

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

TENOX 5 mg tableta
TENOX 10 mg tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Tenox tableta od 5 mg sadrži 5 mg amlodipina u obliku amlodipin maleata.
Jedna Tenox tableta od 10 mg sadrži 10 mg amlodipina u obliku amlodipin maleata.
Cjeloviti popis pomoćnih supstanci naveden je u tački 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tenox tablete 5 mg: bijele, okrugle, blago izbočene, ukošenih rubova, s razdjelnom crtom na jednoj strani.
Tenox tablete 10 mg: bijele, okrugle, blago izbočene, ukošenih rubova, s razdjelnom crtom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija
Hronična stabilna angina pectoris
Vazospastična (Prinzmetalova) angina

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena početna doza amlodipina za liječenje *hipertenzije* i *angine pectoris* je 5 mg jedanput dnevno. Dozu možemo povećati do najviše 10 mg na dan.

Kod hipertenzivnih bolesnika, amlodipin je primjenjivan u kombinaciji s tiazidnim diureticima, alfa-blokatorima, beta-blokatorima ili s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima. Amlodipin se za anginu može upotrebljavati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antianginalnim lijekovima kod bolesnika s anginom koja ne odgovara na nitrate i/ili odgovarajuće doze beta-blokatora.

Kod istovremene upotrebe tiazidnih diuretika, beta-blokatora i inhibitora konvertaze angiotenzina (ACE) dozu nije potrebno prilagođavati.

Posebne populacije

Stariji:

Primijenjen u sličnoj dozi, amlodipin se jednako dobro podnosi kod starijih i mlađih bolesnika. Doziranje je doduše jednako kao kod drugih starosnih skupina, ali bolesnike moramo brižno pratiti ako povećavamo dozu (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Upotreba kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije:

Budući da još nije tačno utvrđeno preporučeno doziranje kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, propisivanje doze mora biti oprezno, a liječenje treba započeti najnižom dozom u rasponu doziranja (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2). Farmakokinetika amlodipina nije još ispitivana kod teškog oštećenja jetrene funkcije. Kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije amlodipin treba uvoditi najnižom dozom te ju polagano povećavati.

Upotreba kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije:

Budući da promjene plazmatskih koncentracija amlodipina nisu u korelaciji sa stepenom oštećenja funkcije bubrega, preporučuje se uobičajeno doziranje. Amlodipin nije dijalizabilan.

Djeca

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

Preporučena antihipertenzivna oralna doza kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 - 17 godina iznosi 2,5 mg jedanput dnevno kao početna doza. Ona se može postepeno povećavati do 5 mg jedanput dnevno ako nakon 4 sedmice nije postignut ciljni krvni pritisak. Doze koje premašuju 5 mg dnevno nisu ispitivane kod pedijatrijskih bolesnika (vidjeti odjeljke 5.1 i 5.2).

Doze od 2,5 mg mogu se dobiti iz Tenox tableta 5 mg jer su tablete proizvedene tako da se mogu lomiti na dvije jednake polovine.

Djeca mlađa od 6 godina
Podaci nisu dostupni.

Način primjene

Tablete za oralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

Amlodipin je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

- Preosjetljivost na derivate dihidropiridina, amlodipin ili bilo koji pomoćni sastojak naveden u odjeljku 6.1
- Teška hipotenzija
- šok (uključujući kardiogeni šok);
- Opstrukcija izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. aortna stenoza visokog stepena)
- Hemodinamski nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Neškodljivost i djelotvornost amlodipina kod bolesnika u hipertenzivnoj krizi nisu još utvrđene.

Bolesnici sa zatajenjem srca

Bolesnike sa zatajenjem srca treba liječiti s oprezom. U dugotrajnoj, placebom kontroliranoj studiji kod bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA stadiji III i IV) prijavljena učestalost plućnog edema bila je veća kod skupine koja je primala amlodipin u odnosu na grupu koja je primala placebo (vidjeti odjeljak 5.1). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem, jer oni mogu povećati rizik budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

Primjena kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetara

Kod bolesnika s narušenom jetrenom funkcijom poluvrijeme amlodipina je produženo, AUC vrijednosti su veće, a preporuke za doziranje još nisu utvrđene.

