

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA



### **1. IME LEKA**

Norvasc<sup>®</sup>, 5 mg, tablete

Norvasc<sup>®</sup>, 10 mg, tablete

INN: amlodipin

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Norvasc, 5 mg, tableta:

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Norvasc, 10 mg, tableta:

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

Norvasc, 5 mg, tableta: bele do skoro bele boje, osmougaone tablete, sa utisnutom oznakom „AML 5“ i podeonom linijom sa jedne strane i oznakom proizvođača „Pfizer“ sa druge strane.

Tableta od 5 mg se može podeliti na dve jednake doze.

Norvasc, 10 mg, tableta: bele do skoro bele boje, osmougaone tablete, sa utisnutom oznakom „AML-10“ sa jedne strane i oznakom proizvođača „Pfizer“ sa druge strane.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Hipertenzija

Hronična stabilna angina pectoris

Vazospastična (Prinzmetalova) angina

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

Odrasli

Za hipertenziju kao i za anginu pectoris uobičajena početna doza leka Norvasc je 5 mg jednom dnevno, koja se može povećati do maksimalne doze od 10 mg u zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta.

Kod hipertenzivnih pacijenata, lek Norvasc je korišćen u kombinaciji sa tiazidnim diureticima, alfa-blokatorima, blokatorima beta-adrenergičkih receptora ili inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori). U terapiji angine pectoris, lek Norvasc se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim antianginoznim lekovima kod pacijenata sa anginom koja ne reaguje na nitrata i/ili odgovarajuće doze beta-blokatora.

Nije potrebno prilagođavati dozu leka Norvasc ako se istovremeno daju tiazidni diuretici, beta blokatori i ACE inhibitori.



## Posebne populacije

### Stariji pacijenti

Primena leka Norvasc u sličnim dozama kod starijih i mlađih pacijenata jednako se dobro podnosi. Preporučuje se uobičajeni režim doziranja kod starijih pacijenata, ali povećanje doze treba sprovoditi sa oprezom (videti odeljke 4.4 i 5.2).

### Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nisu ustanovljene preporuke za doziranje, tako da se određivanje doze mora sprovesti sa oprezom počevši od donje granice doznog opsega (videti odeljke 4.4 i 5.2). Nije ispitivana farmakokinetika amlodipina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Kod ovih pacijenata amlodipin treba uvesti u najnižoj dozi uz dalju postepenu titraciju.

### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Promene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom oštećenja bubrega, tako da se preporučuje primena uobičajenih doza. Amlodipin ne podleže dijalizi.

### Pedijatrijska populacija

#### Deca i adolescenti sa hipertenzijom uzrasta od 6 do 17 godina

Preporučena oralna doza za hipertenziju kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 17 godina iznosi 2,5 mg jednom dnevno kao početna doza, koja se može titrirati do 5 mg jednom dnevno ukoliko se ciljne vrednosti krvnog pritiska ne postignu nakon 4 nedelje terapije. Primena doza koje premašuju 5 mg nije ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljke 5.1 i 5.2).

#### Deca mlađa od 6 godina

Nisu dostupni odgovarajući podaci.

### Način primene

Tablete su namenjene za oralnu primenu.

## 4.3. Kontraindikacije

Amlodipin je kontraindikovan kod pacijenata sa:

- poznatom preosetljivošću na dihidropiridine, amlodipin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- teškom hipotenzijom
- šokom (uključujući i kardiogeni šok)
- opstrukcijom izlaznog trakta leve komore (npr. aortna stenoza visokog stepena)
- hemodinamski nestabilnom srčanom insuficijencijom nakon akutnog infarkta miokarda.

## 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Bezbednost i efikasnost primene amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

### Upotreba kod pacijenata sa insuficijencijom srca

Pacijente sa srčanom insuficijencijom treba lečiti sa oprezom. U dugotrajnoj, placebo-kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klase III i IV) zabeležena je veća incidencija pojave edema pluća u grupi koja je primala amlodipin u odnosu na placebo (videti odeljak 5.1). Blokatore kalcijumovih kanala, uključujući amlodipin, treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom zbog mogućeg povećanja rizika od budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

### Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo i vrednosti PIK su povišene kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, i za ove pacijente nisu ustanovljene preporuke za doziranje. Prema tome, kod ovih pacijenata

lek treba uvesti u terapiju u dozi koja odgovara donjoj granici doznog opsega i oprezno ga primenjivati kako na početku terapije tako i prilikom povećanja doze. Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre potrebna je postepena titracija doze i pažljivo praćenje stanja pacijenta.

#### Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata povećanje doze treba sprovoditi sa oprezom (videti odeljke 4.2 i 5.2).

#### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Amlodipin kod ovih pacijenata treba primenjivati u uobičajenim dozama. Promene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom oštećenja bubrega. Amlodipin ne podleže dijalizi.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, što znači da je suštinski bez natrijuma.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Efekti drugih lekova na amlodipin

##### *CYP3A4 inhibitori*

Istovremena primena amlodipina sa jakim ili umerenim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaze, azolni antigljivični lekovi, makrolidni antibiotici kao što su eritromicin i klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu dovesti do značajno povećane izloženosti amlodipinu što rezultuje povećanim rizikom od hipotenzije. Kliničke posledice ovih farmakokinetičkih varijacija su izraženije kod starijih pacijenata, što može zahtevati klinički nadzor i podešavanje doze leka.

##### *CYP3A4 induktori*

Pri istovremenoj primeni sa lekovima za koje je poznato da indukuju CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može da varira. Stoga je potrebno pratiti krvni pritisak i razmotriti podešavanje doze tokom i nakon istovremene primene amlodipina, naročito sa jakim CYP3A4 induktorima (npr. rifampicin, kantarion).

Ne preporučuje se primena amlodipina sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta jer to može dovesti do povećane bioraspoloživosti amlodipina kod nekih pacijenata i posledično do pojačanog uticaja na sniženje krvnog pritiska.

##### *Dantrolen (infuzija)*

Nakon primene verapamila i dantrolena intravenski kod životinja, uočene su letalne ventrikularne fibrilacije i kardiovaskularni kolaps povezani sa hiperkalemijom. Usled rizika od hiperkalemije, preporučuje se da se primena blokatora kalcijumovih kanala kao što je amlodipin izbegava kod pacijenata koji su skloni razvoju maligne hipertermije, kao i u terapiji zbrinjavanja maligne hipertermije.

#### Efekti amlodipina na druge lekove

Amlodipin ima aditivan efekat na sniženje krvnog pritiska kada se primeni sa drugim antihipertenzivnim lekovima.

##### *Takrolimus*

Prilikom istovremene primene takrolimusa i amlodipina postoji rizik od povećanja koncentracija takrolimusa u krvi, mada farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razjašnjen. Da bi se sprečila toksičnost takrolimusa, prilikom primene amlodipina kod pacijenata koji su na terapiji takrolimusom treba pratiti koncentracije takrolimusa u krvi i prilagoditi dozu takrolimusa kada je to potrebno.

##### *Inhibitori rapamicinske mete sisara (engl. Mechanistic Target of Rapamycin – mTOR)*

Inhibitori mTOR kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su supstrati CYP3A. Amlodipin je slab CYP3A inhibitor. Istovremena primena amlodipina sa mTOR inhibitorima može povećati izloženost mTOR inhibitorima.

## **Ciklosporin**

Studije interakcija između ciklosporina i amlodipina nisu sprovedene kod zdravih dobrovoljaca, kao ni kod drugih populacija osim kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega, gde je primećeno varijabilno povećanje minimalnih koncentracija ciklosporina (u proseku 0% - 40%). Kod pacijenata na amlodipinu kod kojih je izvršena transplantacija bubrega treba razmotriti praćenje koncentracija ciklosporina, a dozu ciklosporina treba smanjiti po potrebi.

## **Simvastatin**

Istovremena primena višestrukih doza amlodipina od 10 mg i simvastatina u dozi od 80 mg dovodi do povećanja izloženosti simvastatinu od 77% u poređenju sa primenom samo simvastatina. Kod pacijenata koji primaju amlodipin, dozu simvastatina treba ograničiti na 20 mg dnevno.

U kliničkim studijama koje su ispitivale interakcije lekova, amlodipin nije imao uticaja na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

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

### Trudnoća

Bezbednost primene amlodipina kod žena u periodu trudnoće nije utvrđena.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost pri velikim dozama (videti odeljak 5.3).

Amlodipin se u trudnoći može primeniti isključivo u slučajevima kada ne postoji bezbednija alternativna terapija i kada je rizik za majku i dete koji se odnosi na bolest veći od rizika terapije.

