

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Alpinol plus
10 mg/5 mg
20 mg/10 mg
20 mg/5 mg
tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg lizinopрила (u obliku dihidrata) i 5 mg amlodipina (u obliku besilata).
Jedna tableta sadrži 20 mg lizinopрила (u obliku dihidrata) i 10 mg amlodipina (u obliku besilata).
Jedna tableta sadrži 20 mg lizinopрила (u obliku dihidrata) i 5 mg amlodipina (u obliku besilata).
Za listu svih pomoćnih tvari pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Alpinol plus, 10 mg/5 mg, tablete:

Okrugle, bijele do skoro bijele boje, ravne fasetirane tablete, s razdjelnom linijom s jedne strane i oznakom "L A" s druge strane.

Razdjelna linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lijek lakše progutao, a ne za podjelu na jednake doze.

Alpinol plus, 20 mg/10 mg, tablete:

Okrugle, bijele do skoro bijele boje, bikonveksne tablete, s razdjelnom linijom s jedne strane i oznakom "L A 2" s druge strane.

Tableta se može podijeliti na jednake doze.

Alpinol plus, 20 mg/5 mg, tablete:

Okrugle, bijele do skoro bijele boje, bikonveksne tablete, s razdjelnom linijom s jedne strane i oznakom "L A 1" s druge strane.

Razdjelna linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lijek lakše progutao, a ne za podjelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija esencijalne hipertenzije kod odraslih.

Lijek Alpinol plus je indiciran kao supstitucijska terapija kod odraslih pacijenata kod kojih je krvni tlak adekvatno kontroliran istovremenom primjenom lizinopрила i amlodipina u istim dozama.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta na dan. Maksimalna dnevna doza je jedna tableta.

Općenito, lijekovi koji predstavljaju fiksne kombinacije nisu pogodni za inicijalnu terapiju. Lijek Alpinol plus je indiciran samo kod pacijenata kod kojih je optimalna doza održavanja lizinoprilom i amlodipinom titrirana na 10 mg i 5 mg u slučaju primjene lijeka Alpinol plus jačine 10 mg/5 mg, i na 20 mg i 10 mg u slučaju primjene lijeka Alpinol plus jačine 20 mg/10 mg i na 20 mg i 5 mg u slučaju primjene lijeka Alpinol plus jačine 20 mg/5 mg.

Ako je neophodno prilagođavanje doze, može se razmotriti titracija doze s individualnim komponentama.

Specijalne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Da bi se utvrdila optimalna početna doza i doza održavanja kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega, kod tih pacijenata treba individualno titrirati dozu pojedinačnim komponentama tj. lizinoprilom i amlodipinom. Tijekom terapije lijekom Alpinol plus potrebno je pratiti funkciju bubrega i koncentraciju kalija i natrija u serumu.

U slučaju pogoršanja bubrežne funkcije, potrebno je prekinuti terapiju lijekom Alpinol plus i nastaviti terapiju pojedinačnim komponentama, u prilagođenim dozama. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Preporuke za doziranje nisu ustanovljene kod pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre; zato dozu treba izabrati s oprezom i započeti doziranje najnižom dozom (pogledati dio 4.4 i 5.2). Kako bi se odredila optimalna početna doza i doza održavanja kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre, kod tih pacijenata treba individualno titrirati dozu koristeći pojedinačne komponente lizinoprila i amlodipina. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre, uvođenje amlodipina treba započeti s najnižom dozom i polako titrirati dozu.

Pedijatrijska populacija (djeca mlađa od 18 godina)

Sigurnost i učinkovitost primjene lijeka Alpinol plus kod djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena.

Stariji pacijenti (> 65 godina)

Starije pacijente treba liječiti s oprezom.

U kliničkim studijama, tijekom primjene amlodipina ili lizinoprila nije zabilježena promjena u učinkovitosti i sigurnosti povezana s dobi. Da bi se utvrdila optimalna doza održavanja kod starijih pacijenata potrebno je individualno titrirati dozu koristeći pojedinačne komponente lizinoprila i amlodipin.

Način primjene

Oralna upotreba.

Budući da hrana ne utječe na resorpciju lijeka, lijek Alpinol plus se može uzimati neovisno o obroku.

4.3. Kontraindikacije

Vezane za lizinopril

- preosjetljivost na lizinopril ili na bilo koji drugi inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor);
- angioedem u anamnezi, povezan s prethodnom primjenom ACE inhibitora;
- nasljedni ili idiopatski angioedem;
- drugi i treći trimestar trudnoće (pogledati dijelove 4.4 i 4.6);
- istovremena primjena lijeka Alpinol plus s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je kod pacijenata koji imaju diabetes melitus ili oštećenje funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (pogledati dijelove 4.5 i 5.1)
- istovremena primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Lijek Alpinol plus se ne smije davati ranije od 36 sati nakon zadnje doze sakubitrila/valsartana (pogledati dijelove 4.4 i 4.5).

Vezane za amlodipin

- preosjetljivost na amlodipin ili na neki drugi derivat dihidropiridina;
- teška hipotenzija;
- šok (uključujući i srčani udar);
- opstrukcija izlaznog trakta lijeve komore (aortna stenoza visokog stupnja);
- hemodinamska nestabilna srčana insuficijencija nakon akutnog infarkta miokarda.

