

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

VILPIN

5 mg tableta

10 mg tableta

amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Vilpin 5 mg tablete su bijele do lagano žućkaste okrugle tablete, ravnih površina i kosih rubova s oznakom "AM 5" na jednoj i razdjelnom crtom na drugoj strani.

Vilpin 10 mg tablete su bijele do lagano žućkaste okrugle tablete, ravnih površina i kosih rubova s oznakom "AM 10" na jednoj i razdjelnom crtom na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hipertenzija.

Prevenција kronične stabilne angine pektoris.

Prinzmetalova angina, dijagnosticirana od kardiologa.

U hipertenzivnih bolesnika, amlodipin se koristi u kombinaciji s tijazidskim diureticima, blokatorima alfa-adrenergičkih receptora, beta blokatorima ili inhibitorima konvertaze angiotenzina. Kod bolesnika s anginom pektoris, amlodipin se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antianginalnim lijekovima kod bolesnika koji ne odgovara na nitrate i/ili primjerene doze beta blokatora.

Amlodipin se dobro podnosi kod bolesnika sa zatajenjem srca i hipertenzijom ili ishemijom srca u anamnezi.

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli: Uobičajena početna doza kod bolesnika s hipertenzijom i anginom pektoris je 5 mg amlodipina jednom dnevno. Doza se može povećati do maksimalne preporučene doze od 10 mg ovisno o kliničkom odgovoru kod bolesnika.

Dozu amlodipina nije potrebno podešavati tokom istovremene primjene tijazidskih diuretika, beta blokatora i inhibitora konvertaze angiotenzina.

Djeca: Za liječenje hipertenzije kod djece starosti između 6 i 17 godina, preporučuje se početna doza od 2,5 mg jedanput dnevno. Ako se ne postignu željene vrijednosti krvnoga tlaka unutar 4 tjedna doza se može povisiti do maksimalno 5 mg jedanput na dan. Kod djece ne postoje podaci o upotrebi većih doza. Učinak amlodipina na liječenje hipertenzije kod djece mlađe od 6 godina je nepoznat.

Stariji bolesnici: Amlodipin se dobro podnosi u sličnim dozama kod starijih i mlađih bolesnika. Stoga nije potrebno podešavanje doze u starijih bolesnika.

Bolesnici s poremećenom funkcijom jetara: vidi poglavlje 4.4. *Posebna upozorenja*

Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega: Koncentracija amlodipina u plazmi neovisna je o stupnju oštećenja funkcije bubrega te stoga nije potrebno podešavati dozu amlodipina u toj skupini bolesnika. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na dihidropiridine, amlodipin ili pomoćne sastojke lijeka;
- kardiogeni šok;
- klinički značajna stenoza aorte;
- nestabilna angina pektoris (s izuzetkom Prinzmetalove angine);
- teška hipotenzija;
- akutni infarkt miokarda (unutar prva 4 tjedna);

- trudnoća i dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Upotreba kod bolesnika sa zatajenjem srca: U dugotrajnim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima amlodipina, (PRAISE-2), kod bolesnika sa zatajenjem srca neishemijske etiologije III i IV stupnja po klasifikaciji NYHA, zabilježen je veći broj slučajeva plućnog edema usprkos tome što nije bilo značajne razlike u učestalosti pogoršanja zatajenja srca u odnosu na placebo. (Vidi poglavlje 5.1. *Farmakodinamske karakteristike*)

Upotreba kod bolesnika s poremećenom funkcijom jetara: Kao što je slučaj i s ostalim blokatorima kalcijevih kanala, poluvrijeme eliminacije amlodipina produženo je kod bolesnika s poremećenom funkcijom jetre te nisu utvrđene preporuke za doziranje. Stoga kod tih bolesnika amlodipin treba primjenjivati s oprezom.

Ne postoje podaci o primjeni amlodipina kao monoterapije tokom ili nakon mjesec dana od infarkta miokarda.

