

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Vilpin 5 mg tablete
Vilpin 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 5 mg ili 10 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Vilpin 5 mg tablete su bijele, okrugle tablete promjera 8 mm. Jedna strana tablete je blago udubljena s oznakom "A5" i urezom, a druga strana tablete je blago izbočena i bez oznaka.

Vilpin 10 mg tablete su bijele, okrugle tablete promjera 11 mm. Jedna strana tablete je blago udubljena s oznakom "A10" i urezom, a druga strana tablete je blago izbočena i bez oznaka.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

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 u bolesnika s hipertenzijom i anginom je 5 mg amlodipina jednom dnevno. Doza se može povećati do maksimalne doze od 10 mg, ovisno o terapijskom odgovoru pojedinog bolesnika.

U bolesnika s hipertenzijom, amlodipin se koristi u kombinaciji s tiazidnim diureticima, alfa-blokatorima, beta-blokatorima ili inhibitorima angiotenzin-konvertirajućega enzima (ACE inhibitor).

U bolesnika s anginom, amlodipin se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antianginicima u bolesnika s anginom otpornom na nitrata i/ili odgovarajuće doze beta-blokatora.

Dozu amlodipina nije potrebno prilagođavati pri istodobnoj primjeni tiazidnih diuretika, beta-blokatora i inhibitora angiotenzin-konvertirajućega enzima.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Iste doze amlodipina podjednako dobro podnose starije i mlađe osobe. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika, a povišenje doze zahtijeva dodatnu pažnju i oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nisu utvrđene preporuke za doziranje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Stoga je potrebno pažljivo 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 oštećenjem funkcije bubrega

Promjene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega te stoga nije potrebno prilagođavati dozu amlodipina u toj skupini bolesnika. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti s hipertenzijom u dobi od 6 do 17 godina

Za liječenje hipertenzije kod djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina, preporučuje se početna doza od 2,5 mg jedanput dnevno peroralno. Ako se ne postignu željene vrijednosti krvnoga tlaka nakon 4 tjedna liječenja, doza se titriranjem može povisiti do maksimalno 5 mg jedanput na dan. Doze više od 5 mg dnevno nisu ispitivane u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Djeca mlađa od 6 godina

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Amlodipin je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar, derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- teška hipotenzija
- šok (uključujući kardiogeni šok)
- opstrukcija izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- hemodinamički nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nije utvrđena djelotvornost i sigurnost primjene amlodipina u hipertenzivnoj krizi.

Bolesnici sa zatajivanjem srca

U liječenju bolesnika sa zatajivanjem srca neophodan je oprez. U dugotrajnom, placebo-kontroliranom ispitivanju u bolesnika s teškim zatajivanjem srca (NYHA stupanj III i IV), prijavljena incidencija plućnog edema bila je viša u skupini bolesnika liječenog amlodipinom nego u skupini koja je dobivala

placebo, ali to nije ukazivalo na pogoršanje zatajivanja srca (vidjeti dio 5.1.). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, obzirom da mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije produžen je poluživot eliminacije amlodipina te su AUC (engl. *area under the curve* - površina ispod krivulje) vrijednosti više, ali preporuke za doziranje nisu utvrđene. Stoga je u tih bolesnika terapiju potrebno započeti primjenom nižih doza uz poseban oprez, i za vrijeme započinjanja liječenja i prilikom povećavanja doze. U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije potrebno je polagano titriranje doze i pomni nadzor.

Stariji bolesnici

Kod starijih bolesnika potreban je oprez kod povećanja doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

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

Natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci 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 dilitiazem) može značajno povišiti izloženost amlodipinu, što dovodi do povećanog rizika od hipotenzije. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih promjena može biti izraženiji u starijih osoba. Stoga može biti potreban klinički nadzor i prilagođavanje doze.

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

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

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

Učinci amlodipina na druge lijekove

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

Takrolimus

Postoji rizik od porasta razine takrolimusa u krvi tijekom njegove istodobne primjene s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razine takrolimusa u krvi i po potrebi prilagođavanje doze 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 interakcija između ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili u drugim skupinama osim u bolesnika s transplantacijom bubrega kod kojih je primijećen varijabilan porast najnižih koncentracija (prosjeak 0 – 40 %) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razine ciklosporina u bubrežno transplantiranih bolesnika koji uzimaju 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 potrebno je ograničiti na 20 mg dnevno.

