

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cardipine[®], 5 mg, tablete

Cardipine[®], 10 mg, tablete

INN: amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANITATIVNI SASTAV

Cardipine₂, 5 mg, tablete: jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina, u obliku amlodipin-besilata.

Cardipine₂, 10 mg, tablete: jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina, u obliku amlodipin-besilata.

Za listu pomoćnih supstanci videti tačku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Cardipine, 5 mg, tablete: okrugle, bele, bikonveksne tablete.

Cardipine, 10 mg, tablete: okrugle, ravne tablete bele boje, sa kosom ivicom i podeonom linijom na jednoj strani.

Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Hipertenzija
- Hronična stabilna angina pectoris
- Vazospastična (Prinzmetalova) angina

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Za hipertenziju kao i za anginu pectoris uobičajena početna doza amlodipina je 5 mg jednom dnevno, koja se može povećati do maksimalne doze od 10 mg u zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta.

Kod hipertenzivnih pacijenata, amlodipin je korišćen u kombinaciji sa tiazidnim diureticima, alfa-blokatorima, blokatorima beta-adrenergičkih receptora ili inhibitorima angiotensin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori). U terapiji angine pectoris, amlodipin se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim antianginoznim lekovima kod pacijenata sa anginom koji ne reaguju na nitrate i/ili

odgovarajuće doze beta-blokatora.

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

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Primena amlodipina u sličnim dozama kod starijih i mlađih pacijenata jednako se dobro podnosi. Preporučuje se uobičajeni režim doziranja kod starijih pacijenata, ali povećanje doze treba sprovoditi sa oprezom (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem jetre nisu ustanovljene preporuke za doziranje, tako da se određivanje doze mora sprovesti sa oprezom počevši od donje granice doznog opsega (videti odeljke 4.4 i 5.2). Nije ispitivana farmakokinetika amlodipina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Kod ovih pacijenata amlodipin treba uvesti u najnižoj dozi uz dalju postepenu titraciju.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Promene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom oštećenja bubrega, tako da se preporučuje primena uobičajenih doza. Amlodipin se ne uklanja dijalizom.

Pedijatrijska populacija

Deca i adolescenti sa hipertenzijom uzrasta od 6 do 17 godina

Preporučena oralna doza za hipertenziju kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 17 godina iznosi 2,5 mg jednom dnevno kao početna doza, koja se može titrirati do 5 mg jednom dnevno ukoliko se ciljne vrednosti krvnog pritiska ne postignu nakon 4 nedelje terapije. Primena doza koje premašuju 5 mg nije ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Primena amlodipina u dozi od 2,5 mg namenjena pedijatrijskoj populaciji nije moguća sa tabletama leka Cardipine jačine 5 mg i 10 mg, jer ne postoji mogućnost deljenja tableta na dva dela (tableta 5 mg) odnosno četiri dela (tableta 10 mg). Za postizanje doze od 2,5 mg koristiti drugi lek dostupan na tržištu Republike Srbije, adekvatnog farmaceutskog oblika i jačine, kojim se može postići navedena doza amlodipina.

Deca mlađa od 6 godina

Nema dostupnih podataka.

Način primene

Tablete su namenjene za oralnu primenu.

4.3. Kontraindikacije

Lek Cardipine je kontraindikovan:

- kod pacijenata kod kojih postoji preosetljivost na derivate dihidropiridina, amlodipin ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u tački 6.1.
- kod pacijenata sa ozbiljnom hipotenzijom.
- kod pacijenata sa šokom (uključujući i kardiogeni šok).

- kod pacijenata sa opstrukcijom protoka krvi iz leve srčane komore (npr. visokostepena aortna stenoza).
- kod pacijenata sa hemodinamski nestabilnom srčanom insuficijencijom nakon akutnog infarkta miokarda.