Upotreba kod starijih bolesnika: Kod starijih bolesnika treba biti oprezan kod povećanja doze.

Neškodljivost i učinkovitost primjene amlodipina u slučajevima hipertenzivne krize nije utvrđena.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Amlodipin se može primjenjivati s tijazidskim diureticima, blokatorima alfa i beta-adrenergičkih receptora, inhibitorima konvertaze angiotenzina, dugo-djelujućim nitratima, sublingvalno primijenjenim nitroglicerinom, nesteroidnim protuupalnim lijekovima, antibioticima i oralnim hipoglikemicima. Hipotenzivno djelovanje amlodipina može pojačati hipotenzivni učinak nekih drugih lijekova poput tricikličkih antidepresiva.

U kombinaciji s nitratima učinak na krvni tlak i frekvenciju srčanih otkucaja može biti pojačan.

Kod istodobne primjene amlodipina i beta blokatora potrebno je pažljivo praćenje bolesnika zbog mogućnosti od pojačanog hipotenzivnog učinka. Poznato je da beta blokatori mogu pogoršati stanje kod bolesnika sa srčanim zatajenjem.

Nema kliničkih podataka o negativnom inotropnom djelovanju amlodipina. Ipak, amlodipin treba primjenjivati s oprezom kad se daje istovremeno s beta blokatorima kod bolesnika sa srčanim zatajenjem.

Rezultati *in vitro* ispitivanja u ljudskoj plazmi pokazuju da amlodipin ne utječe na vezanje digoksina, fenitoina, varfarina ili indometacina na bjelančevine plazme.

Učinak drugih lijekova na amlodipin

CYP3A4 inhibitori: Kod istodobne primjene s CYP3A4 inhibitorom eritromicinom kod mladih bolesnika i diltiazemom kod starijih bolesnika koncentracije amlodipina su porasle za 22% odnosno 50%. Ipak, klinički značaj ovih nalaza nije jasan. Međutim, ne mora značiti da snažni inhibitori CYP3A4 (ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) mogu povisiti plazmatske koncentracije amlodipina na više vrijednosti u odnosu na diltiazem. Iako nisu opisane nuspojave kod istodobne primjene navedenih lijekova, amlodipin se treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji već uzimaju CYP3A4 inhibitore.

CYP3A4 induktori: Ne postoje podaci u učinku CYP3A4 induktora na amlodipin. Istodobna upotreba CYP3A4 induktora i amlodipina može rezultirati sniženim koncentracijama amlodipina u plazmi. Amlodipin se treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji već uzimaju CYP3A4 induktore.

Cimetidin: Istovremena primjena amlodipina i cimetidina ne utječe na farmakokinetiku amlodipina.

Sok od grejpa: Primjena 10 mg amlodipina s 240 mL soka od grejpa u 20 zdravih dobrovoljaca nije značajno utjecala na farmakokinetiku amlodipina.

Sildenafil: Prilikom primjene amlodipina i sildenafilu u kombinaciji, svaki lijek neovisno djeluje na snižavanje krvnog tlaka.

Učinak amlodipina na druge lijekove

Atorvastatin: Istovremena primjena višekratnih doza amlodipina 10 mg i atorvastatina 80 mg nije dovela do značajne promjene farmakokinetičkih parametara atorvastatina u stanju dinamičke ravnoteže.

Digoksin: Istovremena primjena amlodipina s digoksinom nije dovela do promjene koncentracije digoksina u serumu ili klirensa digoksina u zdravih dobrovoljaca.

Varfarin: Kod zdravih muških dobrovoljaca, istovremena primjena amlodipina ne mijenja značajno učinak varfarina na protrombinsko vrijeme. Istovremena primjena amlodipina i varfarina nije promijenila protrombinsko vrijeme odgovora na varfarin.

Ciklosporin: Ispitivanja farmakokinetike ciklosporina pokazala su da amlodipin ne mijenja značajno farmakokinetiku ciklosporina.

