларне фибрилације и кардиоваскуларни колапс повезани са хиперкалемијом. Услед ризика од хиперкалемије, препоручује се да се примена блокатора калцијумових канала као што је амлодипин избегава код пацијената који су склони развоју малигне хипертермије, као и у терапији збрињавања малигне хипертермије.

Ефекти амлодипина на друге лекове

Амлодипин има адитиван ефекат на снижење крвног притиска када се примени са другим антихипертензивним лековима.

Такролимус: приликом истовремене примене такролимуса и амлодипина постоји ризик од повећања концентрација такролимуса у крви, мада фармакокинетички механизам ове интеракције није у потпуности разјашњен. Да би се спречила токсичност такролимуса, приликом примене амлодипина код пацијената који су на терапији такролимусом треба пратити концентрације такролимуса у крви и прилагодити дозу такролимуса када је то потребно.

Циклоспорин: студије интеракција између циклоспорина и амлодипина нису спроведене код здравих добровољаца, као ни код других популација осим код пацијената код којих је извршена трансплантација бубрега, где је примећено варијабилно повећање минималних концентрација циклоспорина (у просеку 0% - 40%). Код пацијената на амлодипину код којих је извршена трансплантација бубрега треба размотрити праћење концентрација циклоспорина, а дозу циклоспорина треба смањити по потреби.

Симвастатин: Истовремена примена вишеструких доза амлодипина од 10 mg и симвастатина у дози од 80 mg доводи до повећања изложености симвастатину од 77% у поређењу са применом само симвастатина. Код пацијената који примају амлодипин, дозу симвастатина треба ограничити на 20 mg дневно.

У клиничким студијама које су испитивале интеракције лекова, амлодипин није имао утицаја на фармакокинетичку аторвастатина, дигоксина или варфарина.

4.6. Примена у периоду трудноће и дојења

Трудноћа

Безбедност примене амлодипина код жена у периоду трудноће није утврђена.

У студијама на животињама уочена је репродуктивна токсичност при високим дозама (видети одељак 5.3).

Амлодипин се у трудноћи може применити искључиво у случајевима када не постоји безбеднија алтернативна терапија и када је ризик за мајку и дете који се односи на болест већи од ризика терапије.

Дојење

Није познато да ли се амлодипин излучује у мајчином млеку. Одлуку о наставку/прекиду дојења или наставку/прекиду терапије амлодипином треба донети узимајући у обзир корист дојења за дете и корист терапије амлодипином за мајку.

Плодност

Реверзибилне биохемијске промене главе сперматозоида забележене су код неких пацијената лечених блокаторима калцијумових канала. Клинички подаци су недовољни да би се проценио могући утицај амлодипина на плодност. У једној студији на пацовима уочени су нежељени ефекти на плодност мужјака (видети одељак 5.3).

4.7. Утицај на психофизичке способности приликом управљања моторним возилом и руковања машинама

Амлодипин има незнатан до умерен утицај на способност управљања моторним возилима или руковања машинама. Уколико се код пацијента који је на терапији амлодипином јаве вртоглавица, главобоља, замор или мучнина, способност обављања ових активности може бити смањена. Потребан је опрез, посебно на почетку терапије.

4.8. Нежељена дејства

Сажет приказ безбедносног профила

Најчешће пријављене нежељене реакције током терапије амлодипином су сомноленција, вртоглавица, главобоља, палпитације, налети црвенила, бол у абдомену, мучнина, отицање скочних зглобова, отоци и замор.

Табеларни приказ нежељених реакција

Следеће нежељене реакције су забележене током терапије амлодипином са следећом учесталošћу: веома честе ($\geq 1/10$); честе ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); повремене ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретке ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); веома ретке ($< 1/10000$).

У оквиру сваке групе учесталости, нежељене реакције су наведене по опадајућој озбиљности:

Класа органског система	Учесталост	Нежељене реакције
Поремећаји на нивоу крви и лимфног система	веома ретке	леукопенија, тромбоцитопенија
Имунолошки поремећаји	веома ретке	алергијске реакције
Поремећаји метаболизма и исхране	веома ретке	хипергликемија
Психијатријски поремећаји	повремене	депресија, промене расположења (укључујући анксиозност), несаница
	ретке	збуњеност
Поремећаји нервног система	честе	сомноленција, вртоглавица, главобоља (посебно на почетку терапије)
	повремене	тремор, промене укуса, синкопа, хипоестезије, парестезије
	веома ретке	хипертонија, периферна неуропатија
Поремећаји на нивоу ока	честе	визуелни поремећаји (укључујући диплопију)

