

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lopin 5 mg tablete
Lopin 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.

Lopin 5 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s oznakom 5 na jednoj strani tablete.

Lopin 10 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s oznakom 10 na jednoj strani tablete.

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 liječenje hipertenzije i angine pectoris je 5 mg amlodipina jednom dnevno koja se može povećati do maksimalno 10 mg, ovisno o terapijskom odgovoru pojedinog bolesnika.

U bolesnika s hipertenzijom amlodipin se može uzimati u kombinaciji s tiazidskim diureticima, alfa blokatorima, blokatorima beta-adrenergičnih receptora ili s ACE-inhibitorima.

Kod angine pectoris, amlodipin se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje angine u bolesnika s anginom pectoris koja je otporna na nitrata i/ili odgovarajuće doze beta blokatora.

Istodobna primjena amlodipina s tiazidskim diureticima, beta-blokatorima i ACE-inhibitorima, ne zahtijeva prilagodbu doze amlodipina.

Posebne populacije

Starije osobe

Iste doze amlodipina podjednako dobro podnose starije i mlade osobe. Stoga se preporučuje uobičajeno doziranje u starijih bolesnika, a povišenje doze zahtijeva dodatnu pažnju (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Oštećenje funkcije 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.

Oštećenje funkcije bubrega:

Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stupnjem oštećenja bubrega, stoga se preporučuje uobičajeno doziranje. Amlodipin se ne može odstraniti dijalizom.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti s hipertenzijom u dobi 6-17 godina:

Preporučena početna doza u pedijatrijskoj populaciji u dobi 6-17 godina je 2,5 mg jednom dnevno peroralno, a ako se nakon 4 tjedna ne postigne zadovoljavajuće snižavanje tlaka može se titrirati do 5 mg jednom dnevno. Doze veće od 5 mg amlodipina na dan nisu proučavane u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dijelove 5.1. i 5.2.).

Doza od 2,5 mg ne može se postići s Lopin 5 mg tabletom, jer ove tablete nisu predviđene za lomljenje na dva jednaka dijela.

Djeca u dobi ispod 6 godina:

Nema podataka.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Primjena ovog lijeka kontraindicirana je kod sljedećih stanja:

- preosjetljivost na djelatnu tvar, derivat dihidropiridina ili na 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.

Zatajenje srca

U liječenju bolesnika sa zatajivanjem srca neophodan je oprez. U dugotrajnoj, placebo-kontroliranoj studiji gdje je amlodipin bio primjenjivan u bolesnika s teškim zatajivanjem srca (NYHA stupanj III i IV), prijavljena incidencija plućnog edema bila je viša u skupini bolesnika koji su uzimali amlodipin 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 s obzirom da mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre produžen je poluživot amlodipina te su više AUC (od engl. area under the curve – površina ispod krivulje) 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.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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:

Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može značajno povisiti 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*).

Sok od grejpa:

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 hiperkalemijom. Zbog rizika od hiperkalemije, preporučuje se izbjegavanje istodobne 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 krvnog tlaka doprinose učincima na smanjenje krvnog 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 istodobne 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:

Istodobna 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. Ispitivanja na životinjama pri visokim dozama pokazala su reproduktivnu 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 – 7 %, uz maksimum od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja amlodipinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

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

Lopin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima 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 ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) 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
SRČANI POREMEĆAJI	često: palpitacije manje često: aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrija) vrlo rijetko: infarkt miokarda
POREMEĆAJI UHA I LABIRINTA	manje često: tinitus
POREMEĆAJI OKA	često: poremećaj vida (uključujući diplopiju)
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 gingive
OPĆI POREMEĆAJI I REAKCIJE NA MJESTU PRIMJENE	vrlo često: edem često: umor, astenija manje često: bol u prsištu, bol, slabost
POREMEĆAJI JETRE I ŽUČI	vrlo rijetko: hepatitis, žutica, povećane vrijednosti jetrenih enzima*
POREMEĆAJI IMUNOLOŠKOG SUSTAVA	vrlo rijetko: alergijske reakcije
PRETRAGE	manje često: povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine
POREMEĆAJI METABOLIZMA I PREHRANE	vrlo rijetko: hiperglikemija
POREMEĆAJI MIŠIĆNO-KOŠTANOG SUSTAVA I VEZIVNOG TKIVA	često: oticanje zglobova, grčevi mišića manje često: artralgija, mialgija, bolovi u leđima
POREMEĆAJI ŽIVČANOG SUSTAVA	često: omaglica, glavobolja (osobito na početku terapije) manje često: tremor, poremećaj okusa, sinkopa, hipoestezija, parestezija vrlo rijetko: hipertonija, periferna neuropatija nepoznato: ekstrapiramidalni poremećaj
PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI	manje često: depresija, promjene raspoloženja (uključujući tjeskobu), insomnija