Interakcije lijeka s laboratorijskim testovima: Nisu poznate.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije utvrđena sigurnost primjene amlodipina u trudnoći.

Studije na štakorima nisu pokazale reproduktivnu toksičnost osim odgođenog okota i produženog vremena okota pri dozama 50 puta većim od maksimalno dopuštenih doza kod ljudi.

Upotreba u trudnoći se preporučuje samo ako se ocijeni da je to doista nužno, i samo nakon pažljive procjene rizika u odnosu na korist.

Dojenje

Nije poznato da li se amlodipin izlučuje u majčino mlijeko. Upotreba tokom dojenja se preporučuje samo ako se ocijeni da je to doista nužno, i samo nakon pažljive procjene rizika u odnosu na korist.

4.7 Učinak na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Kliničko iskustvo upućuje da amlodipin ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama.

4.8 Nuspojave

Nuspojave zabilježene u ispitivanjima amlodipina kategorizirane su prema sistemu organa i učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo česte (>10%); česte (>1%, <10%), manje česte (>0,1%, <1%), rijetke (>0,01%, <0,1%) i vrlo rijetke (<0,01%) nuspojave.

Poremećaji krvi i limfnog sistema	trombocitopenija, leukopenija	vrlo rijetke
Poremećaji imunološkog sistema	alergijske reakcije	vrlo rijetke
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija	vrlo rijetke
Psihijatrijski poremećaji	nesanica, promjene raspoloženja	manje česte
Poremećaji nervnog sistema	pospanost, vrtoglavica, glavobolja	česte
	tremor, promjene okusa, sinkopa, hipoestezija, parestezije	manje česte
	periferna neuropatija	vrlo rijetke
Poremećaji oka	poremećaji vida	manje česte
Poremećaji uha i labirinta	tinitus	manje česte
Srčani poremećaji	palpitacije	česte
Krvožilni poremećaji	infarkt miokarda, aritmija, ventrikularna tahikardija i fibrilacija atriya	vrlo rijetke
	crvenilo lica	česte
	hipotenzija	manje česte
	vaskulitis	vrlo rijetke
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	dispneja, rinitis	manje česte
	kašljanje	vrlo rijetke
Poremećaji probavnog sistema	abdominalni bolovi, mučnina	česte
	povraćanje, dispepsija, promijenjeno pražnjenje crijeva, suhoća usta	manje česte
	upala gušterače, gastritis, hiperplazija desni	vrlo rijetke
Poremećaji jetre i žuči	hepatitis, žutica i povišene vrijednosti jetrenih enzima	vrlo rijetke

	(uglavnom uz kolestazu)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija, purpura, diskoloracija promena boje kože, pojačano znojenje, pruritus svrbež, osip	manje česte
	angioedem, erythema multiforme, urtikarija	vrlo rijetke
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artralgija, mialgija, mišićni grčevi, bol u leđima	manje česte
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	poremećaji mokrenja, učestalo mokrenje noću, učestalo mokrenje	manje česte
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	impotencija, ginekomastija	manje česte
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	edem, umor	česte
	bol u grudima, astenija, bol, opća slabost	manje česte
Pretrage	povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine	manje česte

4.9 Predoziranje

Podaci o predoziranju kod ljudi su ograničeni.

Simptomi

Raspoloživi podaci pokazuju da se u slučaju vrlo značajnog prekoračenja doze amlodipina, predoziranje može očitovati opsežnom perifernom vazodilatacijom i mogućom refleksnom tahikardijom. Zabilježena je značajna i produžena sistemna hipotenzija, uključujući i šok sa smrtnim ishodom.

