

## REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

LOPRESS tablete 5 mg  
LOPRESS tablete 10 mg  
*amlodipin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

LOPRESS tablete 5 mg  
Svaka tableta sadrži 5 mg amlodipina u obliku amlodipin besilata.  
LOPRESS tablete 10 mg  
Svaka tableta sadrži 10 mg amlodipina u obliku amlodipin besilata.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

### 4. KLINIČKE POJEDINOSTI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### **Odrasli**

Uobičajena početna doza za liječenje hipertenzije i angine iznosi 5 mg amlodipina, jedanput na dan, što se može povisiti do maksimalne doze od 10 mg, ovisno o terapijskom odgovoru pojedinog bolesnika.

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

Pri istodobnoj primjeni tiazidnih diuretika, beta-blokatora i ACE inhibitora, nije potrebno prilagođavanje doze amlodipina.

##### **Posebne populacije**

##### **Starije osobe**

Slične doze amlodipina podjednako dobro podnose stariji i mlađi bolesnici. Stoga se preporučuje uobičajeno doziranje u starijih bolesnika, ali povišenje doze zahtijeva dodatan oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### **Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre**

Nisu utvrđene preporuke za doziranje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Stoga je potrebno s oprezom odrediti dozu i započeti s nižim dozama (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, terapiju je potrebno započeti s najnižom dozom i polagano titrirati.

### **Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega**

Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega, zbog toga se preporučuje uobičajeno doziranje. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom.

### **Pedijatrijska populacija**

#### **Djeca i adolescenti s hipertenzijom u dobi od 6 godina 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 povisiti 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 mlađa od 6 godina**

Nisu dostupni podaci.

#### **Način primjene**

Za primjenu kroz usta.

### **4.3. Kontraindikacije**

Amlodipin je kontraindiciran u bolesnika:

- ▯ s preosjetljivošću na amlodipin, derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- ▯ s teškom hipotenzijom
- ▯ u šoku (uključujući kardiogeni šok)
- ▯ s opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- ▯ s hemodinamski nestabilnim zatajenjem srca nakon akutnog infarkta miokarda.

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

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

#### *Bolesnici sa zatajenjem srca*

U liječenju bolesnika sa zatajenjem srca potreban je oprez. U dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s teškim zatajenjem 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 (vidjeti dio 5.1). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, s obzirom da mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti.

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije produženo je poluvrijeme amlodipina i više su AUC vrijednosti, ali preporuke za doziranje nisu utvrđene. Zbog toga je terapiju potrebno započeti primjenom nižih doza uz poseban oprez, i na početku terapije i prilikom povišenja doze. Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre potrebno je pažljivo nadzirati i polagano im titrirati dozu.

#### *Stariji bolesnici*

Oprez je potreban kod povećanja doze u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### *Zatajenje bubrega*

U bolesnika sa zatajenjem bubrega, amlodipin se može primjenjivati u uobičajenoj dozi. Promjene koncentracije amlodipina u plazmi ne ovise o stupnju oštećenja bubrežne funkcije. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom.

### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Uticaj 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 povišati izloženost amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih promjena može biti izraženiji u starijih osoba. Stoga može biti potreban klinički nadzor i prilagođavanje doze.

#### *CYP3A4 induktori*

Nisu dostupni podaci o učinku CYP3A4 induktora na amlodipin. Kod istovremene primjene CYP3A4 induktora (npr. rifampicin, gospina trava/*Hypericum perforatum*) razina amlodipina u plazmi može biti smanjena. Oprez je potreban kod istovremene primjene amlodipina i CYP3A4 induktora.

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa, jer se u nekih bolesnika može povećati bioraspoloživost što dovodi do pojačanih učinaka 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.

#### **Uticaj amlodipina na druge lijekove**

Učinci amlodipina na smanjenje krvnoga tlaka doprinose učincima na smanjenje krvnoga tlaka drugih antihipertenzivnih lijekova.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije uticao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina ili 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 potrebno je ograničiti na 20 mg dnevno.

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

##### *Trudnoća*

Sigurnost primjene amlodipina u trudnica nije utvrđena.

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 sama bolest predstavlja veći rizik za majku i fetus.

##### *Dojenje*

Nije poznato izlučuje li se amlodipin u majčino mlijeko. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije amlodipinom potrebno je 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 biohemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci nisu dovoljni za utvrđivanje potencijalnog učinka amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima, zabilježeni su štetni učinci po mušku plodnost (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Amlodipin može malo ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Ako bolesnik koji uzima amlodipin ima omaglicu, glavobolju, umor ili mučninu, sposobnost reagiranja može biti narušena. Stoga se preporučuje oprez, osobito na početku liječenja.