Vezane za lijek Alpinol plus

Sve prethodno navedene kontraindikacije koje se odnose na pojedinačne komponente se također odnose i na fiksnu kombinaciju lijeka Alpinol plus.

- preosjetljivost na bilo koju od pomoćnih tvari lijeka navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi lijeka

Sva upozorenja opisana u nastavku, koja se odnose na pojedinačne komponente, odnose se također na fiksnu kombinaciju lijeka Alpinol plus.

Vešana za lizinopril

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija se rijetko viđa kod pacijenata s nekomplikiranom hipertenzijom.

Kod hipertenzivnih pacijenata koji su na terapiji lizinoprilom, veća je vjerojatnost da će se hipotenzija javiti ako je kod pacijenata smanjen volumen krvi, uslijed npr. terapije diuretikom, režima prehrane sa smanjenim unosom soli, dijalize, dijareje ili povraćanja, ili ako imaju tešku renin-ovisnu hipertenziju (pogledati dijelove 4.5 i 4.8). Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom sa ili bez povezane renalne insuficijencije, primjećena je simptomatska hipotenzija. Ovo se najčešće javlja kod pacijenata koji imaju teži oblik srčane insuficijencije, kao odraz primjene visokih doza diuretika Henleove petlje, hiponatremiju ili funkcionalno renalno oštećenje. Kod pacijenata s povećanim rizikom od simptomatske hipotenzije, uvođenje terapije i prilagođavanje doze treba pratiti pažljivo. Slično se odnosi i na pacijente s ishemijskim srčanim ili cerebrovaskularnim oboljenjem kod kojih prekomjeran pad krvnog tlaka može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog događaja.

Ako dođe do hipotenzije, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i ako je neophodno, primijeniti intravensku infuziju fiziološke otopine. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za naredne doze, koje se mogu dati uobičajeno, bez problema, kada se krvni tlak poveća uslijed povećanja volumena krvi.

Kod nekih pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji imaju normalan ili nizak krvni tlak, može se javiti dodatno sniženje sistemskog krvnog tlaka pri primjeni lizinoprila. Ovo djelovanje je očekivano i obično nije razlog da se prekine terapija. Ako hipotenzija postane simptomatska, može biti neophodno smanjenje doze lizinoprila ili prekid terapije.

Hipotenzija kod akutnog infarkta miokarda

Terapija lizinoprilom ne smije se započinjati kod pacijenata s akutnim infarktom miokarda koji su u riziku od daljnjeg ozbiljnog hemodinamskog pogoršanja poslije terapije vazodilatatorom. Ovo su pacijenti sa sistolnim krvnim tlakom od 100 mmHg ili nižim, ili oni u kardiogenom šoku. Tijekom prvih tri dana nakon infarkta, ako je sistolni krvni tlak 120 mmHg ili niži doza treba se smanjiti. Ako je sistolni krvni tlak 100 mmHg ili niži doza održavanja treba smanjiti na 5 mg ili privremeno na 2,5 mg. Ako hipotenzija perzistira (sistolni krvni tlak je niži od 90 mmHg duže od 1 sata) onda terapiju lizinoprilom treba prekinuti.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, hipertrofična kardiomiopatija

Kao i druge ACE inhibitore, lizinopril treba oprezno davati pacijentima sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom izlaza lijeve komore kao što su aortna stenoza ili hipertrofična kardiomiopatija.

Oštećenje funkcije bubrega

U slučajevima oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min), početna doza lizinoprila treba biti prilagođena prema klirensu kreatinina pacijenta i nakon toga u ovisnosti od pacijentovog odgovora na terapiju. Rutinsko praćenje koncentracije kalija i kreatinina je dio uobičajene medicinske prakse za ove pacijente.

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, pojava hipotenzije nakon započinjanja terapije s ACE inhibitorima može dovesti do daljnjeg oštećenja bubrežne funkcije. Akutna bubrežna insuficijencija, obično reverzibilna, prijavljena je u ovakvim slučajevima.

Kod nekih pacijenata s bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili sa stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega koji su bili na terapiji inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, uočeno je povećanje koncentracije ureje u krvi i povećanje koncentracije kreatinina u serumu, koji su obično reverzibilni nakon prestanka terapije. Ovo je obično vjerojatnije kod pacijenata s bubrežnom insuficijencijom. Ako je također prisutna renovaskularna hipertenzija, postoji povećani rizik za nastanak teške hipotenzije i renalne insuficijencije.

Kod ovih pacijenata, terapiju treba početi pod strogim medicinskim nadzorom niskim dozama i pažljivom titracijom doze. S obzirom da terapija diureticima može doprinijeti navedenom, treba je prekinuti i renalnu funkciju treba pratiti tijekom prvih nekoliko tjedana terapije lizinoprilom.

Kod nekih hipertenzivnih pacijenata bez očiglednih znakova prethodno postojeće renalne vaskularne bolesti, javlja se obično malo i prolazno povećanje koncentracije ureje u krvi i koncentracije kreatinina

u serumu, posebno kada se lizinopril daje istovremeno s diuretikom. Ovo se vjerojatnije javlja kod pacijenata s već postojećim renalnim oštećenjem. U tim slučajevima može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid terapije diuretikom i/ili lizinoprilom.