### Dojenje

Amlodipin se izlučuje u majčino mleko. Procenat doze leka koji se iz organizma majke prenosi na novorođenče/odojče procenjen je na 3-7% (interkvartilni opseg), sa maksimalnom vrednošću od 15%. Uticaj amlodipina na novorođenče/odojče je nepoznat. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije amlodipinom treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije amlodipinom za majku.

### Plodnost

Reverzibilne biohemijske promene glave spermatozoida zabeležene su kod nekih pacijenata lečenih blokatorima kalcijumovih kanala. Klinički podaci su nedovoljni da bi se procenio mogući uticaj amlodipina na plodnost. U jednoj studiji na pacovima uočeni su neželjeni efekti na plodnost mužjaka (videti odeljak 5.3).

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Amlodipin ima neznatan do umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ukoliko se kod pacijenta koji je na terapiji amlodipinom jave vrtoglavica, glavobolja, zamor ili mučnina, sposobnost obavljanja ovih aktivnosti može biti smanjena. Potreban je oprez, posebno na početku terapije.

## **4.8. Neželjena dejstva**

### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije tokom terapije amlodipinom su somnolencija, vrtoglavica, glavobolja, palpitacije, naleti crvenila, bol u abdomenu, mučnina, oticanje skočnih zglobova, otoci i zamor.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije su zabeležene tokom terapije amlodipinom sa sledećom učestalošću: veoma česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retke ( $< 1/10000$ ); nepoznate (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene po opadajućoj ozbiljnosti:

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	veoma retke	leukopenija, trombocitopenija
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	veoma retke	alergijske reakcije
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	veoma retke	hiperglikemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	povremene	depresija, promene raspoloženja (uključujući anksioznost), nesаница
	retke	zbunjenost
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	česte	somnolencija, vrtoglavica, glavobolja (posebno na početku terapije)
	povremene	tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoesteziје, paresteziје
	veoma retke	hipertonija, periferna neuropatija
<b>Poremećaji oka</b>	česte	vizuelni poremećaji (uključujući diplopiju)
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	povremene	tinitus
<b>Kardiološki poremećaji</b>	česte	palpitacije
	povremene	aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)
	veoma retke	infarkt miokarda
<b>Vaskularni poremećaji</b>	česte	crvenilo
	povremene	hipotenzija
	veoma retke	vaskulitis
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	česte	dispneja
	povremene	kašalj, rinitis
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	česte	abdominalni bol, mučnina, dispepsija, promena učestalosti stolice (uključujući dijareju i konstipaciju)
	povremene	povraćanje, suvoća usta
	veoma retke	pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingive
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	veoma retke	hepatitis, žutica, povećanje vrednosti enzima jetre*
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	povremene	alopecija, purpura, promene u boji kože, pojačano znojenje, svrab, osip, egzantem, urtikarija
	veoma retke	angioedem, multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, <i>Quincke</i> -ov edem, fotosenzitivnost
	nepoznate	toksična epidermalna nekroliza
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	česte	oticanje skočnog zgloba, grčevi u mišićima
	povremene	artralgija, mialgija, bolovi u leđima
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	povremene	poremećaji mokrenja, noćno mokrenje, učestalo mokrenje

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	povremene	impotencija, ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma česte	edem
	česte	umor, astenija
	povremene	bol u grudima, bol, malaksalost
Ispitivanja	povremene	povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase

\*najčešće sa holestazom

Zabeleženi su izolovani slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

Podaci o namernom predoziranju kod ljudi su ograničeni.

##### Simptomi

Raspoloživi podaci ukazuju da kod masivnog predoziranja može nastati izražena periferna vazodilatacija i da je moguća refleksna tahikardija. Bilo je prijava izražene i verovatno dugotrajne sistemske hipotenzije uključujući stanje šoka sa smrtnim ishodom.

##### Terapija

Klinički značajna hipotenzija usled predoziranja amlodipinom zahteva aktivnu kardiovaskularnu podršku, uključujući česte kontrole funkcije srca i disanja, podizanje ekstremiteta i kontrolu volumena cirkulišuće tečnosti i izlučivanja mokraće.

Davanje vazokonstriktora može pomoći u uspostavljanju vaskularnog tonusa i krvnog pritiska, ukoliko nema kontraindikacija za njegovu primenu. Intravenski kalcijum-glukonat može povoljno delovati kao antagonist blokade kalcijumskih kanala.