Zato amlodipin treba uvoditi najnižom dozom u rasponu doziranja i s oprezom, kako na početku liječenja tako i kod povećanja doze. Kod bolesnika s teško narušenom jetrenom funkcijom neophodno je polagano povećanje doze i pažljivo praćenje.

Primjena kod starijih bolesnika

Kod starijih bolesnika dozu treba povećavati s oprezom (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

Primjena kod zatajenja bubrega

Amlodipin se kod takvih bolesnika može upotrijebiti u normalnim dozama. Promjene u plazmatskim koncentracijama nisu u korelaciji sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin nije dijalizabilan.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Učinak drugih lijekova na amlodipin

CYP3A4 inhibitori: Istovremena primjena amlodipina i jakih ili umjerenih inhibitora CYP3A4 (inhibitori proteaza, azolni antifungalni lijekovi, makrolidi kao što su eritromicin, verapamil ili diltiazem) može prouzročiti značajno povećanje izloženosti amlodipinu. Klinička translacija ovih PK(farmakokinetičkih) varijacija može biti izraženija kod starijih osoba. Potreban je kliničko praćenje i prilagodba doze.

CYP3A4 induktori:

CYP3A4 induktori: Nakon istovremene primjene poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može da varira. Stoga, krvni pritisak treba nadgledati i regulisati obe doze tokom i nakon istovremenog liječenja naročito sa jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, hipericum perforatum). Uzimanje amlodipina sa plodom ili sokom grejpa se ne preporučuje jer bioraspoloživost može biti povećana, što kod nekih bolesnika može rezultirati povećanim učinkom na snižavanje krvnog pritiska.

Dantrolen (infuzija): Kod životinja su primijećene smrtonosne ventrikularne fibrilacije i kardiovaskularni kolaps zbog hiperkalijemije nakon primjene verapamila i intravenoznog dantrolena. Zbog rizika hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavanje istovremene primjene blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin kod bolesnika osjetljivih na malignu hipertermiju te tijekom liječenja maligne hipertermije.

Učinci amlodipina na druge lijekove

Učinci amlodipina na snižavanje krvnog pritiska dodatno utiču na učinke snižavanja krvnog pritiska drugih lijekova s antihipertenzivnim karakteristikama.

Takrolimus: Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje zajedno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, kod istovremene primjene s amlodipinom, potrebno je pratiti razinu takrolimusa u krvi i ako je potrebno prilagoditi dozu takrolimusa. Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istovremenu 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.

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.

Simvastatin: Istovremena primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina i 80 mg simvastatina uzrokuje 77 %-tno povećanje izloženosti na simvastatin u poređenju sa samim simvastatinom. Dozu simvastatina kod bolesnika koji primaju amlodipin treba ograničiti na 20 mg dnevno.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije uticao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina i ciklosporina.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Neškodljivost primjene amlodipina u trudnoći kod ljudi još nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama primijećena je kod visokih doza reproduktivna toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3).

Primjena u trudnoći se preporučuje jedino kad ne postoji sigurnija alternativa i kad bolest sama po sebi predstavlja veći rizik za majku i plod.

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

Kod nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala prijavljene su reverzibilne promjene u glavama spermatozoida. Klinički podaci o mogućem učinku amlodipina na plodnost su nedovoljni. U jednoj studiji na štakorima nađeni su neželjeni učinci na plodnost mužjaka (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Tenox može imati mali ili umjereni uticaj na sposobnost za upravljanje vozilima i rad na mašinama. Ako bolesnik koji uzima amlodipin osjeti omaglicu, glavobolju, umor ili mučninu, sposobnost reagiranja može biti smanjena. Oprez se osobito preporučuje na početku liječenja.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tokom liječenja su pospanost, omaglica, palpitacije, navala crvenila, abdominalna bol, mučnina, oticanje gležnjeva, edem i umor.

