

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

NORVASC 5 mg tablete
NORVASC 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.
Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Norvasc 5 mg tablete su bijele tablete u obliku smaragda, s oznakom „AML-5“ i urezom na jednoj strani te oznakom „VLE“ na drugoj. Urez služi kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja i kako bi se tableta razdijelila na jednake doze.

Norvasc 10 mg tablete su bijele tablete u obliku smaragda, s oznakom „AML-10“ na jednoj strani te oznakom „VLE“ na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija.
Kronična, stabilna angina pectoris.
Vazospastična (Prinzmetalova) angina.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

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

U bolesnika s hipertenzijom, Norvasc se koristi u kombinaciji s tiazidnim diureticima, α - blokatorima, β - blokatorima ili ACE inhibitorima. Kad angine se Norvasc može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antianginicima u bolesnika s anginom otpornom na nitrate i/ili odgovarajuće doze β - blokatora.

Nije potrebno prilagođavanje doze Norvasca pri istodobnoj primjeni tiazidnih diuretika, beta-blokatora i inhibitora enzima konverzije angiotenzina.

Posebne populacije

Starije osobe

Iste doze Norvasca 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 oštećenjem 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 oštećenjem bubrega

Promjene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja 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 povišiti 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).

Djeca u dobi ispod 6 godina

Nema podataka.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Amlodipin je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

- Preosjetljivost na derivate dihidropiridina, amlodipin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Teška hipotenzija
- Šok (uključujući kardiogeni šok)
- Opstrukcija izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- Hemodinamički nestabilno 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, placebo-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 i amlodipin, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, obzirom da mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije produžen je poluživot eliminacije amlodipina te su više

AUC vrijednosti, ali preporuke za doziranje nisu utvrđene. Zbog toga terapiju treba započeti primjenom nižih doza uz poseban oprez, i na početku terapije i prilikom povišenja doze. Bolesnike s teškim oštećenjem jetre treba pažljivo nadzirati i polagano im titrirati dozu.

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj drugih lijekova na amlodipin

CYP3A4 inhibitori: Istovremena primjena amlodipina s jakim ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može značajno povišiti izloženost amlodipinu, što dovodi do povećanog rizika od hipotenzije. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih promjena može biti izraženiji u starijih osoba. Stoga može biti potreban klinički nadzor i prilagođavanje doze.

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

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa, jer se u nekih bolesnika može povećati bioraspoloživost dovodeći do pojačanog djelovanja na snižavanje krvnog tlaka.

Dantrolen (infuzija): U životinja, nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena, zabilježeni su ventrikularna fibrilacija sa smrtnim ishodom i kardiovaskularni kolaps u povezanosti s hiperkalijemijom. Zbog rizika od hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavanje istovremene primjene blokatora kalcijevih kanala (kao što je amlodipin) u bolesnika koji su podložni malignoj hipertermiji te u liječenju maligne hipertermije.

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 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:

Istovremena primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu, u odnosu na simvastatin kao monoterapiju. U bolesnika koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina treba ograničiti na 20 mg.

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 do 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

Sljedeće nuspojave zabilježene su tijekom terapije amlodipinom, uz učestalost: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ do $\leq 1/1000$),

vrlo rijetko ($\leq 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo rijetko	leukocitopenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	vrlo rijetko	alergijske reakcije
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo rijetko	hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	manje često	depresija, promjene raspoloženja (uključujući tjeskobu), insomnija
	rijetko	smetenost
Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica, glavobolja (osobito na početku terapije)
	manje često	tremor, dizgeuzija, sinkopa, hipoestezijska, parestezijska
	vrlo rijetko	hipertonija, periferna neuropatija
	nepoznato	ekstrapiramidalni poremećaj
Poremećaji oka	često	poremećaj vida (uključujući diplopiju)
Poremećaji uha i labirinta	manje često	tinitus
Srčani poremećaji	često	palpitacije
	manje često	aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)
	vrlo rijetko	infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	često	napadaji crvenila i vrućine
	manje često	hipotenzija
	vrlo rijetko	vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	dispneja
	manje često	kašalj, rinitis
Poremećaji probavnog sustava	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
Poremećaji jetre i žuči	vrlo rijetko	hepatitis, žutica, povišenje razine

		jetrenog enzima*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	alopecija, purpura, promjena boje kože, hiperhidroza, pruritus, osip, egzantem, urtikarija
	vrlo rijetko	angioedem, eritema multiforme, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotoosjetljivost
	nepoznato	toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	oticanje zglobova, grčevi u mišićima
	manje često	artralgija, mijalgija, bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	poremećaj mokrenja, nokturija, učestalo mokrenje
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	impotencija, ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	edem
	često	umor, astenija
	manje često	bol u prsima, bol, slabost
Pretrage	manje često	povećana tjelesna težina, smanjena tjelesna težina

* najčešće povezan s kolestazom

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Ograničeno je iskustvo s namjernim predoziranje u ljudi.

Simptomi

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

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

Terapija

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona iz skupine dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) 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 Norvasc ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen. Međutim, Norvasc 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 hipertenzijom.

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 i postupaka revaskularizacije u bolesnika s KBS-om.

Tablica 1. Incidencija značajnih kliničkih ishoda za CAMELOT

Ishodi	Stopa kardiovaskularnih događaja, N (%)			Amlopidin vs. Placebo	
	Amlopidin	Placebo	Enalapril	Omjer rizika (95% CI)	P- vrijednost
<u>Primarni ishod</u>					
Kardiovaskularne nuspojave	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Pojedinačno</u>					
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 zatajanje srca; CI, interval pouzdanosti; MI, infarkt miokarda; TIA, prolazni ishemični 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 Norvasc 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 Norvasc 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 Norvasca na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U istih bolesnika zabilježena je veća učestalost plućnog edema povezana s primjenom Norvasca.

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 peroralne 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/m²). 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 spermatida i Sertolijevih stanica.

Kancerogeneza, mutogeneza

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/m²) 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, vrste A
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10000 Zagreb

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

Norvasc 5 mg tablete: HR-H-228396781
Norvasc 10 mg tablete: HR-H-497864837

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. lipnja 2002
Datum posljednje obnove odobrenja: 12. listopada 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

25. ožujka 2026.