Kod akutnog infarkta miokarda, terapiju lizinoprilom ne treba započinjati kod pacijenata s dokazanom renalnom disfunkcijom, definiranom koncentracijom kreatinina u serumu većom od 177 micromol/l i/ili proteinurijom većom od 500 mg/24 sata. Ako se disfunkcija bubrega razvije za vrijeme terapije lizinoprilom (koncentracija kreatinina u serumu iznad 265 micromol/l ili se dvostruko poveća u odnosu na vrijednosti prije započinjanja terapije), liječnik treba razmotriti prekid terapije lizinoprilom.

Preosetljivost, angioedem

Kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima, uključujući lizinopril zabilježen je „rijetko“ angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa. Ovo se može javiti u bilo kojem trenutku tijekom terapije. U takvim slučajevima, terapiju lizinoprilom treba odmah prekinuti i provesti odgovarajuću terapiju i nadzor, kako bi osigurali potpuno povlačenje svih simptoma, prije otpuštanja pacijenta. Čak i u onim slučajevima gdje se javlja samo oticanje jezika, bez respiratornog distresa, pacijentima je potrebna produžena opservacija s obzirom da terapija antihistaminicima i kortikosteroidima možda neće biti dovoljna.

Veoma rijetko, prijavljeni su i smrtni slučajevi uslijed angioedema udruženog s edemom larinksa ili edemom jezika. Pacijenti kod kojih su zahvaćeni jezik, glotis ili larinks vjerojatnije je da dožive opstrukciju dišnih puteva, posebno oni s operacijom dišnih puteva u anamnezi. U takvim slučajevima odmah treba primijeniti hitnu terapiju. Ovo može uključivati primjenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti dišnih puteva. Pacijenta treba držati pod strogim medicinskim nadzorom do potpunog i održivog nestanka simptoma.

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima češće izazivaju angioedem kod pacijenata crne rase u odnosu na pacijente drugih rasa.

Pacijenti s angioedemom u anamnezi, koji nije povezan s upotrebom ACE inhibitorima, mogu biti pod povećanim rizikom za nastanak angioedema dok su na terapiji ACE inhibitorima (pogledati dio 4.3).

Istovremena primjena ACE inhibitora i kombinacije sakubitril/valsartan je kontraindicirana zbog povećanog rizika od pojave angioedema. Terapija kombinacijom sakubitril/valsartan se ne smije započeti ranije od 36 sati nakon posljednje doze lizinoprila. Terapiju lizinoprilom se ne smije započeti ranije od 36 sati nakon posljednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (pogledati dio 4.3 i 4.5).

Istovremena primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može povećati rizik od pojave angioedema (npr. oticanje dišnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (pogledati dio 4.5).

Potreban je oprez kada se započinje terapija racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom kod pacijenata koji su već na terapiji ACE inhibitorom.

Anafilaktoidne reakcije kod pacijenata na hemodijalizi

Zabilježene su anafilaktoidne reakcije kod pacijenata koji su na dijalizi high-flux membranama (membrane visoke propustljivosti, npr. AN 69) i istovremeno na terapiji nekim ACE inhibitorom. Kod ovih pacijenata treba razmotriti upotrebu drugog tipa membrane za dijalizu ili druge grupe antihipertenzivnih lijekova.

Anafilaktoidne reakcije u tijeku afereze lipoproteina male gustoće (LDL)

Kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, rijetko se javljaju životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije prilikom afereze lipoproteina male gustoće (LDL) s dekstran sulfatom. Ove reakcije se izbjegavaju privremenom obustavom ACE inhibitora prije svake afereze.

Desenzitizacija

Pacijenti koji su na terapiji ACE inhibitorima za vrijeme terapije desenzitizacije (npr. na otrov insekata iz reda opnokrilaca (*Hymenoptera venom*)) imaju produžene anafilaktoidne reakcije. Kod ovih pacijenata, takve reakcije se mogu izbjeći privremenim prekidom terapije ACE inhibitorom, ali se ponovo javljaju nakon slučajnog ponovnog uzimanja lijeka.

Insuficijencija jetre

Veoma rijetko, ACE inhibitori mogu biti povezani sa sindromom koji započinje s kolestatskom žuticom i progredira do fulminantne nekroze i (u nekim slučajevima) smrtnim ishodom. Mehanizam ovog sindroma nije razjašnjen. Kod pacijenata na terapiji lizinoprilom kod kojih se razvije žutica ili značajno

povećanje vrijednosti hepatskih enzima, treba prekinuti terapiju lizinoprilom i redovno ih kontrolirati.

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su zabilježene kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima. Kod pacijenata s očuvanom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih faktora, neutropenija se rijetko javlja. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prekida terapije ACE inhibitorima.

Lizinopril treba veoma oprezno primijenjivati kod pacijenata s kolagenskom vaskularnom bolešću, pacijenata na terapiji imunosupresivima, alopurinolom ili prokainamidom ili kod pacijenata s kombinacijom ovih komplicirajućih faktora, posebno ukoliko je prisutno i već postojeće oštećenje funkcije bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata može se razviti ozbiljna infekcija koja u pojedinim slučajevima ne odgovara na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se lizinopril primjenjuje kod takvih pacijenata, preporuka je da im se periodično kontrolira broj bijelih krvnih zrnaca i također ih treba savjetovati da prijave svaki znak infekcije.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od nastanka hipotenzije, hiperkalijemije i smanjenja funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) zbog toga se dvostruka blokada sistema RAAS uslijed kombinirane primjene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena ne preporučuje (pogledati dijelove 4.5 i 5.1).