Поремећаји на нивоу уха и центра за равнотежу	повремене	тинитус
Кардиолошки поремећаји	честе	палпитације
	повремене	аритмија (укључујући брадикардију, вентрикуларну тахикардију и атријалну фибрилацију)
	веома ретке	инфаркт миокарда
Васкуларни поремећаји	честе	црвенило
	повремене	хипотензија
	веома ретке	васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји	честе	диспнеја
	повремене	кашаљ, ринитис
Гастроинтестинални поремећаји	честе	абдоминални бол, мучнина, диспепсија, промена учесталости столице (укључујући дијареју и опстипацију)
	повремене	повраћање, сувоћа уста
	веома ретке	панкреатитис, гастритис, хиперплазија гингиве
Хепатобилијарни поремећаји	веома ретке	хепатитис, жутица, повећање ензима јетре*
Поремећаји на нивоу коже и поткожног ткива	повремене	алопеција, пурпура, промене у боји коже, појачано знојење, свраб, осип, егзантем, уртикарија
	веома ретке	ангиоедем, мултиформни еритем, ексфолијативни дерматитис, <i>Stevens-Johnson</i> -ов синдром, <i>Quincke</i> -ов едем, фотосензитивност
Поремећаји мишићно-скелетног, везивног и коштаног ткива	честе	отицање скочних зглобова, грчеви у мишићима
	повремене	артралгија, мијалгија, болови у леђима
Поремећаји на нивоу бубрега и уринарног система	повремене	поремећаји мокрења, ноћно мокрење, учестало мокрење
Поремећаји репродуктивног система и на нивоу дојке	повремене	импотенција, гинекомастија
Општи поремећаји и стања на месту примене	веома честе	едем
	честе	умор, астенија
	повремене	бол у грудима, бол, малаксалост
Лабораторијска испитивања	повремене	повећање телесне масе, смањење телесне масе

*најчешће са холестазом

Забележени су изоловани случајеви екстрапирамидалног синдрома.

Број решења: 515-01-01805-15-001 од 17.12.2015. за лек AMLODIPIN ALKALOID[®], таблете, 30 x (5 mg)

Број решења: 515-01-01806-15-001 од 17.12.2015. за лек AMLODIPIN ALKALOID[®], таблете, 30 x (10 mg)

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије
Национални центар за фармаковигиланцу
Војводе Степе 458, 11221 Београд
Република Србија
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Подаци о намерном предозирању код људи су ограничени.

Симптоми

Расположиви подаци указују да код масивног предозирања може настати изражена периферна вазодилатација и да је могућа рефлексна тахикардија. Било је пријава изражене и вероватно дуготрајне системске хипотензије укључујући стање шока са фаталним исходом.

Терапија

Клинички значајна хипотензија услед предозирања амлодипином захтева активну кардиоваскуларну подршку, укључујући честе контроле функције срца и дисања, подизање екстремитета и контролу волумена циркулишуће течности и излучивања мокраће.

Давање вазоконстриктора може помоћи у успостављању васкуларног тонуса и крвног притиска, уколико нема контраиндикација за његову примену. Интравенски калцијум глуконат може повољно деловати као антагонист блокаде калцијумових канала.

Испирање желуца може бити корисно у неким случајевима. Показано је да примена активног медицинског угља здравим добровољцима у периоду до два сата после уношења дозе од 10 mg амлодипина смањује степен ресорпције амлодипина.

С обзиром на то да се амлодипин везује за протеине плазме у високом проценту, не може се очекивати корист од дијализе.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: Селективни блокатори калцијумских канала са претежно васкуларним деловањем; деривати дихидропиридина

АТЦ код: C08CA01

Амлодипин је инхибитор уласка калцијумових јона (блокатор спорих канала или антагониста калцијума), типа дихидропиридина. Амлодипин инхибира трансмембрански инфлукс калцијумових

Број решења: 515-01-01805-15-001 од 17.12.2015. за лек AMLODIPIN ALKALOID[®], таблете, 30 x (5 mg)

Број решења: 515-01-01806-15-001 од 17.12.2015. за лек AMLODIPIN ALKALOID[®], таблете, 30 x (10 mg)

јона у срчане и васкуларне глатке мишиће.

Механизам антихипертензивног дејства амлодипина произилази из директног релаксантног ефекта на васкуларни глатки мишић. Прецизни механизам преко којег амлодипин ублажава ангину није сасвим установљен, али амлодипин смањује укупну исхемију миокарда преко следећа два дејства.