4.4. Posebna upozorenje i mere opreza pri upotrebi leka

Bezbednost i efikasnost primene leka Cardipine (amlodipina) u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom

Pacijente sa srčanom insuficijencijom treba lečiti sa oprezom. U dugotrajnoj placebo kontrolisanoj studiji na pacijentima sa ozbiljnom insuficijencijom srca (NYHA III i IV stepena), prijavljena incidenca plućnog edema bila je veća u grupi tretiranoj amlodipinom nego u grupi tretiranoj placebo (videti odeljak 5.1). Blokatore kalcijumovih kanala, uključujući i lek Cardipine (amlodipin), treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, jer mogu povećati rizik od pojave budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Poluvreme eliminacije leka Cardipine (amlodipina) je produženo i PIK vrednosti su povećane kod pacijenata sa poremećenom funkcijom jetre, pa kod ove grupe pacijenata nisu utvrđene preporučene doze. Stoga se amlodipin treba uvesti u najnižoj mogućoj dozi i treba biti vrlo oprezan i kod inicijalne terapije i pri povećanju doze kod ovih pacijenata. Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre treba primeniti sporiju titraciju doze i sprovesti pažljivo praćenje.

Stariji pacijenti

Povećanje doze kod starijih pacijenata treba sprovesti sa oprezom.(videti odeljke 4.2 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Cardipin (amlodipin) se kod takvih pacijenata može primenjivati u uobičajenim dozama. Promene koncentracija amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom oštećenja bubrega. Lek Cardipine (amlodipin) se ne može ukloniti dijalizom.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, odnosno u suštini je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcije

Uticaj drugih lekova na lek Cardipine

CYP3A4 inhibitori: Istovremena upotreba leka Cardipine (amlodipina) sa jakim do umerenim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što su eritromicin i klaritromicin, verapamil i diltiazem) mogu dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu rezultujući povećanom riziku za hipotenziju. Klinička značajnost ovih farmakokinetičkih varijacija može biti više izražena kod starijih pacijenata. Može biti potrebno kliničko praćenje i prilagođavanje doze.

CYP3A4 induktori: Pri istovremenoj primeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija u plazmi amlodipina može varirati. Zbog toga, krvni pritisak se mora kontrolisati i doza prilagoditi tokom i posle istovremene upotrebe lekova koji su dokazani induktori CYP3A4 (npr. rifampicin, kantaron).

Uzimanje grejpfruta ili soka od grejpfruta u toku primene leka Cardipine (amlodipina) nije preporučljivo jer može dovesti do povećane bioraspodivnosti amlodipina što kod nekih pacijenata može pojačati efekat dejstva amlodipina na sniženje krvnog pritiska.

Dantrolen (infuzija)

Nakon primene verapamila i dantrolena intravenski kod životinja, uočene su letalne ventrikularne fibrilacije i kardiovaskularni kolaps povezani sa hiperkalemijom. Usled rizika od hiperkalemije, preporučuje se da se primena blokatora kalcijumovih kanala kao što je amlodipin izbegava kod pacijenata koji su skloni razvoju maligne hipertermije, kao i u terapiji zbrinjavanja maligne hipertermije.

Efekat leka Cardipine` na druge lekove

Amlodipin ima aditivan efekat na sniženje krvnog pritiska kada se primeni sa drugim antihipertenzivnim lekovima.

Takrolimus

Postoji rizik od povećanja koncentracije takrolimusa u krvi kada se istovremeno primenjuje sa amlodipinom, ali farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti jasan. Da bi se izbegla toksičnost takrolimusa, primena amlodipina kod pacijenata lečenih takrolimusom zahteva praćenje koncentracije takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je to potrebno.

Inhibitori rapamicinske mete sisara (engl. Mechanistic Target of Rapamycin – mTOR) mTOR inhibitori kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su CYP3A supstrati. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istovremenu primenu mTOR inhibitora, amlodipin može povećati izloženost mTOR inhibitorima.

Ciklosporin

Studije interakcija između ciklosporina i amlodipina nisu sprovedene kod zdravih dobrovoljaca, kao ni kod drugih populacija osim kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega, gde je primećeno varijabilno povećanje minimalnih koncentracija ciklosporina (u proseku 0% - 40%). Kod pacijenata na amlodipinu kod kojih je izvršena transplantacija bubrega treba razmotriti praćenje koncentracija ciklosporina, a dozu ciklosporina treba smanjiti po potrebi.