Ukoliko se smatra da je terapija dvostrukom blokadom apsolutno neophodna, može se primijeniti samo pod nadzorom liječnika specijaliste uz često, pažljivo praćenje funkcije bubrega, koncentracije elektrolita i vrijednosti krvnog tlaka. ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II ne treba istovremeno primijenjivati kod pacijenata s dijabetesnom nefropatijom.

Rasa

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima češće izazivaju angioedeme kod pacijenata crne rase u odnosu na pacijente drugih rasa.

Kao i drugi ACE inhibitori, lizinopril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka kod pacijenata crne rase u odnosu na pacijente drugih rasa, vjerojatno zbog toga što je u populaciji pacijenata crne rase s hipertenzijom veća prevalencija stanja niskih vrijednosti renina.

Kašalj

Prijavljena je pojava kašlja prilikom primjene ACE inhibitora. Karakteristično je da je kašalj neproduktivan, perzistentan i prestaje nakon prekida terapije. Kašalj izazvan primjenom ACE inhibitora treba razmotriti prilikom diferencijalne dijagnoze kašlja.

Kirurški zahvati/anestezija

Kod pacijenata koji se podvrgavaju većim kirurškim zahvatima ili tijekom opće anestezije anestheticima koji izazivaju hipotenziju, lizinopril može blokirati stvaranje angiotenzina II, sekundarno kao posljedica kompenzatornog oslobađanja renina. Ako dođe do pojave hipotenzije, i smatra se da je posljedica ovog mehanizma, ona se može korigirati povećanjem volumena tekućine.

Serumski kalij

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalijemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Kod pacijenata s normalnom funkcijom bubrega učinak obično nije značajan. Međutim, hiperkalijemija se može javiti kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, kod pacijenata s dijabetes melitusom i/ili kod pacijenata koji istovremeno koriste suplemente kalija (uključujući i zamjenu za sol), diuretike koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), i druge lijekove koji mogu povećati koncentraciju kalija u serumu (npr. heparin, trimetoprim i kotrimoksazol, također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol) i posebno antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora treba koristiti s oprezom kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima i preporučuje se redovno praćenje razine kalija u krvi i funkcije bubrega (pogledati dio 4.5).

Pacijenti s dijabetesom

Kod pacijenata s dijabetesom koji su na terapiji oralnim antidijabeticima ili inzulinom, potrebno je pažljivo pratiti vrijednosti glikemije tijekom prvog mjeseca terapije ACE inhibitorima (pogledati dio 4.5).

Litij

Kombinacija litija i lizinopрила se općenito ne preporučuje (pogledati dio 4.5).

Trudnoća

Terapija ACE inhibitorima ne smije se započeti za vrijeme trudnoće. Osim ukoliko se smatra da je neophodno nastaviti terapiju ACE inhibitorima, pacijentice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativne antihipertenzivne terapije koji imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu tijekom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je potrebna prebaciti se na adekvatnu terapiju (pogledati dijelove 4.3 i 4.6).

Vešana za amlodipin

Sigurnost i učinkovitost primjene amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije ustanovljena.

Srčana insuficijencija

Pacijente sa srčanom insuficijencijom treba liječiti s oprezom. U dugotrajnoj, placebo kontroliranoj studiji kod pacijenata s teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa III i IV) incidencija prijavljenih slučajeva plućnog edema bila je veća u grupi koja je bila na terapiji amlodipinom nego u grupi koja je dobivala placebo (pogledati dio 5.1). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, treba primijenjivati s oprezom kod pacijenta s kongestivnom srčanom insuficijencijom, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

Oštećenje funkcije jetre

Poluvrijeme eliminacije amlodipina je produženo i vrijednosti PIK-a su veće kod pacijenata s oštećenom funkcijom jetre, a preporuke za doziranje nisu ustanovljene. Terapiju amlodipinom zbog toga treba započeti manjim dozama uz oprez, kako kod uvođenja u terapiju, također i kod povećanja doze. Sporo titriranje doze i pažljivi nadzor mogu biti potrebni kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata povećanje doze treba obavljati pažljivo (pogledati dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Može se primijenjivati uobičajena doza amlodipina kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega. Promjene u koncentracijama amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Interakcije povezane s lizinoprilom

Antihipertenzivni lijekovi

Antihipertenzivno djelovanje lizinopрила može se pojačati kada se primjenjuje istovremeno s drugim antihipertenzivnim lijekovima (npr. gliceriltrinitrat i drugi nitrati, ili drugi vazodilatatori). Podaci iz kliničkih ispitivanja su pokazali da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), uslijed kombinirane primjene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena, povezana s većom učestalošću neželjenih događaja, kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i oslabljena funkcija bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (pogledati dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istovremena primjena ACE inhibitora i kombinacije sakubitril/valsartan je kontraindicirana jer se povećava rizik od pojave angioedema (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

Istovremena primjena ACE inhibitora s mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ili inhibitorima neutralne endopeptidaze (NEP) (npr. racekadotril), ili aktivatorom tkivnog plazminogena ili vildagliptinom može povećati rizik od pojave angioedema (pogledati dijelove 4.4).