1) Амлодипин дилатира периферне артериоле и тако смањује укупни периферни отпор (*afterload*) против којег ради срце. С обзиром на то да фреквенца рада срца остаје стабилна, ово растерећење срца смањује потрошњу енергије у миокарду и потребе за кисеоником.

2) Механизам дејства амлодипина такође вероватно укључује дилатацију главних коронарних артерија и коронарних артериола, како у здравим тако и у деловима захваћеним исхемијом. Ова дилатација повећава допрему кисеоника у миокард код пацијената са спазмом коронарне артерије (Принзметал-ова или варијантна ангина).

Код пацијената са хипертензијом, дозирање амлодипина једном дневно обезбеђује клинички значајно снижење крвног притиска и у лежећем и у стојећем положају током интервала од 24 сата. Услед спорог почетка дејства, акутна хипотензија се не јавља после примене амлодипина.

Код пацијената са ангином, примена амлодипина једном дневно продужава укупно време на тесту оптерећења, време до почетка ангинозног бола, и време до депресије ST сегмента за 1 mm, и смањује како фреквенцу напада ангине тако и потрошњу таблета нитроглицерина.

Амлодипин не проузрокује метаболичка нежељена дејства нити промене нивоа липида у плазми те је погодан за употребу код пацијената са астмом, дијабетесом и гихтом.

Употреба код пацијената са обољењем коронарних артерија

Делотворност амлодипина у превенцији клиничких догађаја код пацијената са обољењем коронарних артерија је била евалуирана у једној независној, мултицентричној, рандомизираној, дупло слепој, плацебо-контролисаној студији на 1997 пацијената познатој по акрониму CAMELOT (енгл. *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis*). Од ових пацијената, 663 је лечено амлодипином 5-10 mg, 673 еналаприлом 10-20 mg, а 655 је добијало плацебо, као додаток стандардној терапији: статини, бета блокатори, диуретици и ацетилсалицилна киселина (аспирин) – током 2 године. Кључни резултати ефикасности приказани су у табели 1. Резултати указују да код пацијената са коронарном болешћу лечење амлодипином смањује број хоспитализација због ангине и смањује број процедура реваскуларизације.

Табела 1. Инциденција клинички значајних исхода у CAMELOT студији

Исходи	Стопа кардиоваскуларних догађаја No. (%)			Амлопидин vs. Плацебо	
	Амлопидин	Плацебо	Еналаприл	Однос ризика (<i>Hazard Ratio</i>) (95% CI)	<i>P</i> вредност
<u>Примарни циљ</u>					
Нежељени кардиоваскуларни догађаји	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Појединачне компоненте</u>					
Коронарна ревакуларизација	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Хоспитализација услед ангине пекторис	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нефатални инфаркт миокарда	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Мождани удар или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Кардиоваскуларна смрт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Хоспитализација услед CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Реанимирани застој срца	0	4 (0,6)	1 (0,1)	није применљиво	0,04
Новооткривена периферна васкуларна болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Скраћенице: CHF - конгестивна срчана инсуфицијенција (*congestive heart failure*); CI - интервал поузданости (*confidence interval*); TIA - пролазни исхемијски напад (*transient ischemic attack*).

Употреба код пацијената са инсуфицијенцијом срца

Хемодинамске студије и контролисана клиничке студије засноване на тесту оптерећења код пацијената са инсуфицијенцијом срца NYHA класе II-IV су показале да амлодипин не проузрокује погоршање мерено подношењем оптерећења, ејекционом фракцијом леве коморе и клиничком симптоматологијом.

Плацебо-контролисана студија (PRAISE) била је дизајнирана да евалуира пацијенте са инсуфицијенцијом срца из NYHA класе III-IV који су добијали дигоксин, диуретике и инхибиторе ангиотензин-конвертујућег ензима (ACE) и показала је да амлодипин не доводи до повећања ризика за морталитет или комбинованог ризика за морталитет и морбидитет код пацијената са инсуфицијенцијом срца.

У дуготрајном, плацебо-контролисаном *follow-up* испитивању (PRAISE-2) амлодипина код пацијената са инсуфицијенцијом срца NYHA класе III и IV без клиничких симптома или објективних налаза који указују на исхемијску болест срца као узрок, на стабилним дозама ACE инхибитора, дигиталиса и диуретика, амлодипин није имао утицаја на укупни кардиоваскуларни морталитет. У истој популацији, примена амлодипина била је повезана са учесталијом пријавом едема плућа.