Simvastatin

Istovremena primena višestrukih doza amlodipina od 10 mg i simvastatina u dozi od 80 mg dovodi do povećanja izloženosti simvastatinu od 77% u poređenju sa primenom samo simvastatina. Kod pacijenata koji primaju amlodipin, dozu simvastatina treba ograničiti na 20 mg dnevno.

U kliničkim studijama koje su ispitivale interakcije lekova, amlodipin nije imao uticaja na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost primene leka Cardipine (amlodipina) u trudnoći nije utvrđena.

U studijama na životinjama je primećena reproduktivna toksičnost pri velikim dozama (videti odeljak 5.3)

Primena u trudnoći se preporučuje samo ukoliko ne postoji druga odgovarajuća i bezbedna terapija i ukoliko sama bolest nosi veći rizik po bezbednost majke i fetusa.

Dojenje

Amlodipin se izlučuje u majčino mleko. Procenat doze leka koji se iz organizma majke prenosi na

novorođenče/odojče procenjen je na 3-7% (interkvartilni opseg), sa maksimalnom vrednošću od 15%. Uticaj amlodipina na novorođenče/odojče je nepoznat. Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije amlodipinom treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije amlodipinom za majku

Fertilnost

Prijavljene su reverzibilne biohemijske promene glave spermatozoida kod nekih pacijenata koji su primali blokatore kalcijumovih kanala. Klinički podaci vezano za potencijalno dejstvo leka Cardipine (amlodipina) na fertilnost su nedovoljni. U jednoj studiji na pacovima (videti deo 5.3) amlodipin je uticao na fertilitet mužjaka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ako pacijent koji uzima amlodipin oseti vrtoglavicu, glavobolju ili mučninu sposobnost njegove reakcije može biti poremećena. Oprez se posebno savetuje na početku terapije.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena dejstva tokom terapije leka Cardipine (amlodipinom) su somnolencija, vrtoglavica, glavobolja, palpitacije, crvenilo, abdominalni bol, mučnina, otok skočnog zgloba, edem i malaksalost.

Tabelarni prikaz neželjenih efekata

Sledeća neželjena dejstva su primećena i zabeležena tokom tretmana amlodipinom sa sledećom učestalosti:
 veoma često ($\geq 1/10$),
 često ($\geq 1/100 < 1/10$),
 povremeno ($\geq 1/1000 < 1/100$),
 retko ($\geq 1/10000 < 1/1000$),
 veoma retko ($\leq 1/10000$),
 učestalost nepoznata (ne može se odrediti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe neželjena dejstva su prikazana po opadajućoj ozbiljnosti

MedDRA klasifikacija, prema sistemima organa	Neželjena dejstva	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	trombocitopenija, leukocitopenija	veoma retko
Imunski poremećaji	alergijske reakcije	veoma retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	hiperglikemija	veoma retko
Psihijatrijski poremećaji	insomnija, promene raspoloženja (uključujući anksioznost), depresija	povremeno
	Konfuzija	retko
Poremećaji nervnog sistema	somnolencija, vrtoglavica, glavobolja (naročito na početku terapije)	često
	tremor, poremećaj ukusa, sinkopa, hipoestezija, parastezija	povremeno
	ekstrapiramidalni poremećaji	nije poznato
	periferna neuropatija, hipertoniya	veoma retko

