

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tenox 5 mg tablete
Tenox 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tenox 5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina u obliku amlodipinmaleata.

Tenox 10 mg tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina u obliku amlodipinmaleata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele, okrugle, blago izbočene, ukošenih rubova, s urezom na jednoj strani. 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 za hipertenziju i za anginu je 5 mg Tenoxa jedanput na dan, što se može povisiti 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 ACE inhibitorima. Kod angine se amlodipin može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antianginicima u bolesnika s anginom otpornom na nitrate i/ili odgovarajuće doze beta blokatora.

Nije potrebno prilagođavanje doze Tenoxa pri istodobnoj primjeni tiazidnih diuretika, beta blokatora i inhibitora enzima konverzije angiotenzina.

Posebne populacije

Starije osobe

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

H A L M E D
28 - 11 - 2022
ODOBRENO

Oštećenje funkcije jetre

Nisu utvrđene preporuke za doziranje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Stoga treba pažljivo odrediti dozu i započeti s nižim dozama (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.). Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre terapiju treba započeti s najnižom dozom i polagano titrirati.

Oštećenje funkcije bubrega

Promjene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega. Stoga se preporučuje uobičajeno doziranje. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom.

Pedijatrijska populacija

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

Preporučena početna doza u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 17 godina je 2,5 mg jedanput na dan peroralno, koja se može titriranjem povisiti na 5 mg jedanput na dan ako nakon 4 tjedna terapije nisu postignute ciljne vrijednosti krvnoga tlaka. Doze više od 5 mg na dan nisu ispitivane u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dijelove 5.1. i 5.2.).

Djeca u dobi ispod 6 godina

Nema podataka.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Amlodipin je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nije utvrđena djelotvornost i sigurnost primjene amlodipina u hipertenzivnoj krizi.

Zatajivanje 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 liječenoj 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, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, obzirom da mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije produžen je poluzivot eliminacije amlodipina te su više AUC vrijednosti, ali preporuke za doziranje nisu utvrđene. Zbog toga terapiju treba započeti primjenom nižih doza uz poseban oprez, i na početku terapije i prilikom povišenja doze. Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre treba pažljivo nadzirati i polagano im titrirati dozu.

Starije osobe

Potreban je oprez prilikom povećanja doze u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

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

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

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

Utjecaj amlodipina na druge lijekove

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

Takrolimus: Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je potrebno.

Klaritromicin: Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. Postoji povećan rizik od hipotenzije u bolesnika koji primaju klaritromicin s amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika kada se amlodipin primjenjuje zajedno s klaritromicinom.

Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (engl. mammalian/mechanistic target of rapamycin, mTOR): Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istodobnu primjenu inhibitora mTOR-a, amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

Ciklosporin: Nisu provedena ispitivanja interakcije ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili drugim skupinama osim u bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije (prosječno 0%-40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji primaju amlodipin te po potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.

Simvastatin: Istodobna primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu, u odnosu na simvastatin kao monoterapiju. U bolesnika koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina treba ograničiti na 20 mg.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije utvrđena sigurnost primjene amlodipina u trudnica.

U ispitivanjima na životinjama, pri visokim dozama je zabilježena reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Primjena u trudnoći se preporučuje samo ako nema sigurnije alternative i ako bolest predstavlja veći rizik za majku i fetus.

Dojenje

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 do 7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja amlodipinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Amlodipin može imati malo ili umjereno djelovanje na sposobnost vožnje 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 liječenja.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja su pospanost, omaglica, glavobolja, palpitacije, naleti crvenila i vrućine, bol u abdomenu, mučnina, oticanje zglobova, edem i umor.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su tijekom liječenja amlodipinom, uz učestalost:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo rijetko	leukocitopenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	vrlo rijetko	alergijske reakcije