Diuretici

Kada se diuretik doda terapiji kod pacijenta koji već prima lizinopril, obično dolazi do aditivnog antihipertenzivnog djelovanja. Pacijenti koji su već na terapiji diureticima, a osobito oni kojima je nedavno uvedena terapija diureticima, mogu povremeno osjetiti značajno smanjenje krvnog tlaka

nakon uvođenja lizinopрила. Mogućnost simptomatske hipotenzije pri primjeni lizinopрила može biti minimizirana prekidom terapije diuretikom prije uvođenja terapije lizinopрилом (pogledati dijelove 4.4 i 4.2).

Diuretici koji štede kalij, suplementi kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij

Iako koncentracija kalija u serumu obično ostaje u granicama referentnih vrijednosti, hiperkalijemija se može javiti kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji lizinopрилом.

Prilikom upotrebe diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), suplementi kalija ili zamjena za sol koja sadrži kalij može doći do značajnog povećanja koncentracije kalija u serumu. Oprez je također potreban kada se lizinopril istovremeno primijenjuje s drugim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju kalija u serumu, kao što je trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da djeluje kao diuretik koji štedi kalij, kao što je amilorid. Zbog toga se ne preporučuje kombinacija lizinopрила s gore navedenim lijekovima. Ako je istovremena primjena indicirana, treba ih koristiti s oprezom i čestim praćenjem koncentracije kalija u serumu (pogledati dio 4.4).

Ciklosporin: Hiperkalijemija se može javiti prilikom istovremene upotrebe ACE inhibitora i ciklosporina. Preporučuje se praćenje koncentracije kalija u serumu.

Heparin: Hiperkalijemija se može javiti prilikom istovremene upotrebe ACE inhibitora i heparina. Preporučuje se praćenje koncentracije kalija u serumu.

Litij

Tijekom istovremene primjene litija s ACE inhibitorima, prijavljeni su reverzibilno povećanje koncentracija litija u serumu i pojava toksičnosti. Istovremena primjena tiazidnih diuretika može povećati rizik od toksičnosti litija i pojačati već povećanu toksičnost litija s ACE inhibitorima. Primjena lizinopрила s litijom se ne preporučuje, ali ako se pokaže da je kombinacija neophodna, treba se provesti pažljivo praćenje koncentracije litija u serumu (pogledati dio 4.4).

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) uključujući acetilsalicilnu kiselinu u dozi ≥ 3 g/dan

Kada se ACE inhibitori primijenjuju istovremeno s nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (kao što je acetilsalicilna kiselina u dozama koje imaju antiinflamatorno djelovanje, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL) može se javiti slabljenje antihipertenzivnog djelovanja. Istovremena primjena ACE inhibitora i NSAIL može dovesti do povećanja rizika od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju, kao i do povećanja koncentracije kalija u serumu, osobito kod pacijenata s već oslabljenom funkcijom bubrega. Ovi učinci su obično reverzibilni. Ovu kombinaciju treba primijenjivati s oprezom, osobito kod starijih pacijenata. Pacijenti trebaju biti adekvatno hidrirani i treba razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon započinjanja istovremene terapije, i periodično tijekom terapije.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije, crvenilo lica, mučninu, vrtoglavicu i hipotenziju, koji mogu biti veoma teški) nakon primjene zlata u injekcijskom obliku (npr. natrijev aurotiomalat), prijavljivane su češće kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima.

Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

Istovremena primjena nekih anestetika, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika s ACE inhibitorima može dovesti do dodatnog smanjenja krvnog tlaka (pogledati dio 4.4).

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno djelovanje ACE inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološke studije ukazuju da istovremena primjena ACE inhibitora i antidijabetika (inzulini, oralni hipoglikemici) može izazvati povećano djelovanje na smanjenje koncentracije glukoze u krvi uz rizik od nastanka hipoglikemije. Ovaj fenomen se češće javlja u tijeku prvih tjedana kombinirane terapije i kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici, beta-blokatori, nitrati

Lizinopril se može primijenjivati istovremeno s acetilsalicilnom kiselinom (u dozama koje imaju

kardiološko djelovanje), tromboliticima, beta blokatorima i/ili nitratima.

Interakcije povezane s amlodipinom

Djelovanja drugih lijekova na amlodipin

Inhibitori CYP3A4

Istovremena primjena amlodipina sa snažnim ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu što za posljedicu ima povećanje rizika od nastanka hipotenzije. Ova farmakokinetička promjena može imati veći klinički značaj kod starijih osoba. Stoga, se preporučuje kliničko praćenje pacijenata i možda će biti potrebno prilagođavanje doze.

Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. Postoji povećan rizik od nastanka hipotenzije kod pacijenata koji istovremeno uzimaju klaritromicin i amlodipin. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata kada se amlodipin primijenjuje istovremeno s klaritromicinom.

Induktori CYP3A4

Istovremena primjena s poznatim induktorima CYP3A4 može izmijeniti koncentracije amlodipina u plazmi. Krvni tlak treba stoga pratiti i prilagoditi dozu i tijekom i nakon istovremene upotrebe, posebno s moćnim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, kantarion (lat. *Hypericum perforatum*)).

Primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa se ne preporučuje, jer kod nekih pacijenata može doći do povećanja bioraspoloživosti amlodipina što može pojačati djelovanje na sniženje krvnog tlaka.

Dantrolen (infuzija)

Kod životinja, letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps su uočeni udruženi s hiperkalijemijom, poslije primjene verapamila i intravenske primjene dantrolena. Zbog rizika od nastanka hiperkalijemije kod pacijenata podložnih pojavi maligne hipertermije i u tijeku terapije maligne hipertermije preporučuje se izbjegavanje primjene blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin.

Djelovanje amlodipina na druge lijekove

Pri primjeni amlodipina i nekog drugog lijeka s antihipertenzivnim osobinama, dolazi do aditivnog djelovanja na sniženje krvnog tlaka.

Takrolimus

Postoji rizik od povećanja koncentracije takrolimusa u krvi kada se primijeni istovremeno s amlodipinom, ali farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razjašnjen. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina kod pacijenta koji je na terapiji takrolimusom zahtijeva praćenje koncentracije takrolimusa u krvi i po potrebi, prilagođavanje doze takrolimusa.

mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitori

mTOR inhibitori kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su CYP3A supstrati. Amlodipin je slab CYP3A inhibitor. Istovremena primjena amlodipina s mTOR inhibitorima može povećati izloženost mTOR inhibitora.

Ciklosporin

Nisu provedena ispitivanja interakcija s ciklosporinom i amlodipinom na zdravim ispitanicima ili drugim populacijama, izuzev na pacijentima s transplantiranim bubregom, kod kojih su uočena varijabilna povećanja koncentracije (u prosjeku 0-40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje koncentracija ciklosporina kod pacijenata s transplantiranim bubregom koji su na terapiji amlodipinom, a dozu ciklosporina treba smanjiti po potrebi.

Simvastatin

Istovremena primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina sa 80 mg simvastatina dovela je do povećanja izloženosti simvastatinu od 77% u odnosu na pojedinačnu primjenu simvastatina. Potrebno je da se doza simvastatina kod pacijenata koji primaju amlodipin ograniči na 20 mg dnevno.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena lijeka Alpinol plus se ne preporučuje tijekom prvog trimestra trudnoće, a kontraindicirana je u tijeku drugog i trećeg trimestra trudnoće.

Nema dostupnih podataka iz adekvatno kontroliranih kliničkih studija vezano za primjenu lizinopрила i amlodipina kod trudnica. Ipak, primjena obje djelatne tvari za vrijeme trudnoće ili se ne preporučuje ili je kontraindicirana (za detalje vezane za specifičnu tvar, pogledati tekst u nastavku).

Kada je trudnoća ustanovljena, terapija lijekom Alpinol plus treba odmah biti prekinuta i, ukoliko je neophodno, treba se prebaciti na alternativnu terapiju (pogledati dio 4.4).

Lijek Alpinol plus ne treba uvoditi tijekom trudnoće. Osim ukoliko se smatra da je kontinuirana terapija lijekom Alpinol plus neophodna, pacijentice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije koje imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu tijekom trudnoće.

Vežano za lizinopril

Primjena ACE inhibitora se ne preporučuje tijekom prvog trimestra trudnoće (pogledati dio 4.4). Primjena ACE inhibitora je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci vezani za rizik od nastanka teratogenosti uslijed izloženosti ACE inhibitorima u tijeku prvog trimestra trudnoće nisu dovoljni za donošenje zaključaka, međutim malo povećanje rizika se ne može isključiti. Osim ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima smatra neophodnim, pacijentice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu tijekom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ukoliko je potrebno, treba započeti s alternativnom terapijom.

Poznato je da izloženost ACE inhibitorima u tijeku drugog i trećeg trimestra trudnoće kod ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidroamnion, usporeno okoštavanje lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (pogledati dio 5.3). Ukoliko je do izloženosti ACE inhibitorima došlo od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučna provjera bubrežne funkcije i lobanje fetusa. Potrebno je pažljivo pratiti dojenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore tijekom trudnoće, zbog pojave hipotenzije (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

Vežano za amlodipin

Sigurnost primjene amlodipina u trudnoći kod ljudi nije ustanovljena.

U studijama na životinjama, reproduktivna toksičnost je primijećena pri visokim dozama (pogledati dio 5.3). Primjena tijekom trudnoće se preporučuje jedino kada ne postoji sigurnija alternativa i kada oboljenje samo po sebi nosi veći rizik po majku i fetus.

Dojenje

Nema dostupnih podataka vezano za primjenu lizinopрила i amlodipina za vrijeme dojenja. Amlodipin se izlučuje u majčino mlijeko. Prema procjenama, doza resorbirana od strane novorođenčeta je unutar 3-7% interkvartalnog opsega doze majke, ali nije veća od 15%. Učinci amlodipina na dijete nisu poznati.

Ne preporučuje se upotreba lijeka tijekom dojenja, a prednost imaju alternativni tretmani s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom tijekom dojenja, posebno tijekom dojenja novorođenčeta ili prijevremeno rođenog djeteta.