#### **4.8. Nuspojave**

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tokom terapije su somnolencija, omaglica, glavobolja, palpitacije, crvenilo uz osjećaj vrućine, bol u abdomenu, mučnina, oticanje gležnjeva, edem i umor.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave su opažene i prijavljene tokom terapije amlodipinom, uz učestalost: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

	VEOMA ČESTO	ČESTO	NEUOBIČAJE NO	RIJET KO	VEOMA RIJETKO
Srčani poremećaji		palpitacije			Srčani udar, aritmija, ventrikularna tahikardija, atrijalna fibrilacija
Poremećaji krvotoka i limfnog sistema					trombocitopenija, leukocitopenija
Poremećaji nervnog sistema	somnolencija, omaglica, glavobolja (naročito na početku liječenja)	Pospanost, vrtoglavica, glavobolja	Tremor, promjene okusa, sinkopa, hipoestezije, parestezije		Periferna neuropatija, hipertenzija
Poremećaji oka			poremećaj vida		
Poremećaji uha			tinitus		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Dispneja, rinitis		Kašalj
Gastrointestinalni poremećaji		Bolovi u trbuhu, mučnina	Povraćanje, dispepsija, promjena frekvencije stolice (proljev, zatvor), suhoća usta		Pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingive
Bubrežni i urinarni poremećaji			Poremećaj mokrenja, nikturija, dizurija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		otok gležnja	Alopecija, purpura, promjene boje kože, pojačano znojenje, svrbež, osip kože		Angioedem, eritema multiforme, urtikarija, ekfolijativni dermatitis, Steven-Johnsonov sindrom
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva			Artralgija, mialgija, grčevi u mišićima, bolovi u leđima		
Poremećaji metabolizma i prehrane					Hiperglikemija

Vaskularni poremećaji		Vrućine u gornjem dijelu tijela praćene crvenilom	Hipotenzija		Vaskulitis
Opšti poremećaji i promjene na mjestu aplikacije		Edemi, umor	Bol u prsima, astenija malaksalost		
Poremećaj imunološkog sistema					Alergijske reakcije
Hepatobilijarni poremećaji					Hepatitis, žutica, holestaza, poremećaj jetrenih enzima
Poremećaji reproduktivnog sistema i prsa		Impotencija, ginekomastija			
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica, promjene raspoloženja (uključujući anksioznost, depresiju)		konfuzija	

Zabilježeni su izolirani slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma.

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: **[www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba)**

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: **[b.tubic@almbih.gov.ba](mailto:b.tubic@almbih.gov.ba)**)

#### **4.9. Predoziranje**

Ograničeno je iskustvo s namjernim predoziranje u ljudi.

##### *Simptomi*

Raspoloživi podaci ukazuju da bi značajno predoziranje moglo izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju i moguću refleksnu tahikardiju. Prijavljeni su slučajevi teške i vjerojatno produljene sistavne hipotenzije sve do šoka sa smrtnim ishodom.

##### *Liječenje*

Klinički značajna hipotenzija uzrokovana predoziranje amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često motrenje srčane i respiratorne funkcije, povišen položaj ekstremiteta i pažljivo praćenje volumena tekućine u cirkulaciji te volumena izlučene mokraće. Vazokonstriktor može biti od pomoći u uspostavljanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski primijenjen kalcijev glukonat može biti koristan u suzbijanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

U nekim bi slučajevima ispiranje želuca moglo biti korisno. Primjena aktivnog ugljena do dva sata nakon primjene 10 mg amlodipina je smanjila brzinu apsorpcije amlodipina u zdravih dobrovoljaca. Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže na proteine plazme, dijaliza vjerojatno ne bi bila korisna.

## 5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

**Farmakoterapijska skupina:** Blokatori kalcijevih kanala

Farmakoterapijska skupina: selektivni blokatori kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učinkom, 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 antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom učinku opuštanja glatkih mišića krvnih žila. Tačan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen. Međutim, amlodipin 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 dopremanje kisika miokardu u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina). U bolesnika s hipertenzijom doziranje jednom dnevno osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju tijekom 24-satnog razdoblja. Zbog polaganog nastupa djelovanja, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

U bolesnika s anginom, primjena amlodipina jednom na dan produljuje ukupno vrijeme tjelesne aktivnosti, vrijeme do nastupa angine i vrijeme do snižavanja ST-segmenta za 1 mm, te smanjuje učestalost napada angine i potrošnju tableta nitroglicerina.

Amlodipin nije povezan ni sa kakvim štetnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida u plazmi, te je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

#### *Primjena u bolesnika s koronarnom bolesti srca (KBS)*

Učinkovitost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja u bolesnika s koronarnom bolešću srca (engl. coronary artery disease/CAD) ispitivana je u neovisnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u 1997 bolesnika: usporedba amlodipina u odnosu na enalapril s obzirom na sprječavanje pojave tromboze (CAMELOT/Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). 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.