Poremećaji oka	poremećaji vida (uključujući diplopiju)	često
Poremećaji uha i centra za ravnotežu	tinitus	povremeno
Kardiološki poremećaji	palpitacija	često
	infarkt miokarda	veoma retko
	aritmija (uključujući ventrikularnu tahikardiju, bradikardiju i aatrijalnu fibrilaciju)	povremeno
Vaskularni poremećaji	prolazno crvenilo	često
	hipotenzija	povremeno
	vaskulitis	veoma retko
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	dispneja,	često
	kašalj, rinitis	povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	abdominalni bol, mučnina, dispepsija, promene ritma pražnjenja creva (uključujući dijareju i opstipaciju)	često
	povraćanje, sušenje usta	povremeno
	pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingive	veoma retko
Hepatobilijarni poremećaji	hepatitis, holestatska žutica i porast koncentracije enzima jetra (uglavnom u slučajuolestaze)	veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioneurotski edem, eritema multiforme, ekfolijativni dermatitis, <i>Stevens-Johnson</i> sindrom, <i>Quincke edem</i> , fotosenzitivnost	veoma retko
	alopecija, purpura, promena boje kože, pojačano znojenje, pruritus, osip, egzantem, urtikarija	povremeno
	toksična epidermalna nekroliza	nepoznato
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	otok skočnih zglobova, grčevi u mišićima	često
	artralgija, mialgija, bol u leđima	povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	poremećaj mokrenja, nokturija, učestalo mokrenje	povremeno
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Impotencija, ginekomastija	povremeno

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	edem	veoma često
	umor, astenija	često
	bol u grudima, bol, malaksalost	povremeno
Ispitivanja	povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase	povremeno

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 faks: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 email: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustvo sa namernim predoziranjem je ograničeno.

Simptomi

Raspoloživi podaci ukazuju da značajno predoziranje može rezultirati prekomernom perifernom vazodilatacijom i refleksnom tahikardijom. Prijavljena je izražena i produžena hipotenzija koja može dovesti do pojave šoka sa smrtnim ishodom.

Retko je prijavljen nekardiogeni plućni edem kao posledica predoziranja amlodipinom koji se može manifestovati odloženim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtevati respiratornu podršku. Rane mere oživljavanja (uključujući preopterećenje tečnošću) za održavanje perfuzije i srčanog minutnog volumena mogu biti precipitirajući faktori.

Tretman

Pojava klinički značajne hipotenzije nastale usled predoziranja leka Cardipine (amlodipinom) zahteva primenu aktivne suportivne kardiovaskularne terapije, uključujući česte provere srčane i respiratorne funkcije. Pacijenta treba postaviti u ležeći položaj sa uzdignutim nogama i obratiti pažnju na volumen cirkulišućih fluida i količinu izlučenog urina.

Može biti korisna primena vazokonstriktora u svrhu normalizacije vaskularnog tonusa i krvnog pritiska, ali pod uslovom da ne postoje kontraindikacije za njihovu primenu. Intravenska primena kalcijum-glukonata može takođe biti korisna u sprečavanju efekata nastalih usled blokade kalcijumskih kanala.

U nekim slučajevima može biti korisna gastrična lavaža. Pokazalo se da kod zdravih dobrovoljaca, primena aktivnog uglja odmah ili do 2 sata nakon unošenja 10 mg amlodipina značajno smanjuje resorpciju

amlodipina.

S obzirom da se lek Cardipine (amlodipin) u velikoj meri vezuje za proteine plazme, dijaliza ne bi verovatno bila od koristi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: selektivni blokatori kalcijumskih kanala sa pretežno vaskularnim delovanjem.

ATC šifra: C08CA01

Lek Cardipine (amlodipin) je inhibitor ulaska kalcijumovih jona (blokator sporih kalcijumskih kanala ili antagonist kalcijumovih jona), dihidropiridinske strukture. On inhibira transmembranski ulazak jona kalcijuma u glatke mišiće srca i krvnih sudova.

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina potiče od direktnog relaksantnog efekta na glatke mišiće krvnih sudova.

Tačan mehanizam kojim lek Cardipine (amlodipin) ublažava anginu pektoris nije potpuno ustanovljen, ali lek Cardipine (amlodipin) smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na dva načina:

1. Lek Cardipine (amlodipin) širi periferne arteriole i time smanjuje ukupan periferni otpor (*afterload*) protiv kojeg srce radi. S obzirom na to da srčana frekvencija ostaje stabilna, rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebe za kiseonikom.