Tablični prikaz nuspojava

Navedene nuspojave su primijećene i prijavljene tokom liječenja amlodipinom uz sljedeću učestalost:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10,000$ and to $1/1.000$)

Vrlo rijetko (<1/10.000)

U svakom grupiranju prema učestalosti, nuspojave su navedene prema padajućoj težini.

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema					leukocitopenija trombocitopenija	
Poremećaji imunskog sistema					alergijske reakcije	
Poremećaji metabolizma i prehrane					hiperglikemija	
Psihijatrijski poremećaji			depresija promjene raspoloženja (uključujući anksioznost)	konfuzija		
Poremećaji nervnog sistema		nesanica omaglica glavobolja (osobito na početku liječenja)	tremor dizgeuzija sinkopa hipoestezijska parastezijska		hipertonija periferna neuropatija	
Poremećaji oka		poremećaji vida (uključujući diplopiju)				
Poremećaji uha i labirinta			tinitus			
Srčani poremećaji		palpitacije	aritmija (uključujući bradikardiju , ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)		infarkt miokarda	
Krvožilni poremećaji		navala crvenila	hipotenzija		vaskulitis	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		dispneja	kašalj rinitis			
Gastrointestinalni poremećaji		abdominalna bol mučnina dispepsija promijenjene navike crijeva (uključujući proljev i zatvor)	povraćanje suha usta		pankreatitis gastritis hiperplazija gingive	
Hepatobilijarni					hepatitis	

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
poremećaji					žutica povišeni jetreni enzimi *	
Poremećaji kože i supkutanog tkiva			alopecija purpura diskoloracij a kože hiperhidroz a pruritus osip egzantem urtikarija		angioedem erythema multiforme eksfolijativn i dermatitis Stevens- Johnsonov sindrom Quincke-ov edem fotosenzibil nost	toksična epidermaln a nekroliza
Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva		oticanje zglobova grčevi u mišićima	artralgija mialgija bol u leđima			
Poremećaji bubrega i urinarnog trakta			poremećaji mikcije nokturija povećana učestalost mikcije			
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			impotencija ginekomasti ja			
Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene	edem	umor astenija	bol u prsima bol slabost			
Pretrage			povećanje tjelesne mase smanjenje tjelesne mase			

*najčešće u skladu s holestazom

Prijavljeni su iznimni slučajevi ekstrapiramidnog sindroma.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i

**Odobreno
ALMBIH
21.3.2024.**

Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Iskustva s namjernim predoziranjem kod ljudi su ograničena.

Simptomi

Dostupni podaci pokazuju da predoziranje golemom dozom može dovesti do prekomjerne periferne vazodilatacije i moguće refleksne tahikardije. Postoji izvještaj o značajnoj i vjerojatno produljenoj sistemnoj hipotenziji, 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 faktori.

Liječenje

Klinički signifikantna hipotenzija zbog predoziranja amlodipinom zahtijeva aktivni kardiovaskularni suport, uključujući često praćenje srčane i dišne funkcije, ekstremitete u povišenom položaju i pažljivost prema volumenu cirkulirajuće tekućine te izlučivanja mokraće.

Vazokonstriktor može pomoći u obnovi krvožilnog tonusa i krvnog pritiska, uz provjeru da za njegovu primjenu ne postoji kontraindikacija. Intravenski kalcijev glukonat može biti od koristi u preusmjeravanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

U nekim slučajevima lavaža želuca može biti dragocjena.

Kod zdravih dobrovoljaca upotreba aktivnog ugljena do 2 sata nakon primjene amlodipina u dozi od 10 mg uzrokovala je smanjenje stupnja apsorpcije amlodipina.