#### *Primjena u bolesnika sa zatajenjem srca*

Hemodinamička ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja temeljena na tjelesnoj aktivnosti u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje u smislu podnošenja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke te kliničke simptomatologije.

U placebo kontroliranom ispitivanju (PRAISE) u kojemu su procjenjivani bolesnici sa zatajenjem srca NYHA klase III-IV koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, pokazalo se da amlodipin ne dovodi do porasta rizika od smrtnosti, odnosno kombinirane smrtnosti i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

U nastavku dugotrajnog placebo kontroliranog ispitivanja amlodipina (PRAISE-2) u bolesnika sa zatajenjem 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 amlodipina na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U toj istoj populaciji amlodipin je bio povezan s više prijavi plućnog edema.

### ***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 33357 bolesnika s hipertenzijom u dobi od 55 godina i više koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika koronarne bolesti srca, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5 %), dijabetes tipa II (36,1 %), HDL kolesterol <35 mg/dl (11,6 %), elektrokardiogramom ili ehokardiogramom dijagnosticiranu hipertrofiju lijevog ventrikula (20,9 %), trenutno pušenje cigareta (21,9 %).

Primarni ishod je bila kombinacija smrtonosne koronarne bolesti srca i nesmrtonosnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije koja se temeljila na amlodipinu i one koja se temeljila na klortalidonu: relativni rizik (RR) 0,98 95 % CI (interval pouzdanosti, 0,90-1,07),  $p=0,65$ . Među sekundarnim ishodima, incidencija zatajenja srca (komponenta zbirnog kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) 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 amlodipinske i klortalidonske skupine. RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

### ***Primjena u djece (u dobi od 6 i više godina)***

U ispitivanju u kojem je sudjelovalo 268 djece u dobi od 6 do 17 godina s pretežno sekundarnom hipertenzijom, uspoređivale su se doze amlodipina od 2,5 mg i 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 dugotrajna djelotvornost liječenja djece amlodipinom u smislu smanjenja 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 između 6-12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna biološka raspoloživost iznosi između 64 i 80 %, a volumen raspodjele približno 21 l/kg. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je približno 97,5 % cirkulirajućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Uzimanje hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

### ***Biotransformacija/eliminacija***

Terminalno poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi oko 35-50 sati i sukladno 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 do postizanja vršne koncentracije amlodipina u plazmi je slično u starijih osoba i mlađih ispitanika. U starijih bolesnika klirens amlodipina se smanjuje, s posljedičnim povećanjem AUC (površina ispod krivulje) i poluvremena eliminacije. Povećanja površine ispod krivulje i poluvremena eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem 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 12 mjeseci 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 u

dobi 6 do 12 godina i u adolescenata u dobi 13 do 17 godina tipični oralni klirens (CL/F) iznosio je 22,5 i 27,4 l/h za dječake, odnosno 16,4 i 21,3 l/h za djevojčice. Uočena je velika varijabilnost u izloženosti između pojedinih ispitanika. Ograničeni su podaci za djecu mlađu od 6 godina.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### *Reproduktivna toksikologija*

Reproduktivna ispitivanja u štakora i miševa su pokazala produljenje termina poroda, produljeno trajanje poroda 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 dana i ženke 14 dana prije parenja) do 10 mg/kg/dan (8 puta\* najviša preporučena doza za ljude od 10 mg na temelju mg/m<sup>2</sup>). 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 folikulstimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjenje gustoće sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

#### *Kancerogeneza, mutogeneza*

Nije dokazana kancerogenost na štakorima i miševima koji su dobivali amlodipin u hrani tokom dvije godine, u koncentracijama izračunatim za razinu dnevne doze od 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/m<sup>2</sup>) 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 kromosoma.

\* na temelju tjelesne težine bolesnika od 50 kg

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### LOPRESS 5 mg, LOPRESS 10 mg

- mikrokristalna celuloza,
- manitol,
- kopovidon,
- koloidni silicij dioksid,
- natrijum škrobni glikolat
- magnezij stearat.

### 6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

### 6.3. Rok trajanja

3 godine.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

LOPRESS tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!  
Ne postoje posebne mjere pri čuvanju lijeka.

### 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 5 mg amlodipina u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).  
Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 10 mg amlodipina u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).



**6.6 Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova**

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

**6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ ( administrativno sjedište )**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

**PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA ( mjesto puštanja lijeka u promet )**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

**NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET:**

LOPRESS, 30 tableta po 5 mg u kutiji: 04-07.3-2-4833/15 od 01.10.2015.

LOPRESS, 30 tableta po 10 mg u kutiji: 04-07.3-2-4834/15 od 01.10.2015.

**9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA:**

Oktobar, 2015.