Терапија за превенцију инфаркта миокарда (ALLHAT)

Број решења: 515-01-01805-15-001 од 17.12.2015. за лек AMLODIPIN ALKALOID[®], таблете, 30 x (5 mg)
Број решења: 515-01-01806-15-001 од 17.12.2015. за лек AMLODIPIN ALKALOID[®], таблете, 30 x (10 mg)

Рандомизирана, душло-слепа студија морбидитета и морталитета позната као ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) спроведена је са циљем да се упореде нови лекови: амлодипин 2,5-10 mg/дан (блокатор калцијумових канала), лизиноприл 10-40 mg/дан (ACE инхибитор) као лекови из прве линије терапије са тиазидним диуретиком хлорталидоном 12,5-25 mg/дан код благе или умерене хипертензије.

Укупно 33357 пацијената са хипертензијом старости 55 година или више, је било рандомизовано и праћено током просечно 4,9 година. Пацијенти су имали бар још један фактор ризика за коронарну болест срца, укључујући инфаркт миокарда или мождани удар бар 6 месеци пре укључења у студију или потврду о осталим атеросклерозним болестима срца (укупно 51,5%), дијабетес тип 2 (36,1%), HDL-холестерол < 35 mg/dL (11,6%), хипертрофију леве коморе дијагностиковану помоћу електрокардиограма или ехокардиографијом (20,9%) или су били активни пушачи (21,9%).

Примарни исход је био збир фаталне коронарне болести срца или нефаталних инфаркта миокарда. Није било значајне разлике у примарним исходима између терапије базиране на амлодипину и на хлорталидону: RR (релативни ризик) 0,98; 95% CI [0,90-1,07]; $p = 0,65$. Међу секундарним исходима уочена је значајно већа инциденција срчане инсуфицијенције (компонента сложеног комбинованог кардиоваскуларног исхода) у групи која је примала амлодипин у односу на групу која је примала хлорталидон (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38; 95% CI [1,25-1,52] $p < 0,001$). Ипак, није било значајне разлике у морталитету услед свих узрока између терапије засноване на амлодипину и на хлорталидону: RR 0,96; 95% CI [0,89-1,02]; $p = 0,20$.

Употреба код деце (узраста 6 година и старијих)

У студији у коју је било укључено 268 деце узраста од 6 до 17 година са превасходно секундарном хипертензијом, која је упоређивала примену амлодипина у дози 2,5 mg и 5 mg у односу на плацебо, показано је да обе дозе амлодипина доводе до значајног снижења систолног крвног притиска у поређењу са плацебом. Разлика између две примењене дозе није била статистички значајна.

Дуготрајно дејство амлодипина на раст, пубертет и општи развој није испитивано. Није утврђена дуготрајна ефикасност терапије амлодипином у детињству у циљу смањења кардиоваскуларног морбидитета и морталитета у одраслом добу.

5.2. Фармакокинетички подаци

Ресорпција/дистрибуција/везивање за протеине плазме

После оралне примене терапијских доза, амлодипин се добро ресорбује и постиже максималне концентрације у крви 6-12 сати после уношења. Процењена апсолутна биорасположивост је од 64-80%. Волумен дистрибуције је око 21 L/kg. *In vitro* студије су показале да је око 97,5% амлодипина у циркулацији везано за протеине плазме.

Храна не утиче на биорасположивост амлодипина.

Биотрансформација/елиминација

Терминално полувреме елиминације амлодипина је 35-50 сати, и одржава се при дозирању једном дневно. Амлодипин се обимно метаболише у јетри до неактивних метаболита, а 10% непромењеног лека и 60% метаболита се излучује мокраћом.

Употреба код пацијената са оштећењем функције јетре

Доступни су веома ограничени подаци о примени амлодипина код пацијената са оштећењем

функције јетре. Клиренс амлодипина је смањен код пацијената са инсуфицијенцијом јетре што резултује продуженим полувременом елиминације и повишеним вредностима РИК-а од приближно 40-60%.

Употреба код старијих особа

Време за које се постижу максималне концентрације амлодипина у плазми је једнако код старијих и млађих особа. Клиренс амлодипина показује тенденцију смањивања са последичним повећањем РИК-а и продужавањем полувремена елиминације код старијих особа. Повећања РИК-а и полувремена елиминације код пацијената са конгестивном инсуфицијенцијом срца су била према очекивањима за старосну групу испитиваних пацијената.

Употреба код деце

Популациона фармакокинетичка студија спроведена је на 74 деце са хипертензијом узраста од 1 до 17 година (34 пацијента узраста од 6 до 12 година и 28 пацијаната узраста 13 до 17 година), који су добијали амлодипин у дози између 1,25 mg и 20 mg једном или два пута дневно. Код деце узраста 6 – 12 година уобичајена вредност оралног клиренса (CL/F) је износила 22,5 L/h код дечака и 27,4 L/h код девојчица, док су вредности код адолесцената старости 13 – 17 година биле 16,4 L/h код дечака односно 21,3 L/h код девојчица. Уочена је велика интериндивидуална варијабилност у изложености леку. Подаци забележени код деце млађе од 6 година су ограничени.