2. Mehanizam dejstva leka Cardipine (amlodipina) verovatno uključuje i dilataciju glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola kako u normalnim, tako i u ishemijskim regijama miokarda. Ova dilatacija povećava dopremu kiseonika u miokard kod pacijenata sa spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova ili varijant angina).

Kod pacijenata sa hipertenzijom, primena leka Cardipine (amlodipina) jednom dnevno obezbeđuje klinički značajno sniženje krvnog pritiska u intervalu od 24 sata i u ležećem i u stojećem položaju. Usled sporog nastupanja dejstva prilikom upotrebe Cardipine (amlodipina) ne dolazi do pojave akutne hipotenzije.

Kod pacijenata sa anginom pektoris, primena leka Cardipine (amlodipina) jednom dnevno produžava ukupno vreme fizičkog napora, odlaže vreme početka napada angine i produžava vreme do snižavanja ST segmenta za 1 mm. Lek Cardipine (amlodipin) smanjuje učestalost napada angine pektoris i uzimanje tableta gliceriltrinitrata.

Lek Cardipine (amlodipin) nije povezan ni sa kakvim metaboličkim neželjenim dejstvima niti sa promenama koncentracije lipida u plazmi, pa je prikladan za primenu kod pacijenata s astmom, dijabetesom i gihtom.

Primena kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (CAD)

Efikasnost leka Cardipine (amlodipina) u prevenciji kliničkih događaja kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (CAD) je procenjivana u nezavisnoj, multicentričnoj randomiziranoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji na 1997 pacijenata; Poređenje leka Cardipine (amlodipina) u odnosu na Enalapril vezano za ograničenu pojavu tromboze (CAMELOT). Kod ovih pacijenata, 663 je bilo tretirano sa Cardipine (amlodipinom) 5-10 mg, 673 pacijenta su bila tretirana sa enalaprilom 10-20 mg, i 655 pacijenata je bilo tretirano sa placebom, kao dodatak redovnoj terapiji koja je uključivala statine, beta blokatore, diuretike, i aspirin, tokom 2 godine. Ključni rezultati (pokazatelji efikasnosti) prikazani su u tabeli 1. Rezultati pokazuju da je lečenje lekom Cardipine (amlodipinom) povezano sa manjim rizikom od

hospitalizacije usled angine pektoris, i manjim rizikom za revaskularizacione procedure kod pacijenata sa CAD.

Tabela 1. Incidenca klinički značajnih ishoda za CAMELOT					
Ishodi	Stopa kardiovaskularnih događaja Broj (%)			amlodipin u odnosu na placebo	
	amlodipin	Placebo	enalapril	Odnos rizika (95% CI)	P vrednost
<u>Glavni parametar ispitivanja</u>					
Neželjeni kardiovaskularni događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Individualne komponente</u>					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacija zbog angine pektoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
MI koji nije fatalan	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Srčani 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 CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Ponovni srčani zastoj	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Nova pojava periferne vaskularne bolesti	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skraćenice: CHF-kongestivna srčana insuficijencija; CI-interval pouzdanosti; MI-infarkt miokarda; TIA- prolazni ishemijski napad

Primena kod pacijenata sa insuficijencijom srca

Hemodinamske studije i kontrolisana klinička ispitivanja bazirana na praćenju fizičkog opterećenja kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase II-IV, pokazale su da nema kliničkog pogoršanja, merenog kao tolerancija fizičke aktivnosti, ejeckiona frakcija leve komore i klinička simptomatologija.

Placebom kontrolisana klinička studija (PRAISE) u kojoj su ispitivani pacijenti sa insuficijencijom srca NYHA III-IV stepena, koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, pokazala je da amlodipin nije doveo do povećanja rizika od mortaliteta ili od mortaliteta i morbiditeta zajedno kod pacijenata sa insuficijencijom srca.

U dugotrajnoj placebo kontrolisanoj studiji (PRAISE-2) koja se odnosila na primenu amlodipina kod pacijenata sa insuficijencijom srca NYHA III i IV stepena, kod kojih nije bilo kliničkih simptoma ili objektivnih nalaza koji bi nagoveštavali ili potvrđivali postojanje ishemijske bolesti, a koji su bili na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, amlodipin nije uticao na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U ovoj istoj populaciji, amlodipin je bio povezan sa povećanjem broja slučajeva plućnog edema.