Ispiranje želuca može biti korisno u nekim slučajevima. Pokazano je da primena aktivnog medicinskog uglja zdravim dobrovoljcima u periodu do dva sata posle unošenja doze od 10 mg amlodipina smanjuje stepen resorpcije amlodipina.

S obzirom na to da se amlodipin vezuje za proteine plazme u visokom procentu, ne može se očekivati korist od dijalize.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Selektivni blokatori kalcijumskih kanala sa pretežno vaskularnim delovanjem; Derivati dihidropiridina

ATC šifra: C08CA01



Amlodipin je inhibitor ulaska jona kalcijuma (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijuma), tipa dihidropiridina. Amlodipin inhibira transmembranski influks jona kalcijuma u srčane i vaskularne glatke mišiće.

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina proizilazi iz direktnog relaksantnog efekta na vaskularni glatki mišić. Precizan mehanizam preko kojeg amlodipin ublažava anginu nije sasvim ustanovljen, ali amlodipin smanjuje ukupnu ishemiju miokarda preko sledeća dva dejstva:

1) Amlodipin dilatira periferne arteriole i tako smanjuje ukupni periferni otpor (engl. *afterload*) protiv kojeg radi srce. S obzirom na to da frekvencija rada srca ostaje stabilna, ovo rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebe za kiseonikom.

2) Mehanizam dejstva amlodipina takođe verovatno uključuje dilataciju glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, kako u zdravim tako i u delovima zahvaćenim ishemijom. Ova dilatacija povećava dopremanje kiseonika u miokard kod pacijenata sa spazmom koronarne arterije (Prinzmetal-ova ili varijantna angina).

Kod pacijenata sa hipertenzijom, doziranje amlodipina jednom dnevno obezbeđuje klinički značajno sniženje krvnog pritiska i u ležećem i u stojećem položaju tokom intervala od 24 sata. Usled sporog početka dejstva, akutna hipotenzija se ne javlja posle primene amlodipina.

Kod pacijenata sa anginom, primena amlodipina jednom dnevno produžava ukupno vreme na testu opterećenja, vreme do početka anginoznog bola, i vreme do depresije ST segmenta za 1 mm, i smanjuje kako frekvenciju napada angine tako i upotrebu nitroglicerina.

Amlodipin ne prouzrokuje metabolička neželjena dejstva niti promene nivoa lipida u plazmi te je pogodan za upotrebu kod pacijenata sa astmom, dijabetesom i gihtom.

#### Upotreba kod pacijenata sa oboljenjem koronarnih arterija

Delotvornost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja kod pacijenata sa oboljenjem koronarnih arterija je bila evaluirana u jednoj nezavisnoj, multicentričnoj, randomizovanoj, duplo slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji na 1997 pacijenata poznatoj po akronimu CAMELOT (engl. *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis*). Od navedenog broja pacijenata, 663 je lečeno amlodipinom 5-10 mg, 673 enalaprilom 10-20 mg, a 655 je dobijalo placebo, kao dodatak standardnoj terapiji: statini, beta blokatori, diuretici i acetilsalicilna kiselina (aspirin) – tokom 2 godine. Ključni rezultati efikasnosti prikazani su u tabeli 1. Rezultati ukazuju da kod pacijenata sa koronarnom bolešću lečenje amlodipinom smanjuje broj hospitalizacija zbog angine i smanjuje broj procedura revaskularizacije.

**Tabela 1. Incidencija klinički značajnih ishoda u CAMELOT studiji**

Ishodi	Stopa kardiovaskularnih događaja			Amlodipin vs. Placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Odnos rizika (engl. <i>Hazard Ratio</i> ) (95% CI)	P vrednost
<b>Primarni cilj</b>					
Neželjeni kardiovaskularni događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Pojedinačne komponente</b>					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacija usled angine pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatalni infarkt miokarda	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 usled CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Reanimirani zastoj srca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	nije primenljivo	0,04
Novootkrivena periferna vaskularna bolest	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skraćenice: CHF - kongestivna srčana insuficijencija (engl. *congestive heart failure*); CI - interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); TIA - prolazni ishemijski napad (engl. *transient ischemic attack*).

#### Upotreba kod pacijenata sa insuficijencijom srca

Hemodinamske studije i kontrolisane kliničke studije zasnovane na testu opterećenja kod pacijenata sa insuficijencijom srca NYHA klase II-IV su pokazale da lek Norvasc ne prouzrokuje pogoršanje mereno podnošenjem opterećenja, ejakcionom frakcijom leve komore i kliničkom simptomatologijom.