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 ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Primjena u trudnoći preporučuje se samo ako nema sigurnije alternative i ako bolest predstavlja veći rizik za majku i fetus.

Dojenje

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 do 7 %, uz maksimum od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat.

Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dojenče i korist terapije amlodipinom za majku.

Plodnost

U nekih bolesnika koji su uzimali blokatore kalcijevih kanala, zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci nisu dovoljni za utvrđivanje potencijalnog učinka amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima, zabilježene su nuspojave povezane s muškom plodnošću (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Amlodipin 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 somnolencija, omaglica, glavobolja, palpitacije, crvenilo uz osjećaj vrućine, bol u abdomenu, mučnina, oticanje zglobova, edem i umor.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene tijekom liječenja s amlodipinom kategorizirane su prema sustavu organa i učestalosti.

Učestalost se definira kao: 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 prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	leukocitopenija, trombocitopenija	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	alergijske reakcije	Vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija	Vrlo rijetko
Psihijatrijski poremećaji	depresija, promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), nesаница	Manje često
	konfuzija	Rijetko
Poremećaji živčanog sustava	somnolencija, omaglica, glavobolja (osobito na početku liječenja)	Često
	tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezija	Manje često
	hipertonija, periferna neuropatija	Vrlo rijetko
	ekstrapiramidalni poremećaj	Nepoznato
Poremećaji oka	poremećaji vida (uključujući diplopiju)	Često
Poremećaji uha i labirinta	tinitus	Manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	Često
	aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atriya)	Manje često
	infarkt miokarda	Vrlo rijetko
Krvožilni poremećaji	napadaji crvenila i vrućine	Često
	hipotenzija	Manje često
	vaskulitis	Vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	Često
	kašalj, rinitis	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	abdominalni bolovi, mučnina, dispepsija, poremećaj u radu crijeva (uključujući proljev i konstipaciju)	Često
	povraćanje, suha usta	Manje često
	pankreatitis, gastritis, hiperplazija	

	gingive	Vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	hepatitis, žutica, povišene vrijednosti jetrenih enzima (najčešće povezan s kolestazom)	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija, purpura, promjena boje kože, pojačano znojenje, pruritus, osip, egzantem, urtikarija	Manje često
	angioedem, erythema multiforme, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotoosjetljivost	Vrlo rijetko
	Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	oticanje zglobova, grčevi u mišićima	Često
	artralgija, mijalgija, bol u leđima	Manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	poremećaj mokrenja, nokturija, učestalo mokrenje	Manje često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	impotencija, ginekomastija	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	edem	Vrlo često
	umor, astenija	Često
	bol u prsima, bol, opća slabost	Manje često
Pretrage	povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine	Manje često

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

Podaci o namjernom predoziranju u ljudi su ograničeni.

Simptomi

Raspoloživi podaci ukazuju da se u slučaju vrlo značajnog prekoračenja doze amlodipina, predoziranje može očitovati prekomjernom perifernom vazodilatacijom i mogućom refleksnom tahikardijom. Zabilježeni su i slučajevi značajne i vjerojatno produljene sustavne hipotenzije, uključujući 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.

Liječenje

Klinički značajna hipotenzija koja nastaje kao posljedica predoziranja amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često praćenje funkcija kardiovaskularnog i dišnog sustava, povišen položaj ekstremiteta i pažljivo praćenje cirkulirajućeg volumena tekućine i diureze.

Vazokonstriktor može biti koristan u uspostavljanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da ne postoji kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski se može primijeniti i kalcijev glukonat, u svrhu antagoniziranja učinaka blokade kalcijevih kanala.

Lavaža želuca može u nekim slučajevima biti korisna. Pokazalo se da primjena aktivnog ugljena u zdravih dobrovoljaca neposredno nakon ili unutar dva sata nakon primjene 10 mg amlodipina značajno smanjuje apsorpciju amlodipina.

Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže za proteine plazme, dijaliza vjerojatno ne bi bila korisna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni blokatori kalcijevih kanala, 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 mišićne krvnih žila.