	rijetko: smetenost
POREMEĆAJI BUBREGA I MOKRAČNOG SUSTAVA	manje često: poremećaj mokrenja, nokturija, učestalo mokrenje
POREMEĆAJI REPRODUKTIVNOG SUSTAVA I DOJKI	manje često: impotencija, ginekomastija
POREMEĆAJI DIŠNOG SUSTAVA, PRSIŠTA I SREDOPRSJA	često: dispneja manje često: kašalj, rinitis
POREMEĆAJI KOŽE I POTKOŽNOG TKIVA	manje često: alopecija, purpura, promjena boje kože, hiperhidroza, svrbež, osip, egzantem, urtikarija vrlo rijetko: angioedem, eritema multiforme, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotoosjetljivost nepoznato: toksična epidermalna nekroliza
KRVOŽILNI POREMEĆAJI	često: napadaji crvenila i vrućine manje često: hipotenzija vrlo rijetko: vaskulitis

* najčešće povezan s kolestazom

Zabilježeni su izolirani slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma.

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

Postojeći podaci ukazuju na to da bi značajno predoziranje amlodipinom moglo izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju i moguću refleksnu tahikardiju. Prijavljeni su i slučajevi značajne i vjerojatno produljene sustavne hipotenzije uključujući i šok 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 uslijed predoziranja amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući učestalo nadziranje kardijalne i respiratorne funkcije, povišen položaj udova i pozorno praćenje volumena tekućine u cirkulaciji kao i volumena izlučenog urina.

Vazokonstriktori mogu biti korisni u uspostavljanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacija za njihovu primjenu. Intravenski primijenjen kalcij glukonat može pomoći u suzbijanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

Lavaža želuca može biti korisna u nekim slučajevima. Primjena aktivnog ugljena u zdravih dobrovoljaca neposredno nakon ili unutar 2 sata nakon ingestije 10 mg amlodipina značajno je smanjila apsorpciju amlodipina.

Kako se amlodipin u velikoj mjeri veže za proteine plazme, dijaliza vjerojatno ne bi bila od koristi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: blokatori kalcijevih kanala, derivati dihidropiridina
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.

Mehanizma djelovanja

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom učinku opuštanja glatkih mišića krvnih žila. Točan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti razjašnjen, no zna se da amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina:

1. amlodipin širi periferne arteriole i tako smanjuje ukupni periferni otpor (afterload) protiv kojeg srce pumpa krv. Kako srčana frekvencija ostaje ista, 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 ishemičnim područjima. Širenjem se povećava dotok kisika u miokard bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

Farmakodinamički učinci

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 polaganog početka djelovanja, akutna hipotenzija nije svojstvena ovom lijeku.

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 upotrebu tableta nitroglicerina.

Amlodipin nije povezan s nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama u lipidima plazme, pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Primjena u koronarnoj bolesti srca (KBS)

Djelotvornost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja u bolesnika s koronarnom bolesti 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 acetylsalicylic acid, 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					
	Stopa kardiovaskularnih događaja, N (%)			Amlodipin vs. Placebo	
Ishodi	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Omjer rizika (95% CI)	P- vrijednost
Primarni ishod					
Kardiovaskularne nuspojave	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Pojedinačno					
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 zatajenje srca; CI, interval pouzdanosti; MI, infarkt miokarda; TIA, prolazni ishemični napadaj

Primjena amlodipina u bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamičke studije i kontrolirana klinička ispitivanja tjelesne aktivnosti u bolesnika s NYHA II-IV klasom zatajenja srca, pokazali su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje tolerancije fizičkog opterećenja, istisne frakcije lijevog ventrikula te kliničkih simptoma.

U placebo kontroliranoj studiji (PRAISE) u kojoj su procjenjivani bolesnici s NYHA III-IV klasom srčanog zatajenja 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 zatajivanjem srca. U nastavku dugotrajne placebo kontrolirane studije (PRAISE-2) u bolesnika s NYHA III i IV klasom srčanog zatajenja bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji ukazuje na ishemijsku bolest u podlozi, a koji su uzimali stabilne doze ACE-inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U istoj skupini bolesnika opažena je povećana učestalost plućnog edema povezana s primjenom amlodipina.