Budući da se amlodipin opsežno veže na bjelančevine, ne čini se da bi dijaliza bila korisna.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Amlodipin je inhibitor dotoka iona kalcija iz skupine derivata dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona). Inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u stanice miokarda i u stanice glatkih mišića krvnih žila.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina je posljedica izravnog opuštanja glatkih mišića krvnih žila. Iako točan mehanizam koji amlodipin ublažava anginu nije potpuno razjašnjen, poznato je da amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje pomoću sljedećih dvaju djelovanja:

1. Amlodipin dilatira periferne arteriole i na taj način smanjuje periferni otpor (afterload) koji opterećuje srčani rad. Budući da srčani ritam ostaje stabilan, ovo rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije miokarda i potrebu za kisikom.

2. Mehanizam djelovanja amlodipina najvjerojatnije uključuje i dilataciju glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, kako u normalnim tako i u ishemičnim područjima. Ovo širenje povećava dostavu kisika kod bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

Kod bolesnika s hipertenzijom jedna doza na dan omogućava klinički značajnu redukciju krvnog pritiska kako u ležećem tako i u stojećem položaju tijekom 24-satnog razdoblja. Zbog sporog početka djelovanja, akutna hipotenzija nije značajka upotrebe amlodipina.

Kod bolesnika s anginom, primjena amlodipina u jednoj dozi produljuje ukupno vrijeme tjelesne aktivnosti, vrijeme do početka napadaja angine i vrijeme do pojave depresije ST spojnice od 1 mm te smanjuje učestalost anginoznog napadaja i uzimanje tablete gliceriltrinitrata.

Budući da se amlodipin ne dovodi u vezu ni sa kojim nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama u lipidima plazme, pogodan je za primjenu kod bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

**Odobreno
ALMBIH
21.3.2024.**

Primjena kod bolesnika s bolešću koronarnih arterija (CAD)

Djelotvornost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja kod bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću (CAD) je ocijenjena u nezavisnoj, multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebo-kontroliranoj studiji koja je obuhvatila 1997 bolesnika, pod nazivom „Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT)“. Od ovih bolesnika, 663 je liječeno amlodipinom u dozi od 5 - 10 mg, 673 bolesnika je liječeno enalaprilom dozom od 10 - 20 mg i 665 bolesnika je primalo placebo, uz dodatak standardne terapije statinima, beta-blokatorima, diureticima i acetilsalicilnom kiselinom tokom 2 godine. Ključni rezultati o učinkovitosti su prikazani u tablici 1.

Rezultati pokazuju da je liječenje amlodipinom bolesnika s CAD-om povezano s manje hospitalizacija zbog angine i revaskularizacijskih postupaka.

Tablica 1. Učestalost signifikantnih kliničkih ishoda za CAMELOT

Ishod	Stope kardiovaskularnih događaja Br. (%)			Amlopidin u poređenju s placebom	
	Amlopidin	Placebo	Enalapril	Pokazatelj opasnosti (95% CI)	<i>p</i> vrijednost
<u>Primarni cilj</u>					
Nepoželjni kardiovaskularni događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
<u>Pojedine komponente</u>					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	,03
Hospitalizacija zbog angine	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
Nefatalni infarkt miokarda	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
Moždani udar ili TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15
Kardiovaskularna smrt	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Hospitalizacija zbog CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Oživljeni kardijalni arrest	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Pojava nove periferne vaskularne bolesti	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

Kratice: CHF, kongestivno srčano zatajenje; CI, interval pouzdanosti; MI, infarkt miokarda; TIA, tranzitorni ishemični napadaj.

Primjena kod bolesnika sa srčanim zatajivanjem

Hemodinamska ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja temeljena na tjelesnoj aktivnosti kod bolesnika sa srčanim zatajivanjem NYHA stadija II - IV, pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje na temelju mjerenja podnašanja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke te kliničke simptomatologije.