Mehanizam djelovanja

Do antihipertenzivnog djelovanja amlodipina dolazi uslijed izravnog opuštanja glatkih mišića krvnih žila. Točan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen. Međutim, amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina:

- 1) Amlodipin proširuje periferne arteriole i time smanjuje ukupni periferni otpor (engl. *afterload*) protiv kojeg srce pumpa krv. Budući da je puls stabilan, to smanjenje otpora smanjuje potrošnju energije miokarda i potrebu za kisikom.
- 2) Mehanizam djelovanja amlodipina vjerojatno također uključuje i proširenje glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, kako u normalnim tako i u ishemijskim područjima. Širenjem se povećava dotok kisika u miokard u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalovom ili varijantnom anginom).

U bolesnika s hipertenzijom, primjena amlodipina jednom dnevno klinički značajno smanjuje krvni tlak i u ležećem i u uspravnom položaju u razdoblju od 24 sata. Zbog sporog početka djelovanja, pri primjeni amlodipina akutna hipotenzija se ne javlja.

U bolesnika s anginom pektoris, primjena amlodipina jednom dnevno produžava ukupno vrijeme tjelesne aktivnosti, vrijeme do nastupa angine i vrijeme do snižavanja ST-intervalu za 1 mm, te smanjuje učestalost napada angine i potrošnju tableta nitroglicerina.

Kod primjene amlodipina nisu zabilježene metaboličke nuspojave ili promjene u razini lipida u plazmi te je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Primjena u koronarnoj bolesti srca (KBS)

Djelotvornost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja u bolesnika s koronarnom bolešću srca ispitivana je u neovisnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju na 1997 bolesnika: usporedba amlodipina u odnosu na enalapril obzirom na sprječavanje pojave tromboze (CAMELOT). 663 bolesnika bila su na terapiji amlodipinom 5-10 mg, 673 na terapiji

enalaprilom 10-20 mg, a 655 bolesnika primalo je placebo, kao dodatak standardnoj terapiji koja uključuje statine, beta-blokatore, diuretike i acetilsalicilatnu kiselinu, kroz 2 godine.

Ključni pokazatelji djelotvornosti prikazani su u Tablici 1. Rezultati upućuju da je terapija amlodipinom bila povezana s manjim brojem hospitalizacija zbog angine i postupaka revaskularizacije u bolesnika s KBS-om.

Tablica 1. Incidencija značajnih kliničkih ishoda za CAMELOT					
Ishodi	Stopa kardiovaskularnih događaja, N (%)			Amlolidin vs. Placebo	
	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 u bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamička ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja na osnovi tjelesne aktivnosti u bolesnika sa zatajivanjem srca NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje prema mjerenjima podnošenja tjelesne aktivnosti, istisne frakcije lijevog ventrikula i kliničkih simptoma.

U placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju (PRAISE), u kojem su procjenjivani bolesnici sa zatajivanjem srca NYHA klase III-IV koji su primali digoksin, diuretike i inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima pokazalo se da amlodipin nije doveo do porasta rizika od smrtnosti, odnosno kombinirane smrtnosti i pobola u bolesnika sa zatajivanjem srca.

U nastavku dugotrajnog placebo-kontroliranog kliničkog ispitivanja amlodipina (PRAISE-2), u bolesnika sa zatajivanjem srca NYHA klase III i IV, bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza za podležeću ishemijsku bolest, a koji su uzimali stabilne doze inhibitora angiotenzin-konvertirajućega enzima, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U istih bolesnika zabilježena je veća učestalost slučajeva plućnog edema povezanih s primjenom amlodipina.

Ispitivanje terapije za prevenciju srčanog udara (ALLHAT)

Randomizirana, dvostruko-slijepa studija morbiditeta i mortaliteta pod nazivom „*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*“ (ALLHAT), provedena je kako bi se usporedilo liječenje novijim lijekovima: amlodipinom u dozi od 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijjskih kanala) ili lizinoprilom u dozi od 10-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao lijekovima prvog izbora s tiazidskim diuretikom klortalidonom u dozi od 12,5-25 mg/dan u bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom.

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 za koronarnu bolest srca, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar > 6 mjeseci od uključivanja u studiju, ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest srca (ukupno 51,5%), dijabetes tip II (36,1%), HDL-kolesterol < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofiju lijeve klijetke dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili ehokardiogramom (20,9%), pušenje cigareta (21,9%).