Ispitivanje tretmana u prevenciji srčanog napada (ALLHAT)

Randomizirana, dvostruko slepa studija morbiditeta/mortaliteta ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) je sprovedena sa ciljem da se uporede novije terapije: amlodipin 2,5-10 mg/d (blokator kalcijumskih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/d (ACE inhibitor) kao terapija prve linije sa tiazidnim diuretikom hlortalidonom od 12,5 – 25 mg/dan u lečenju blage do umerene

hipertenzije.

Ukupno 33357 hipertenzivnih pacijenata starosti 55 godina i starijih je randomizirano i praćeno tokom prosećno 4,9 godina. Pacijenti su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca (CHD) uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar koje su pretrpeli pre više od 6 meseci od ukljućenja u studiju, ili potvrdu drugih aterosklerotičnih kardiovaskularnih oboljenja (51,5%), dijabetes tip 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dL (11,6 %), hipertrofiju leve komore koja je dijagnostifikovana elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), pušenje (21,9%).

Primarni parametar ispitivanja (end point) činili su koronarna bolest srca sa smrtnim ishodom ili infarkt miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo znaćajne razlike u primarnom parametru ispitivanja između lećenja amlodipinom i lećenja hlortalidonom: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0.65. Među sekundarnim ciljevima, incidenca srćane insuficijencije (komponenta udrućenog kombinovanog kardiovaskularnog ishoda), bila je statistićki znaćajno viša u grupi lećenoj amlodipinom u poređenju sa grupom lećenom hlortalidonom (10,2% prema 7,7% RR 1,38, 95% CI (1,25-1,52) p<0,001). Međutim, nije bilo statićki znaćajne razlike u smrtnosti usled bilo kog uzroka među grupama lećenim amlodipinom i hlortalidonom RR 0,96 95% CI (0,89-1,02) p=0,20.

Upotreba kod dece (uzrasta 6 godina i starija)

U ispitivanju u kome je učestvovalo 268 dece uzrasta od 6 do 17 godina sa predominantno sekundarnom hipertenzijom, upoređivane su doze amlodipina od 2,5 i 5,0 mg i placebo. Pokazano je da obe doze znaćajno snižavaju sistolni krvni pritisak statistićki znaćajno više u odnosu na placebo. Razlika između dve doze nije bila statistićki znaćajna.

Nisu ispitivani dugotrajni efekti amlodipina na rast, pubertet i opšti razvoj. Takođe nije utvrđena efikasnost terapije amlodipinom u detinjstvu na redukovanje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odraslom dobu.

5.2. Farmakokinetićki podaci

Resorpcija, distribucija, vezivanje za proteine plazme

Nakon oralne primene terapijskih doza leka Cardipine (amlodipina) se dobro resorbuje i maksimalne koncentracije u krvi se postižu između 6 i 12 sati nakon primene. Procenjena apsolutna bioraspoloživost iznosi između 64% i 80%. Volumen distribucije iznosi približno 21 L/kg. Unos hrane ne utuće na bioraspoloživost amlodipina. Studije *in vitro* su pokazale da se približno 97,5% cirkulišućeg leka Cardipine (amlodipina) vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija/eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije u plazmi iznosi 35-50 sati i konzistentno je sa jednodnevnim doziranjem. Lek Cardipine (amlodipin) se u jetri ekstenzivno metaboliše u neaktivne metabolite, a 10% ostaje u nepromenjenom obliku. 60% metabolita se izlućuje urinom.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Dostupni su veoma ogranićeni klinićki podaci vezano za primenu leka Cardipine (amlodipina) kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre imaju smanjen klirens leka Cardipine (amlodipina) što rezultira dućim poluvremenom eliminacije i povećanjem vrednosti PIK za približno 40-60%.