Plodnost

Nema dostupnih podataka iz adekvatno kontroliranih kliničkih studija vezano za djelovanje lizinopрила i amlodipina na plodnost.

Vežano za amlodipin

Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermatozoida su prijavljene kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji blokatorima kalcijevih kanala. Klinički podaci koji se odnose na potencijalni utjecaj amlodipina na plodnost su nedovoljni. U jednoj studiji na štakorima, zabilježene su nuspojave na plodnost kod muških jedinki (pogledati dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Vezano za lizinopril

Kada se upravlja vozilima ili rukuje strojevima potrebno je uzeti u obzir da se povremeno mogu javiti vrtoglavica ili umor.

Vezano za amlodipin

Amlodipin može imati mali ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima. Kod pacijenata kod kojih se javi vrtoglavica, glavobolja, umor ili mučnina, sposobnost reagiranja može biti narušena. Preporučuje se oprez, posebno na početku terapije.

Prema navedenom, lijek Alpinol plus može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima (posebno tijekom inicijalne faze terapije).

4.8. Nuspojave

Učestalost pojave nuspojava tijekom kontrolirane kliničke studije (n=195) nije bila veća kod ispitanika koji su istovremeno primali obje djelatne tvari u odnosu na pacijente na monoterapiji. Nuspojave su bile u skladu s onim ranije prijavljenim pri primjeni amlodipina i/ili lizinopрила.

Nuspojave su obično bile blage, prolazne i rijetko su zahtijevale prekid terapije. Najčešće nuspojave pri primjeni ove kombinacije bile su: glavobolja (8%), kašalj (5%) i vrtoglavica (3%).

Učestalost nuspojava je definirana na sljedeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka). U sklopu svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane po opadajućem redosljedu ozbiljnosti.

Sljedeće nuspojave su prijavljene u tijeku terapije lizinoprilom i amlodipinom, pojedinačno:

Klasa sustava organa	Učestalost	Nuspojave lizinopрила	Nuspojave amlodipina
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Rijetko	Smanjenje vrijednosti hemoglobina, Smanjenje vrijednosti hematokrita	
	Veoma rijetko	Depresija koštane srži, Agranulocitoza (pogledati dio 4.4), Leukopenija, Neutropenija, Trombocitopenija, Hemolitička anemija, Anemija, Limfadenopatija	Trombocitopenija, Leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava	Veoma rijetko	Autoimuni poremećaji	Alergijske reakcije
	Nepoznato	Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije	
Endokrini poremećaji	Rijetko	Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Veoma rijetko	Hipoglikemija	Hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Promjena raspoloženja, Poremećaji spavanja, Halucinacije	Insomnija, Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), Depresija
	Rijetko	Mentalna konfuzija	Konfuzija
	Nepoznato	Depresija	
Poremećaji živčanog sustava	Često	Vrtoglavica, Glavobolja	Pospanost, Vrtoglavica, Glavobolja

			(posebno na početku terapije)
	Manje često	Vertigo, Parestezija, Disgeuzija	Sinkopa, Tremor, Disgeuzija, Hipoesteziya, Parestezija
	Rijetko	Parosmija (poremećaj osjećaja mirisa)	
	Veoma rijetko		Hipertenzija, Periferna neuropatija
	Nepoznato	Sinkopa	Ekstrapiramidalni poremećaj
Poremećaji oka	Često		Smetnje u vidu (uključujući diplopiju)
Poremećaji uha i labirinta	Manje često		Tinitus
Kardiološki poremećaji	Često		Palpitacije
	Manje često	Infarkt miokarda, moguće sekundarno kao posljedica izrazite hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (pogledati dio 4.4), Tahikardija, Palpitacije	Aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, atrijalnu fibrilaciju)
	Veoma rijetko		Infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	Često	Ortostatska hipotenzija (uključujući hipotenziju)	Crvenilo lica
	Manje često	Cerebrovaskularni događaj, moguće sekundarno kao posljedica izrazite hipotenzije kod pacijenata s visokim rizikom (pogledati dio 4.4), Raynaud -ov fenomen	Hipotenzija
	Veoma rijetko		Vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Kašalj	Dispneja
	Manje često	Rinitis	Kašalj, Rinitis
	Veoma rijetko	Bronhospazam, Alergijski alveolitis/Eozinofilna pneumonija, Sinuzitis	
Poremećaji probavnog sustava	Često	Dijareja, Povraćanje	Bol u abdomenu, Mučnina, Dispepsija, Promjena u pražnjenju crijeva (dijareja i konstipacija)
	Manje često	Bol u abdomenu, Mučnina, Poremećaj probave	Povraćanje, Suha usta
	Rijetko	Suha usta	
	Veoma rijetko	Pankreatitis, Intestinalni angioedem	Pankreatitis, Gastritis, Gingivalna hiperplazija
Poremećaji jetre i žući	Veoma rijetko	Hepatitis - hepatocelularni ili kolestatski, Žutica i insuficijencija jetre (pogledati dio 4.4)	Hepatitis, Žutica, Povećanje vrijednosti enzima jetre **
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Osip, Pruritus	Alopecija, Osip, Egzantem, Purpura, Promjena boje kože, Hiperhidroza, Pruritus,