Ispitivanje terapije za prevenciju srčanog udara (ALLHAT)

Randomizirana dvostruko slijepa studija smrtnosti i pobola pod nazivom „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“ provedena je kako bi se usporedili noviji lijekovi: amlodipin u dozi od 2.5 mg-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili

lizinopril u dozi od 10 mg-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao prva linija terapije u usporedbi s tiazidskim diuretikom klortalidonom u dozi od 12.5 mg-25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno je randomizirano 33 357 hipertenzivnih bolesnika 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 uključanja u ispitivanje), ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51.5%), tip 2 dijabetes (36.1%), HDL-kolesterol <35 mg/dL (11.6%), hipertrofiju lijevog ventrikula dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili ehokardiogramom (20.9%), pušenje (21.9%).

Primarni cilj ispitivanja je bila kombinacija smrtonosne koronarne bolesti srca i nesmrtonosnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom cilju između amlodipinske i klortalidonske terapije (relativni rizik (RR) 0.98 95% CI (granice pouzdanosti, 0.90-1.07), p=0.65). Među sekundarnim ciljevima, incidencija srčanog zatajenja (komponenta udruženog kombiniranog kardiovaskularnog cilja ispitivanja) je bila značajno viša u skupini liječenoj amlodipinom u odnosu na skupinu liječenu klortalidonom (10.2% u usporedbi s 7.7%, RR 1.38, 95% CI (1.25-1.52) p<0.001). Ipak, nije bilo značajne razlike u ukupnoj smrtnosti zbog svih uzroka između amlodipinske i klortalidonske skupine. RR 0.96 95% CI (0.89-1.02) p=0.20.

Pedijatrijska populacija

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

U studiji u kojoj je sudjelovalo 268 djece u dobi 6-17 godina uglavnom sa sekundarnom hipertenzijom uspoređivala se doza amlodipina od 2,5 mg i 5 mg s placebom. Pokazalo se da obje doze amlodipina snižavaju sistolički tlak značajnije od placeba. Razlika između dvije ispitivane doze amlodipina nije bila statistički značajna.

Dugoročni učinci amlodipina na rast, pubertet i opći razvoj nisu ispitivani. Također nije utvrđena dugoročna učinkovitost liječenja djece amlodipinom na smanjenje kardiovaskularne smrtnosti i pobola u odrasloj dobi.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija, distribucija, vezanje za proteine plazme

Nakon peroralne primjene terapijskih doza amlodipin se dobro apsorbira a vršna koncentracija u krvi postiže se 6 do 12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna bioraspodivnost je između 64 i 80%. Volumen distribucije je približno 21 L/kg. Studije *in vitro* su pokazale da je približno 97.5% cirkulirajućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Bioraspodivnost 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, a 10% nepromijenjene djelatne tvari i 60% metabolita se izlučuje urinom.

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 postizanja vršne koncentracije amlodipina u plazmi je slično u starijih i u mladih osoba. U starijih se bolesnika klirens amlodipina smanjuje, rezultirajući povećanjem AUC i poluvremena eliminacije u starijih bolesnika. Povećanje AUC i poluvremena eliminacije lijeka u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bilo je očekivano za tu dobnu skupinu ispitanika.

Pedijatrijska populacija

Provedena je farmakokinetička studija na 74 djeteta s hipertenzijom u dobi od 1 do 17 godina (34 bolesnika u dobi 6-12 godina i 28 bolesnika u dobi 13-17 godina) koji su dobivali 1,25 do 20 mg amlodipina jednom ili dva puta na dan. Tipični oralni klirens (CL/F) bio je 22,5 L/h (dob 6-12 godina) i 27,4 L/h (dob 13-17 godina) za muški spol, odnosno 16,4 L/h (dob 6-12 godina) i 21,3 L/h (dob 13-17 godina) za ženski spol. Primijećena je velika varijabilnost u izloženosti pojedinaca između pojedinih ispitanika. Podaci za djecu mlađu od 6 godina su ograničeni.

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.

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.

Kancerogenost i mutageneza

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 mutageneze nisu pokazala djelovanje niti na razini gena, ni na razini kromosoma.

* na temelju tjelesne mase bolesnika od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

kalcijev hidrogenfosfat, dihidrat
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev škroboglikolat, vrste A
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju, zaštićeno od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

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

60 (6x10) tableta u (PVC/PVDC//Al) blisteru

90 (9x10) tableta u (PVC/PVDC//Al) blisteru

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lopin 5 mg tablete: HR-H-418532393

Lopin 10 mg tablete: HR-H-053759540

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. studenog 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. studenog 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.07.2022.