U ispitivanju uz kontrolu placebom (PRAISE), u kojemu su ocjenjivani bolesnici sa srčanim zatajivanjem NYHA stadija III - IV koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, dokazano je da amlodipin ne dovodi do porasta rizika smrtnosti ili kombinirane smrtnosti i pobola kod bolesnika sa zatajivanjem srca.

U nastavku tog ispitivanja (PRAISE-2), tj. u dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju lijeka Norvasca kod bolesnika sa zatajivanjem srca NYHA stadija III i IV, bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji ukazuje na ishemijsku bolest u osnovi, a koji su uzimali stabilne doze ACE-inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen uticaj amlodipina na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U istoj populaciji, amlodipin je bio povezan s povećanim prijavljivanjem plućnog edema.

Ispitivanje terapije za prevenciju srčanog udara (ALLHAT)

Provedeno je randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje mortaliteta i morbiditeta pod nazivom „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“, kako bi se usporedilo liječenje novijim lijekovima: amlodipin u dozi od 2,5 - 10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril u dozi od 10 - 40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapija prve linije s tiazidnim diuretikom, klortalidonom u dozi od 12,5 - 25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno je 33.357 bolesnika s hipertenzijom, koji su bili stariji od 55 godina, randomizirano podijeljeno. Pratile su ih prosječno 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika koronarne bolesti srca, uključujući prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja) ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5 %), dijabetes tipa II (36,1 %), HDL kolesterol < 35 mg/dL (11,6 %), pomoću elektrokardiograma ili ehokardiografije dijagnosticiranu hipertrofiju lijevog ventrikula (20,9 %), aktualno pušenje cigareta (21,9 %).

Primarni cilj je bila kombinacija fatalne koronarne bolesti srca i ne-fatalnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom cilju između terapije koja se temeljila na amlodipinu i one koja se temeljila na klortalidonu: (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65). Među sekundarnim ciljevima, incidencija zatajivanja srca (komponenta udruženog kombiniranog kardiovaskularnog cilja ispitivanja), bila je značajno viša u skupini liječenoj amlodipinom u usporedbi sa skupinom koja je primala klortalidon (10,2 prema 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Ipak, nije bilo značajne razlike u smrtnosti zbog svih uzroka između skupine koja je primala amlodipin i skupine koja je primala klortalidon. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Primjena kod djece (u dobi do 6 i više godina)

U ispitivanju koje je uključivalo 268 djece u dobi od 6 do 17 godina s pretežno sekundarnom hipertenzijom, komparacijom doza od 2,5 mg i 5 mg amlodipina s placebom, dokazano je da obje doze snižuju sistolički krvni pritisak, značajno više nego placebo. Razlika između dviju doza nije bila statistički signifikantna.

Dugotrajni utjecaj amlodipina na rast, pubertet i opći razvoj nije ispitan. Također nije istražena dugotrajna učinkovitost amlodipina kod liječenja u djetinjstvu kako bi se smanjio kardiovaskularni morbiditet i mortalitet u odrasloj dobi.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija, raspodjela, vezanje na bjelančevine plazme

Nakon oralne primjene terapijske doze, amlodipin se dobro apsorbira s vršnom koncentracijom u krvi 6 - 12 sati nakon doziranja. Određena je apsolutna bioraspodjelivost između 64 i 80 %. Volumen raspodjele iznosi oko 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja pokazala su da je oko 97,5 % cirkulirajućeg amlodipina vezano na plazmatske bjelančevine.

Uzimanje hrane ne utiče na bioraspodjelivost amlodipina.

Biotransformacija/Izlučivanje

Poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi oko 35 - 50 sati i u skladu je s doziranjem jedanput na dan. Amlodipin se opsežno metabolizira u jetri na inaktivne metabolite. U mokraći se izluči 10% početne supstance a 60% metabolita.

Primjena kod narušene jetrene funkcije

Dostupni se veoma ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina kod bolesnika s narušenom jetrenom funkcijom. Bolesnici s jetrenom insuficijencijom imaju smanjeni klirens amlodipina, što uzrokuje produljeno poluvrijeme i povećanje AUC za oko 40 - 60 %.

