

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Vazotal®, 5 mg, tablete

Vazotal®, 10 mg, tablete

INN: amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vazotal, 5 mg, tablete:

1 tableta sadrži:

amlodipin 5 mg

(što odgovara 6,934 mg amlodipin-besilata)

Vazotal, 10 mg, tablete:

1 tableta sadrži:

amlodipin 10 mg

(što odgovara 13,869 mg amlodipin-besilata)

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Vazotal, tablete, 5 mg: okrugle, ravne tablete, bele do skoro bele boje.

Vazotal, tablete, 10 mg: okrugle, ravne tablete, bele do skoro bele boje.

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 Vazotal 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 Vazotal 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 Vazotal se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim antianginoznim lekovima kod pacijenata sa anginom koja ne reaguje na nitrate i/ili odgovarajuće doze beta-blokatora.

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

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Primena leka Vazotal u sličnim dozama kod starijih i mladih 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.

Primena amlodipina u dozi od 2,5 mg namenjena pedijatrijskoj populaciji nije moguća sa tabletama leka Vazotal jačine 5 i 10 mg, jer ne postoji mogućnost deljenja tablete. Za postizanje ove doze koristiti lek odgovarajuće jačine dostupan na tržištu.

Način primene

Tablete su namenjene za oralnu primenu.

4.3. Kontraindikacije

Amlodipin je kontraindikovano 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.

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 antiglivični 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 ciljne molekule rapamicina (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
Poremećaji krvi i limfnog sistema	veoma retko	leukopenija, trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	veoma retko	alergijske reakcije
Poremećaji metabolizma i ishrane	veoma retko	hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	povremeno	depresija, promene raspoloženja (uključujući anksioznost), nesanica
	retko	zbunjenost
Poremećaji nervnog sistema	često	somnolencija, vrtoglavica, glavobolja (posebno na početku terapije)
	povremeno	tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezije, parestezije
	veoma retko	hipertonija, periferna neuropatija
Poremećaji oka	često	vizuelni poremećaji (uključujući diplopiju)
Poremećaji uha i labirinta	povremeno	tinitus
Kardiološki poremećaji	često	palpitacije
	povremeno	aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)
	veoma retko	infarkt miokarda
Vaskularni poremećaji	često	crvenilo
	povremeno	hipotenzija
	veoma retko	vaskulitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	često	dispneja
	povremeno	kašalj, rinitis
Gastrointestinalni poremećaji	često	abdominalni bol, mučnina, dispepsija, promena učestalosti stolice (uključujući dijareju i konstipaciju)
	povremeno	povraćanje, suvoća usta
	veoma retko	pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingive
Hepatobilijarni poremećaji	veoma retko	hepatitis, žutica, povećanje vrednosti enzima jetre*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	povremeno	alopecija, purpura, promene u boji kože,

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
		pojačano znojenje, svrab, osip, egzantem, urtikarija
	veoma retko	angioedem, multififormni eritem, eksfolijativni dermatitis, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, <i>Quincke</i> -ov edem, fotosenzitivnost
	nepoznato	toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	često	oticanje skočnog zgloba, grčevi u mišićima
	povremeno	artralgija, mialgija, bolovi u leđima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	povremeno	poremećaji mokrenja, noćno mokrenje, učestalo mokrenje
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	povremeno	impotencija, ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma često	edem
	često	umor, astenija
	povremeno	bol u grudima, bol, malaksalost
Ispitivanja	povremeno	povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase

*najčešće saolestazom

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

e-mail: 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 antagonista 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 frekvenca 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 frekvencu 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 No. (%)			Amlodipin vs. Placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Odnos rizika (engl. <i>Hazard Ratio</i>) (95% CI)	P vrednost

Tabela 1. Incidencija klinički značajnih ishoda u CAMELOT studiji

Ishodi	Stopa kardiovaskularnih događaja No. (%)			Amlopidin vs. Placebo	
	Amlopidin	Placebo	Enalapril	Odnos rizika (engl. <i>Hazard Ratio</i>) (95% CI)	P vrednost
<u>Primarni cilj</u>					
Neželjeni kardiovaskularni događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Pojedinačne komponente</u>					
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 Vazotal ne prouzrokuje pogoršanje mereno podnošenjem opterećenja, ejekcionom 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 Vazotal 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) amlodipina 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, amlodipina nije imao uticaja na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U istoj populaciji, primena amlodipina 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 dijagnostikovano 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 pacijenata 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 toksikost

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/m²). 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, mutageneza

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/m²) 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

Vazotal, 5 mg, tablete:

- Celuloza, mikrokristalna;
- Skrob, preželatizovani;
- Magnezijum-stearat

Vazotal, 10 mg, tablete:

- Celuloza, mikrokristalna;
- Skrob, preželatizovani;
- Magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi ispod 30°C u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Vazotal, 5 mg, tablete

Vazotal, 10 mg, tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC-Al blister sa 10 tableta. Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistere (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)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put b.b.
26300 Vršac
Republika Srbija

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Vazotal, 5 mg, tableta: 515-01-02168-19-001
Vazotal, 10 mg, tableta: 515-01-02169-19-001

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

Datum prve dozvole: 21.05.2004.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.02.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2020.