Primarni cilj ispitivanja (" *endpoint* ") bila je kombinacija smrtonosne koronarne bolesti srca ili nesmrtonosnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom cilju ispitivanja između terapije koja se temeljila na amlodipinu i one koja se temeljila na klortalidonu: relativni rizik (RR) 0,98, 95% CI (granice pouzdanosti, 0,90-1,07), $p=0,65$. Među sekundarnim ciljevima ispitivanja, incidencija zatajivanja srca (komponenta zbirnog kombiniranog kardiovaskularnog cilja ispitivanja) bila je značajno viša u grupi bolesnika liječenih amlodipinom u odnosu na grupu koja je dobivala klortalidon (10,2% prema 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52], $p<0,001$). Ipak, nije bilo značajne razlike u mortalitetu od svih uzroka između liječenja amlodipinom i klortalidonom, RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02], $p=0,20$.

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

U studiji u koju je bilo uključeno 268 djece u dobi 6-17 godina s predominantnom sekundarnom hipertenzijom, usporedba doza od 2,5 mg i 5,0 mg amlodipina s placebom, pokazala je da obje doze amlodipina značajno više smanjuju sistolički krvni tlak u odnosu na placebo. Razlika između primijenjenih dviju doza amlodipina nije bila statistički značajna.

Nije praćen dugoročni učinak amlodipina na rast, pubertet i opći razvoj. Također nije utvrđena dugoročna učinkovitost liječenja djece amlodipinom na smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija/Distribucija/Vezanje za proteine plazme

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira te postiže vršne razine u krvi 6-12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost je između 64% i 80%. Volumen distribucije je približno 21 L/kg. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se približno 97,5% cirkulirajućeg amlodipina u krvi veže za proteine plazme.

Bioraspoloživost amlodipina nije pod utjecajem hrane.

Biotransformacija/Eliminacija

Terminalni poluživot izlučivanja iz plazme iznosi oko 35-50 sati u slučaju primjene jednom dnevno. Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u neaktivne metabolite, dok se 10% nepromijenjene djelatne tvari i 60% metabolita izlučuje urinom.

Oštećenje funkcije jetre:

Dostupni su tek vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, što dovodi do duljeg poluvremena i porasta AUC vrijednosti za otprilike 40-60 %.

Starije osobe:

Vrijeme za postizanje vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih bolesnika. Klirens amlodipina smanjuje se uz povećanje AUC (površina ispod krivulje) i poluživota izlučivanja u starijih bolesnika. Povećanje površine ispod krivulje i poluživota eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca bilo je u skladu s očekivanjima za ispitivanu dobnu skupinu bolesnika.

Pedijatrijska populacija:

Provedeno je populacijsko farmakokinetičko ispitivanje u 74 djece s hipertenzijom u dobi od 1 do 17 godina (34 bolesnika u dobi od 6 do 12 godina i 28 bolesnika dobi od 13 do 17 godina), kojima su davane doze amlodipina od 1,25 mg do 20 mg jedanput ili dvaput na dan. U djece stare od 6 do 12 godina i u adolescenata starih 13 do 17 godina tipični oralni klirens (CL/F) iznosio je 22,5 L/sat odnosno 27,4 L/sat za dječake te 16,4 L/sat odnosno 21,3 L/sat za djevojčice. Uočene su značajne varijacije u izloženosti 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.

Utjecaj na plodnost

Nije bilo utjecaja na plodnost štakora pri dozama amlodipina (mužjaci 64 i ženka 14 dana prije parenja) do 10 mg/kg/dan (8 puta* najviša preporučena doza za ljude od 10 mg na temelju mg/m²). Rezultati drugog ispitivanja u kojem su mužjaci štakora dobivali amlodipinbesilat kroz 30 dana u dozama usporedivim s onima u ljudi na temelju mg/kg, pokazali su smanjene razine FSH i testosterona, kao i smanjenje u gustoći sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

Kancerogeneza, 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 miševima, 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 miševima, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala učinke povezane s lijekom na razini gena, niti na razini kromosoma.

* na temelju tjelesne težine bolesnika od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
natrijev škroboglikolat, vrste A
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju.
Čuvati u vanjskom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 i 60 tableta u neprozirnom bijelom blisteru (PVC/PVDC//Al), u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vilpin 5 mg tablete: HR-H-540743561
Vilpin 10 mg tablete: HR-H-839574231

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. siječnja 2006.
Datum posljednje obnove odobrenja: 29. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07. veljače 2024.