Primjena kod starijih osoba

Vrijeme potrebno za postizanje vršne plazmatske koncentracije amlodipina je slično kod starijih i mlađih osoba. Klirens amlodipina ima tendenciju smanjivanja s posljedičnim povećanjem AUC i poluvremena eliminacije kod starijih bolesnika. Povećanje AUC i poluvremena eliminacije kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca ispitivano je kao nešto što se očekuje u toj starosnoj grupi bolesnika.

Primjena kod djece

Istraživanje populacijske farmakokinetike provedeno je na 74 djece s hipertenzijom, u dobi od 1 do 17 godina (34 bolesnika bila su između 6 i 12 godina, a 28 bolesnika između 13 i 17 godina). Amlodipin su primali u dozi od 1,25 do 20 mg jednom ili dva puta dnevno. Kod djece u dobi od 6 do 12 godina te kod adolescenata od 13 do 17 godina, uobičajeni oralni klirens (CL/F) bio je 22,5 odnosno 27,4 l/sat kod muške djece i 16,4 odnosno 21,3 l/sat kod ženske djece. Zabilježene su velike razlike u izloženosti između pojedine djece. Podaci koji su prijavljeni za djecu mlađu od 6 godina su ograničeni.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Reproduktivna toksikologija

Studije utjecaja na reprodukciju kod štakora i miševa pokazale su odgođeno vrijeme porođaja, dulje trajanje porođaja i smanjeno preživljavanje mladunčadi kod doziranja oko 50 puta većeg od najveće preporučene doze za ljude, na temelju mg/kg.

Smanjenje plodnosti

Kod štakora liječenih amlodipinom (mužjaci tijekom 64 dana i ženke tijekom 14 dana prije parenja) nije bilo učinka na plodnost kod primjene doza do 10 mg/kg/dan (8* puta veće doze od maksimalno preporučene doze za ljude od 10 mg na temelju mg/m²).

U drugom ispitivanju na štakorima u kojem su mužjaci štakora dobivali amlodipinbesilat kroz 30 dana u dozi usporedivoj s dozom za ljude na temelju mg/kg, zabilježeno je smanjenje folikul-stimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi te smanjenje gustoće sperme i broja zrelih spermata te Sertolijevih stanica.

Karcinogeneza, mutageneza

Štakori i miševi tretirani amlodipinom u hrani tijekom 2 godine, u koncentracijama izračunatim kako bi osigurale dnevnu razinu doziranja od 0,5, 1,25, i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazivali prisutnost karcinogenosti. Najveća doza (za miševе slična, a za štakore dvostruka* maksimalna preporučena doza od 10 mg na temelju mg/m²) bila je blizu maksimalne podnošljive doze za miševе ali ne i za štakore.

Studije mutagenosti nisu pokazale učinke lijeka na razini djelovanja gena ili kromosoma.

*Temeljeno na bolesnikovoj tjelesnoj masi od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

mikrokristalna celuloza
preželatinizirani škrob
natrijum-skrobglikolat
bezvodni koloidni silicij-dioksid
magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Četiri (4) godine.

6.4. Posebna upozorenja koja se odnose na čuvanje lijeka

Lijek čuvajte pri temperaturi do 30°C u originalnom pakovanju zaštićeno od vlage i svjetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 tableta 5 mg (3 blistera po 10 tableta)

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 tableta 10 mg (3 blistera po 10 tableta)

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova

Odobreno
ALMBIH
21.3.2024.

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Način i mjesto izdavanja

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STEVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o., Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A

Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Tenox tablete 30 x 5 mg: 04-07.3-2-5835/19 od 20.01.2020

Tenox tablete 30 x 10 mg: 04-07.3-2-5836/19 od 20.01.2020

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA : 21.03.2024.

**Odobreno
ALMBIH
21.3.2024.**