Liječenje

Pokazalo se da primjena aktivnog ugljena u zdravih dobrovoljaca odmah nakon ili do dva sata nakon upotrebe 10 mg amlodipina značajno smanjuje njegovu apsorpciju. U nekim je slučajevima korisno provesti postupak lavaže želuca. Klinički značajna hipotenzija koja nastaje kao posljedica predoziranja amlodipinom zahtijeva pažljivo praćenje funkcija kardiovaskularnog i dišnog sistema. Bolesnika treba postaviti u ležeći položaj s uzdignutim nogama te obratiti pozornost na cirkulirajući volumen i diurezu. U slučaju potrebe može se primijeniti i neki od vazokonstriktornih lijekova ako ne postoji kontraindikacija za njegovu primjenu. Intraveniski se može primijeniti i kalcij-glukonat, u svrhu antagoniziranja učinaka blokade kalcijevih kanala. Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže na bjelančevine plazme, dijaliza se nije pokazala korisnom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina

C08CA01 - Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sistem; Blokatori kalcijevih kanala; Selektivni blokatori kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učinkom; Derivati dihidropiridina

Amlodipin je blokator kalcijevih kanala iz skupine dihidropiridina, te inhibira transmembranski prijenos iona kalcija u glatki mišić srca i krvnih žila.

Do antihipertenzivnog djelovanja amlodipina dolazi uslijed izravnog opuštanja glatkog mišića krvnih žila. Amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na dva načina, iako precizni mehanizam djelovanja na ublažavanje angine pektoris nije potpuno utvrđen:

- 1) Amlodipin proširuje periferne arteriole i time smanjuje ukupni periferni otpor. 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. Ovo proširenje povećava dotok kisika u miokard kod bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalovom anginom).

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

Kod bolesnika s anginom, primjena amlodipina jednom dnevno produžava ukupno vrijeme tjelesne aktivnosti, vrijeme do nastupa angine i vrijeme do snižavanja ST spojnice za 1 mm, te smanjuje učestalost napada angine i uzimanje tableta nitroglicerina.

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

Upotreba kod bolesnika sa zatajenjem srca: Hemodinamska ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja na osnovi tjelesne aktivnosti kod bolesnika sa zatajenjem srca II-IV stupnja prema NYHA klasifikaciji pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje prema mjerenjima podnošenja tjelesne aktivnosti, ejekcijske frakcije lijevog ventrikula i kliničkih simptoma.

U placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju (PRAISE), u kojem su procjenjivani bolesnici sa zatajenjem srca III-IV stupnja prema NYHA klasifikaciji koji su primali digoksin, diuretike i inhibitore konvertze angiotenzina pokazano je da amlodipin nije doveo do porasta smrtnosti ili smrtnosti i pobola zajedno kod bolesnika sa zatajenjem srca.

U dugotrajnim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima amlodipina, (PRAISE-2), kod bolesnika sa zatajenjem srca neishemijske etiologije III i IV stupnja po klasifikaciji NYHA, amlodipin nije djelovao na ukupni kardiovaskularni mortalitet. Istovremeno zabilježen je veći broj slučajeva plućnog edema usprkos tome što nije bilo značajne razlike u učestalosti pogoršanja zatajenja srca u odnosu na placebo.

Randomizirana dvostruko slijepa studija morbiditeta-mortaliteta Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), provedena je kako bi se usporedilo liječenje novijim lijekovima: amlodipinom 2.5-10 mg/d (blokator kalcijevih kanala) ili lizinoprilom 10-40 mg/d (ACE-inhibitor) kao lijekovima prvog izbora s tiazidskim diuretikom klortalidonom (Cl) 12.5-25 mg/d kod bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom.

Ukupno 33,357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina ili starijih randomizirani su i praćeni prosječno 4.9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika za koronarnu bolest srca, uključujući: infarkt miokarda ili moždani udar, koje su preboljeli prije > 6 mjeseci od uključanja u studiju, ili dokumentiranost druge aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (51.5%), diabetes tip 2 (36.1%), HDL-kolesterol < 35 mg/dL (11.6%), hipertrofiju lijeve klijetke dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili ehokardiogramom (20.9%), pušenje (21.9%).