Starija populacija

Vreme koje je potrebno za postizanje maksimalnih koncentracija Cardipine (amlodipina) u plazmi kod starijih je slićno kao kod mlaćih osoba. Klirens leka Cardipine (amlodipina) ima tendenciju sniženja što rezultira povećanjem PIK (površina ispod krive) i poluvremena eliminacije kod starijih pacijenata. Povećanje PIK i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom srćanom slabošću je u skladu sa oćekivanjima za ispitivanu starosnu grupu.

Pedijatrijska populacija

Populaciona farmakokinetićka studija je sprovedena na 74-oro dece sa hipertenzijom i starosti od 12 meseci

do 17 godina (sa 34 pacijenta starosti od 6 do 12 godina i 28 pacijenata starosti od 13 do 17 godina) koji su primali lek Cardipine (amlodipin) u dozama između 1,25 mg i 20 mg primenjenih jednom ili dva puta dnevno. Kod dece starosti od 6 do 12 godina i kod adolescenata starosti od 13 do 17 godina tipičan oralni klirens (CL/F) je bio 22,5 i 27,4 L/h redom za mušku decu i 16,4 i 21,3 L/h redom za žensku decu. Primećena je velika varijabilnost u individualnoj izloženosti. Prijavljeni podaci ispitivanja kod dece mlađe od 6 godina su ograničeni.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Reproduktivna toksičnost

Studije o uticaju amlodipina na reproduktivnost kod pacova i miševa su pokazale da se pri dozama koje su približno 50 puta veće nego maksimalna preporučena doza za ljude (doziranje bazirano na mg/kg), javlja odložen termin porođaja, produžava se vreme porođaja i smanjena je stopa preživljavanja novorođenih mladunaca.

Oštećenje fertiliteti

Nije bilo dejstva na fertilitet pacova kojima je davan amlodipin u dozi do 10 mg/kg/dnevno (doza koja je 8* puta veća od preporučene humane doze od 10 mg na bazi doziranja mg/m²) i to mužjacima tokom 64 dana i ženjkama tokom 14 dana pre parenja. U drugoj studiji na pacovima gde je mužjacima davan amlodipin -besilat tokom 30 dana u dozama koje se mogu porediti sa humanim dozama, baziranim na doziranju mg/kg, nađeno je smanjenje plazma koncentracija FSH i testosterona kao i smanjenje gustine sperme i broja zrelih spermataida i Sertolijevih ćelija.

Karcinogeneza, mutageneza

Pacovi i miševi kojima je davan amlodipin kroz ishranu tokom dve godine, u koncentracijama izračunatim tako da obezbede nivoe doziranja od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dnevno nisu pružili dokaz o kancerogenosti amlodipina. Najveća doza (za miša slična i za pacova dva puta* veća od preporučene kliničke doze od 10 mg bazirane na doziranju mg/m²) su bile bliske maksimalnim dozama koje su tolerisali miševi ali ne i pacovi. Studije mutagenosti su otkrile da nema dejstva amlodipina na nivou gena ili hromozoma.

*Bazirano na pacijentu telesne mase od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci:

Cardipine, 5 mg, tablete i Cardipine, 10 mg, tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
Kopovidon;
Natrijum-skrobglikolat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, zbog zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Cardipine, 5 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje je PA/Al/PVC-Al blister koji sadrži 10 tableta.

Spoljšnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

Cardipine, 10 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje je PA/Al/PVC-Al blister koji sadrži 10 tableta.

Spoljšnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AVE & VETMEDIC DOO BEOGRAD, Beograd-Čukarica, Petra Lekovića 6, sprat 3, stan 26.

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

Cardipine; 5mg; tableta; blister, 3 x 10 tableta: 515-01-02679-22-002

Cardipine; 10mg; tableta; blister, 3 x 10 tableta: 515-01-02680-22-003

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

Cardipine, 30 x 5 mg od 25.07.2014.

Cardipine, 30 x 10 mg od 25.07.2014.

Cardipine, 30 x 5 mg od 13.04.2023.

Cardipine, 30 x 10 mg od 13.04.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2023.