Placebo-kontrolisana studija (PRAISE) bila je dizajnirana da evaluiira pacijente sa insuficijencijom srca iz NYHA klase III-IV koji su dobijali digoksin, diuretike i inhibitore angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) i pokazala je da lek Norvasc ne dovodi do povećanja rizika za mortalitet ili kombinovanog rizika za mortalitet i morbiditet kod pacijenata sa insuficijencijom srca.

U dugotrajnom, placebo-kontrolisanom *follow-up* ispitivanju (PRAISE-2) leka Norvasc kod pacijenata sa insuficijencijom srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnih nalaza koji ukazuju na ishemijsku bolest srca kao uzrok, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, lek Norvasc nije imao uticaja na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U istoj populaciji, primena leka Norvasc bila je povezana sa učestalijom prijavom edema pluća.

#### Terapija za prevenciju infarkta miokarda (ALLHAT)

Randomizovana, duplo-slepa studija morbiditeta i mortaliteta poznata kao ALLHAT (engl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) sprovedena je sa ciljem da se uporede novi lekovi: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijumskih kanala), lizinopril 10-40 mg/dan (ACE inhibitor) kao lekovi iz prve linije terapije sa tiazidnim diuretikom hlortalidonom 12,5-25 mg/dan kod blage ili umerene hipertenzije.

Ukupno 33357 pacijenata sa hipertenzijom starosti 55 godina ili starijih, je bilo randomizovano i praćeno tokom prosečno 4,9 godina. Pacijenti su imali bar još jedan faktor rizika za koronarnu bolest srca, uključujući infarkt miokarda ili moždani udar bar 6 meseci pre uključenja u studiju ili potvrdu o ostalim ateroskleroznim bolestima srca (ukupno 51,5%), dijabetes tip 2 (36,1%), HDL-holesterol < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofiju leve komore dijagnostikovanu pomoću elektrokardiograma ili ehokardiografijom (20,9%) ili su bili aktivni pušači (21,9%).

Primarni ishod je bio zbir fatalne koronarne bolesti srca ili nefatalnih infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnim ishodima između terapije bazirane na amlodipinu i na hlortalidonu: RR (relativni rizik) 0,98; 95% CI [0,90-1,07];  $p = 0,65$ . Među sekundarnim ishodima uočena je značajno veća incidenca srčane insuficijencije (komponenta složenog kombinovanog kardiovaskularnog ishoda) u grupi koja je primala amlodipin u odnosu na grupu koja je primala hlortalidon (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38; 95% CI [1,25-1,52]  $p < 0,001$ ). Ipak, nije bilo značajne razlike u mortalitetu usled svih uzroka između terapije zasnovane na amlodipinu i na hlortalidonu: RR 0,96; 95% CI [0,89-1,02];  $p = 0,20$ .

#### Upotreba kod dece (uzrasta 6 godina i starijih)

U studiji u koju je bilo uključeno 268 dece uzrasta od 6 do 17 godina sa prevashodno sekundarnom hipertenzijom, koja je upoređivala primenu amlodipina u dozi 2,5 mg i 5 mg u odnosu na placebo, pokazano je da obe doze amlodipina dovode do značajnog sniženja sistolnog krvnog pritiska u poređenju sa placebom. Razlika između dve primenjene doze nije bila statistički značajna.

Dugotrajno dejstvo amlodipina na rast, pubertet i opšti razvoj nije ispitivano. Nije utvrđena dugotrajna efikasnost terapije amlodipinom u detinjstvu u cilju smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odraslom dobu.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija/distribucija/vezivanje za proteine plazme

Posle oralne primene terapijskih doza, amlodipin se dobro resorbuje i postiže maksimalne koncentracije u krvi 6-12 sati posle unošenja. Procenjena apsolutna bioraspoloživost je od 64-80%. Volumen distribucije je



oko 21 L/kg. *In vitro* studije su pokazale da je oko 97,5% amlodipina u cirkulaciji vezano za proteine plazme.