Primarni cilj ispitivanja ("endpoint") činili su fatalna koronarna bolest srca ili nefatalni infarkt miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom cilju ispitivanja između liječenja amlodipinom i klortalidonom: RR 0.98 95% CI(0.90-1.07) p=0.65. Između sekundarnih ciljeva ispitivanja, incidencija zatajenja srca (koja je dio kombiniranog kardiovaskularnog cilja ispitivanja) bila je značajno viša u grupi bolesnika liječenih amlodipinom u odnosu na grupu koja je dobivala klortalidon (10.2% % vs 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52] p<0.001). Ipak, nije bilo značajne razlike u ukupnom mortalitetu između liječenja amlodipinom i klortalidonom. RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] p=0.20.

U studiji u koju je bilo uključeno 268 djece u dobi od 6-17 godina s predominantnom sekundarnom hipertenzijom, usporedba doza od 2.5mg i 5.0mg amlodipina s placebom, pokazala je da obje doze amlodipina značajno više smanjuju sistolički krvni tlak u odnosu na placebo. Razlika između primijenjenih doza amlodipina nije bila statistički značajna.

Nije bio praćen dugotrajni učinak amlodipina na rast, pubertet i opći razvoj. Također nije utvrđena dugotrajna učinkovitost liječenja amlodipinom u djetinjstvu na smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija, distribucija, vezanje na bjelančevine plazme: Nakon oralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira te postiže vršne koncentracije u krvi nakon 6-12 sati. Procijenjena apsolutna bioraspodjelivost je između 64 i 80%. Volumen distribucije je približno 21 L/kg. Ispitivanja *in vitro* su pokazala da se približno 97,5% amlodipina u krvi veže na bjelančevine plazme.

Biotransformacija/eliminacija: Terminalno poluvrijeme eliminacije u plazmi je oko 35-50 sati u slučaju primjene jednom dnevno. Amlodipin se ekstenzivno metabolizira u jetrima u neaktivne metabolite s 10% matičnog spoja, a 60% metabolita se izlučuje urinom.

Upotreba kod starijih bolesnika: Vrijeme za postizanje vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je kod starijih i mlađih bolesnika. Klirens amlodipina se smanjuje uz povećanje AUC i poluvremena eliminacije kod starijih bolesnika. Povećanje AUC i poluvremena eliminacije kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bilo je u skladu s očekivanjima za ispitivanu dobnu skupinkod bolesnika.

Upotreba kod djece: Studija farmakokinetike je provedena kod 74 djece s hipertenzijom u dobi između 12 mjeseci i 17 godina (34 bolesnika između 6 i 12 godina i 28 bolesnika između 13 i 17 godina), kojima su davane doze amlodipina između 1,25 mg i 20 mg jedanput ili dvaput na dan. Kod djece između 6 i 12 godina i adolescenata između 13 i 17 godina tipični oralni klirens je bio 22,5 L/sat

odnosno 27,4 L/sat kod muškaraca i 16,4 L/sat odnosno 21,3 L/sat kod žena. Također je primijećena široka varijabilnost između individua. Podaci kod djece mlađe od 6 godina su ograničeni.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene
Ne postoje podaci od važnosti za propisivača.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari
Celuloza, mikrokristalina
Silicij dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezij stearat

6.2 Inkompatibilnosti
Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja
3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka
Lijek čuvati pri temperaturi do 30°C

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)
30 (3x10) tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al), u kutiji.

6.6 Upute za upotrebu i rukovanje
Ne postoje posebne upute za upotrebu i rukovanje.

6.6. Uputa za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka
Ne postoje posebne upute o upotrebi/rukovanju.

6.7. Režim izdavanja lijeka
Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ
PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

Proizvođač gotovog lijeka
PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet
PLIVA d.o.o.
Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
Tableta, 30 x 5 mg: 04-07.2-9076/11 od 04.07.2012.
Tableta, 30 x 10 mg: 04-07.2-9077/11 od 04.07.2012.