HALMED
28 - 11 - 2022
ODOBRENO

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo rijetko	hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	manje često	insomnija, promjene raspoloženja (uključujući tjeskobu), depresija
	rijetko	smetenost
Poremećaji živčanog sustava	često	pospanost, omaglica, glavobolja (osobito na početku liječenja)
	manje često	tremor, dizgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezija
	vrlo rijetko	hipertonija, periferna neuropatija
	nepoznato	ekstrapiramidalni poremećaj
Poremećaji oka	često	poremećaj vida (uključujući diplopiju)
Poremećaji uha i labirinta	manje često	tinitus
Srčani poremećaji	često	palpitacije
	manje često	aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)
	vrlo rijetko	infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	često	naleti crvenila i vrućine
	manje često	hipotenzija
	vrlo rijetko	vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	često	dispneja
	manje često	kašalj, rinitis
Poremećaji probavnog sustava	često	bol u abdomenu, mučnina, dispepsija, poremećaj u radu crijeva (uključujući proljev i konstipaciju)
	manje često	povraćanje, suha usta
	vrlo rijetko	pankreatitis, gastritis, hiperplazija desni
Poremećaji jetre i žuči	vrlo rijetko	hepatitis, žutica, povišenje razine jetrenih enzima*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	alopecija, purpura, promjena boje kože, hiperhidroza, pruritus, osip, egzantem, urtikarija
	vrlo rijetko	angioedem, eritema multiforme, eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotoosjetljivost
	nepoznato	toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićnog sustava i vezivnog tkiva	često	oticanje zglobova, grčevi u mišićima
	manje često	artralgija, mialgija, bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	poremećaj mokrenja, nokturija, učestalo mokrenje
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	impotencija, ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	edem
	često	umor, astenija
	manje često	bol u prsima, bol, slabost
Pretrage	manje često	povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine

* najčešće povezan s kolestazom

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 traži se da

H A L M E D
28 - 11 - 2022
ODOBRENO

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Ograničeno je iskustvo s namjernim predoziranjem u ljudi.

Simptomi

Dostupni podaci ukazuju na to da bi značajno predoziranje moglo izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju i moguću refleksnu tahikardiju. Zabilježeni su i slučajevi značajne i vjerojatno produljene sustavne hipotenzije sve do šoka 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 uzrokovana predoziranjem amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često motrenje srčane i respiracijske funkcije, povišen položaj ekstremiteta i pozorno praćenje volumena tekućine u cirkulaciji te volumena izlučenog urina.

Vazokonstriktor može biti koristan u uspostavljanju vaskularnoga tonusa i krvnoga tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski primijenjen kalcijev glukonat može pomoći u suzbijanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: blokatori kalcijevih kanala, selektivni blokatori kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učinkom; ATK oznaka: C08CA01

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona iz skupine dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom učinku 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 širi periferne arteriole i time smanjuje ukupan periferni otpor (engl. *afterload*) protiv kojeg srce pumpa krv. Kako srčana frekvencija ostaje stabilna, rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebe za kisikom.
2. Mehanizam djelovanja amlodipina također vjerojatno uključuje širenje glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, kako u normalnim tako i u ishemijskim područjima. Širenjem se povećava oslobađanje kisika u miokardu u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

U bolesnika s hipertenzijom jedna doza na dan osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju tijekom 24-satnog razdoblja. Zbog polagana nastupa djelovanja, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

U bolesnika s anginom pektoris jedna doza amlodipina na dan produljuje ukupno vrijeme tjelesne aktivnosti, vrijeme do nastupa angine i vrijeme do snižavanja ST-intervalu za 1 mm, te smanjuje učestalost napada angine i potrošnju tableta nitroglicerina.

Amlodipin nije povezan ni sa kakvim nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme, te je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja u bolesnika s koronarnom bolešću srca ispitivana je u neovisnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju na 1997 bolesnika: usporedba amlodipina u odnosu na enalapril s obzirom na sprječavanje pojave tromboze (CAMELOT). 663 bolesnika bila su na terapiji amlodipinom 5-10 mg, 673 bolesnika 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 liječenje amlodipinom bilo povezano s manjim brojem hospitalizacija zbog angine i postupaka revaskularizacije u bolesnika s KBS-om.

Primjena u bolesnika s koronarnom bolešću srca (KBS)

Tablica 1. Incidencija značajnih kliničkih ishoda za CAMELOT					
Ishodi	<u>Stope kardiovaskularnih događaja,</u>			<u>Amlodipin vs. Placebo</u>	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Omjer rizika (95% CI)	<i>P</i> vrijednost
Primarni ishod					
Kardiovaskularne nuspojave Pojedinačno	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
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 zatajivanjem srca

Hemodinamička ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja temeljena na tjelesnoj aktivnosti u bolesnika sa zatajivanjem srca NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje u smislu podnošenja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke te kliničke simptomatologije.

U placebom kontroliranom ispitivanju (PRAISE) u kojemu su procjenjivani bolesnici sa zatajivanjem srca NYHA klase III-IV koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, pokazalo se da amlodipin ne dovodi do porasta rizika od smrtnosti, odnosno kombinirane smrtnosti i pobola u bolesnika sa

zatajivanjem srca.

U nastavku dugotrajnog placebom kontroliranog ispitivanja (PRAISE-2) u bolesnika sa zatajivanjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza za ishemijsku bolest u podlozi, a koji su uzimali stabilne doze ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U istih bolesnika zabilježena je veća učestalost plućnog edema povezana s primjenom amlodipina.