Hrana ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

#### Biotransformacija/eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije amlodipina je 35-50 sati, i održava se pri doziranju jednom dnevno. Amlodipin se u velikoj meri metaboliše u jetri do neaktivnih metabolita, a 10% nepromenjenog leka i 60% metabolita se izlučuje mokraćom.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Dostupni su veoma ograničeni podaci o primeni amlodipina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Klirens amlodipina je smanjen kod pacijenata sa insuficijencijom jetre što rezultuje produženim poluvremenom eliminacije i povišenim vrednostima PIK od približno 40-60%.

#### *Starija populacija*

Vreme za koje se postižu maksimalne koncentracije amlodipina u plazmi je jednako kod starijih i mlađih osoba. Klirens amlodipina pokazuje tendenciju smanjivanja sa posledičnim povećanjem vrednosti PIK i produžavanjem poluvremena eliminacije kod starijih osoba. Povećanja vrednosti PIK i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca su bila prema očekivanjima za starosnu grupu ispitivanih pacijenata.

#### *Pedijatrijska populacija*

Populaciona farmakokinetička studija sprovedena je kod 74 dece sa hipertenzijom uzrasta od 1 do 17 godina (34 pacijenta uzrasta od 6 do 12 godina i 28 pacijanata uzrasta 13 do 17 godina), koji su dobijali amlodipin u dozi između 1,25 mg i 20 mg jednom ili dva puta dnevno. Kod dece uzrasta 6 – 12 godina uobičajena vrednost oralnog klirensa (CL/F) je iznosila 22,5 L/h kod dečaka i 16,4 L/h kod devojčica, dok su vrednosti kod adolescenata starosti 13 – 17 godina bile 27,4 L/h kod dečaka odnosno 21,3 L/h kod devojčica. Uočena je velika interindividualna varijabilnost u izloženosti leku. Podaci zabeleženi kod dece mlađe od 6 godina su ograničeni.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

#### Reproduktivna toksičnost

Studije reprodukcije na pacovima i miševima su pokazale odložen porođaj, produženo trajanje porođaja i smanjeno preživljavanje okota pri primeni doza koje su približno 50 puta veće od maksimalnih preporučenih doza za ljude na osnovu mg/kg.

#### Uticaj na plodnost

Nije bilo uticaja na plodnost kod pacova tretiranih amlodipinom (mužjaci 64 dana, a ženke 14 dana pre parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta veće\* od maksimalne preporučene doze za čoveka, koja iznosi 10 mg, a na osnovu mg/m<sup>2</sup>). U drugoj studiji na pacovima u kojoj je mužjacima davan amlodipin-besilat tokom 30 dana u dozama uporedivim sa onim koje se primenjuju kod ljudi na osnovu mg/kg, uočene su smanjene vrednosti folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjena gustina sperme i smanjen broj zrelih spermatozoida i Sertolijevih ćelija.

#### Karcinogeneza, mutagenesa

Kod pacova i miševa koji su dobijali amlodipin putem hrane tokom dve godine u koncentracijama koje daju dnevne doze od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu uočeni dokazi o kancerogenosti. Najveća doza (za miševe slična sa napred pomenutom, a za pacove dva puta veća\* od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na osnovu mg/m<sup>2</sup>) bila je blizu maksimalne podnošljive doze za miševe ali ne i kod pacova.

Studije mutagenosti nisu pokazale sa lekom povezane efekte na nivou gena ili hromozoma.

\* Računato na telesnu masu pacijenta od 50 kg

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

#### Norvasc, 5 mg, tableta

Celuloza, mikrokristalna;  
Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;  
Natrijum-skrobglikolat (tip A);  
Magnezijum-stearat.

#### Norvasc, 10 mg, tableta

Celuloza, mikrokristalna;  
Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;  
Natrijum-skrobglikolat (tip A);  
Magnezijum-stearat.

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

### 6.3. Rok upotrebe

Četiri (4) godine.

### 6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C.

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

#### Norvasc, 5 mg, tableta; Norvasc, 10 mg, tableta:

Unutrašnje pakovanje je blister od PVC/PVDC/Al folije koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadži 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

### 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

PFIZER SRB D.O.O.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

## 8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Norvasc, 5 mg, tableta: 515-01-00302-16-001

Norvasc, 10 mg, tableta: 515-01-01961-18-001

## 9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Norvasc 5 mg tableta: 21.02.2001.

Norvasc 10 mg tableta: 02.12.2003.

Datum poslednje obnove dozvole:  
Norvasc, 5 mg, tableta: 22.09.2016.  
Norvasc, 10 mg, tableta: 15.03.2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2019.