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Репродуктивна токсичност

Студије репродукције на пацовима и мишевима су показале одложен порођај, продужено трајање порођаја и смањено преживљавање окота при примени доза које су приближно 50 пута веће од максималних препоручених доза за људе на основу mg/kg.

Утицај на плодност

Није било утицаја на плодност код пацова третираних амлодипином (мужјаци 64 дана, а женке 14 дана пре парења) у дозама до 10 mg/kg/дан (8 пута веће* од максималне препоручене дозе за човека, која износи 10 mg, а на основу mg/m²). У другој студији на пацовима у којој је мужјацима даван амлодипин-бесилат током 30 дана у дозама упоредивим са оним које се примењују код људи на основу mg/kg, уочене су смањене вредности фоликулостимулирајућег хормона и тестостерона у плазми, као и смањена густина сперме и смањен број зрихлих сперматозоида и Сертолијевих ћелија.

Канцерогенеза, мутагенеза

Код пацова и мишева који су добијали амлодипин путем хране током две године у концентрацијама које дају дневне дозе од 0,5; 1,25 и 2,5 mg/kg/дан нису уочени докази о канцерогености. Највећа доза (за мишеве слична са, а за пацове два пута већа* од максималне препоручене клиничке дозе од 10 mg на основу mg/m²) била је близу максималне подношљиве дозе за мишеве али не и код пацова.

Студије мутагености нису откриле са леком повезане ефекте на нивоу гена или хромозома.

*У односу на пацијента телесне масе од 50 kg.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

AMLODIPIN ALKALOID, 5 mg, таблета

Целулоза, микрокристална;

Лактоза, монохидрат;

Магнезијум-стеарат.

AMLODIPIN ALKALOID, 10 mg, таблета

Целулоза, микрокристална;
Лактоза, монохидрат;
Магнезијум-стеарат.

6.2. Инкомпатибилност

Није применљиво.

6.3. Рок употребе

3 године.

6.4. Посебне мере упозорења при чувању

Лек не захтева посебне услове чувања.

6.5. Природа и садржај контактне амбалаже

AMLODIPIN ALKALOID, 5 mg, таблете:

Унутрашње паковање је PVC/алуминијум блистер који садржи 10 таблета.
Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 3 блистера (укупно 30 таблета).

A AMLODIPIN ALKALOID, 10 mg, таблете:

Унутрашње паковање је PVC/алуминијум блистер који садржи 15 таблета.
Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 2 блистера (укупно 30 таблета).

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека

Неупотребљени лек се уништава у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД, Праховска 3, Београд

8. БРОЈ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ

AMLODIPIN ALKALOID, 5 mg, таблета (блистер, 3x10 таблета): 515-01-1003-09-002

AMLODIPIN ALKALOID, 10 mg, таблета (блистер, 2x15 таблета): 6484 /2010/12

Број последње обнове дозволе:

AMLODIPIN ALKALOID, 5 mg, таблета (блистер, 3x10 таблета): 515-01-01805-15-001

AMLODIPIN ALKALOID, 10 mg, таблета (блистер, 2x15 таблета): 515-01-01806-15-001

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ

Број решења: 515-01-01805-15-001 од 17.12.2015. за лек AMLODIPIN ALKALOID[®], таблете, 30 x (5 mg)

Број решења: 515-01-01806-15-001 од 17.12.2015. за лек AMLODIPIN ALKALOID[®], таблете, 30 x (10 mg)



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

AMLODIPIN ALKALOID, 5 mg, tableta (blister, 3x10 tableta): 06.04.2011.

AMLODIPIN ALKALOID, 10 mg, tableta (blister, 2x15 tableta): 12.11.2010.

Датум последње обнове дозволе:

AMLODIPIN ALKALOID, 5 mg, tableta (blister, 3x10 tableta): 17.12.2015.

AMLODIPIN ALKALOID, 10 mg, tableta (blister, 2x15 tableta): 17.12.2015.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Октобар 2015.

Број решења: 515-01-01805-15-001 од 17.12.2015. за лек AMLODIPIN ALKALOID[®], таблете, 30 x (5 mg)

Број решења: 515-01-01806-15-001 од 17.12.2015. за лек AMLODIPIN ALKALOID[®], таблете, 30 x (10 mg)