Ispitivanje terapije za prevenciju srčanog udara (ALLHAT)

Randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje smrtnosti i pobola pod nazivom '*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT)' provedeno je kako bi se usporedili noviji lijekovi: amlodipin u dozi od 2,5 do 10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril u dozi od 10 do 40 mg/dan (ACE inhibitor) kao terapije prve linije u usporedbi s tiazidskim diuretikom, klortalidonom u dozi od 12,5 do 25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno je randomizirano 33357 bolesnika s hipertenzijom u dobi od 55 godina i više koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika koronarne bolesti srca, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest srca (ukupno 51,5%), dijabetes tipa II (36,1%), HDL kolesterol <35 mg/dL (11,6%), elektrokardiogramom ili ehokardiogramom dijagnosticiranu hipertrofiju lijevog ventrikula (20,9%), pušenje cigareta (21,9%). Primarni cilj ispitivanja je bila kombinacija smrtonosne koronarne bolesti srca i nesmrtonosnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom cilju 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, incidencija zatajivanja srca (komponenta zbirnog kombiniranog kardiovaskularnog cilja ispitivanja) bila je značajno viša u skupini liječenoj amlodipinom u usporedbi s klortalidonskom skupinom (10,2% prema 7,7% RR 1,38, 95% CI (1,25-1,52) p<0,001). Međutim, nije bilo značajne razlike u smrtnosti od svih uzroka između amlodipinske i klortalidonske skupine (RR 0,96 95% CI (0,89-1,02) p=0,20).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 i više godina)

U ispitivanju u kojem je sudjelovalo 268 djece u dobi od 6 do 17 godina s pretežno sekundarnom hipertenzijom, uspoređivala se doza amlodipina od 2,5 mg s dozom od 5,0 mg s placebom. Pokazalo se da su obje doze snizile sistolički krvni tlak značajnije od placeba. Razlika između dviju doza nije bila statistički značajna.

Nisu ispitivani dugoročni učinci amlodipina na rast, pubertet i opći razvoj. Također nije utvrđena dugoročna učinkovitost liječenja djece amlodipinom na smanjivanje kardiovaskularnog pobola i smrtnosti u odrasloj dobi.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija, distribucija, vezanje za proteine plazme

Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira, uz vršne razine u krvi 6 do 12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna biološka raspoloživost iznosi između 64% i 80%, a volumen raspodjele otprilike 21 l/kg. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je oko 97,5% cirkulirajućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Bioraspoloživost amlodipina nije pod utjecajem hrane.

Biotransformacija/eliminacija

Terminalni poluživot izlučivanja iz plazme iznosi oko 35-50 sati i sukladan je s doziranjem jednom na dan. Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u neaktivne metabolite, dok se 10% nepromijenjene djelatne tvari i 60% metabolita izlučuje putem urina.

Primjena kod oštećenja funkcije jetre

Dostupni su vrlo ograničeni podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjeni klirens amlodipina, što rezultira dužim poluvremenom i porastom AUC od približno 40-60%.

Primjena u starijih osoba

Vrijeme potrebno da se postignu vršne koncentracije amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih osoba. U starijih se bolesnika klirens amlodipina smanjuje, a u vezi s tim povećava se vrijednost AUC (površina ispod krivulje) i poluvrijeme izlučivanja. Povećanja površine ispod krivulje i poluživota eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajavanjem srca bila su u skladu s očekivanjima s obzirom na dob ispitivanih 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 u dobi od 13 do 17 godina) koja su dobivala amlodipin u dozama od 1,25 mg do 20 mg jednom ili dvaput dnevno. U djece u dobi od 6 do 12 godina i u adolescenata u dobi od 13 do 17 godina tipični oralni klirens (CL/F) iznosio je 22,5 odnosno 27,4 L/h za dječake te 16,4 odnosno 21,3 L/h za djevojčice. Uočene su značajne varijacije u izloženosti između pojedinih ispitanika. Ograničeni su podaci za djecu mlađu od 6 godina.

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 ženke 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 mg; 1,25 mg i 2,5 mg/kg/dan. Najviša doza (za miševe, slično kao i za štakore dva puta* najviša preporučena klinička doza od 10 mg na temelju mg/m²) bila je slična najvišoj podnošljivoj dozi za miševe, ali ne i za štakore.

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

*Na temelju tjelesne mase bolesnika od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
škrob, prethodno geliran
natrijev škroboglikolat, vrste A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30, 60 i 90 tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tenox 5 mg tablete: HR-H-886920131

Tenox 10 mg tablete: HR-H-037799651

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30.06.2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23.03.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. studenoga 2022.

H A L M E D
28 - 11 - 2022
ODOBRENO