			Urtikarija
	Rijetko	Psorijaza, Urtikarija, Alopecija, Preosetljivost/angioneurotski edem: angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (pogledati dio 4.4)	
	Veoma rijetko	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, Erytema multiforme, Pemfigus, Hiperhidroza, Kutani pseudolimfom*	Erytema multiforme, Angioedem, Eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckeov edem, Fotosenzitivnost
	Nepoznato		Toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često		Oticanje članaka, Grčevi u mišićima
	Manje često		Artralgija, Mijalgija, Bol u leđima
Poremećaji bubrega i urinarnog sustava	Često	Poremećaj funkcije bubrega	
	Manje često		Poremećaji uriniranja, Nokturija, Povećana učestalost uriniranja
	Rijetko	Akutna renalna insuficijencija, Uremija	
	Veoma rijetko	Oligurija/Anurija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	Impotencija	Impotencija, Ginekomastija
	Rijetko	Ginekomastija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Veoma često		Edem
	Često		Umor, Astenija
	Manje često	Umor, Astenija	Bol u grudima, Bol, Malaksalost
Ispitivanja	Manje često	Povećanje koncentracije ureje u krvi, Povećanje koncentracije kreatinina u serumu, Hiperkalijemija, Povećane vrijednosti enzima jetre	Povećanje tjelesne mase, Smanjenje tjelesne mase
	Rijetko	Povećanje koncentracije bilirubina u serumu, Hiponatrijemija	

* Prijavljen je kompleks simptoma koji mogu obuhvatiti jedan ili više sljedećih simptoma: povišenu tjelesnu temperaturu, vaskulitis, mijalgiju, artralgiju/artritis, pozitivan test na antinuklearna antitijela (ANA), povećanu sedimentaciju eritrocita, eozinofiliju i leukocitozu, osip, fotosenzitivnost ili druge dermatološke manifestacije.

**Uglavnom povezano s kolestazom.

Sigurnosni podaci iz kliničkih studija pokazali su da se lizinopril u pedijatrijskoj populaciji s

hipertenzijom općenito dobro podnosi, i ima sličan sigurnosni profil kao i kod odraslih.

Prijavljivanje sumnje na nuspojave lijeka

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

Proces prijavljivanja sumnji na nuspojave lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu nuspojava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojave 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 Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju lijekom Alpinol plus kod ljudi.

Predoziranje povezano s lizinoprilom

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju kod ljudi. Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati: hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaj elektrolita, insuficijenciju bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalj.

Preporučena terapija predoziranja podrazumijeva intravensku infuziju fiziološke otopine. Ako se javi hipotenzija, pacijent treba biti postavljen u šok poziciju. Ako je dostupno, također treba razmotriti terapiju infuzijom angiotenzina II i/ili intravensku primjenu katekolamina. Ukoliko se ingestija desila skoro, potrebno je poduzeti mjere da se lizinopril eliminiira (npr. povraćanje, gastrična lavaža, primjena adsorbenasa i natrijev sulfata). Lizinopril se može ukloniti iz opće cirkulacije hemodijalizom (pogledati dio 4.4). Pacemaker terapija je indicirana za bradikardiju koja je rezistentna na terapiju. Vitalni znakovi, serumski elektroliti i koncentracije kreatinina trebaju se pratiti što češće.

Predoziranje povezano s amlodipinom

Kod ljudi, iskustva s namjernim predoziranjem su ograničena.

Simptomi

Dostupni podaci ukazuju da predoziranje može rezultirati u prekomjernoj perifernoj vazodilataciji i mogućoj refleksnoj tahikardiji. Prijavljena je izražena i moguće produžena sistemska hipotenzija do šoka i uključujući šok s fatalnim 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.

Terapija

Klinički značajna hipotenzija uslijed predoziranja amlodipinom zahtjeva aktivnu potporu kardiovaskularne funkcije, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i obraćanje pažnje na volumen cirkulirajuće tekućine i izlučivanje urina.

Vazokonstriktor može pomoći u uspostavljanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da ne postoje kontraindikacije za njegovu primjenu. Intravenski primjenjen kalcijev glukonat može biti koristan u poništavanju djelovanja blokade kalcijevih kanala.

Gastrična lavaža može biti korisna u nekim slučajevima. Pokazano je da upotreba aktivnog uglja do 2 sata poslije primjene 10 mg amlodipina kod zdravih ispitanika dovodi do smanjenja stupnja resorpcije amlodipina. S obzirom da se amlodipin u velikoj mjeri veže za proteine plazme, malo je vjerojatno da bi dijaliza bila od koristi.

Predoziranje lijekom Alpinol plus može dovesti do povećane periferne vazodilatacije s izraženom hipotenzijom, cirkulatornim šokom, poremećajem elektrolita, bubrežnom insuficijencijom,

hiperventilacijom, tahikardijom, palpitacijama, bradikardijom, vrtoglavicom, anksioznošću i kašljem. Preporučuje se simptomatska terapija (postavljanje pacijenta u ležeći položaj, praćenje, i kada je to neophodno, potpora srčane i respiratorne funkcije, krvnog tlaka, balansa tekućine i elektrolita i koncentracije kreatinina). U slučajevima ozbiljne hipotenzije, donje ekstremitete treba podići, a kada intravensko davanje tekućine ne dovodi do adekvatnog odgovora, može biti neophodna dodatna suportivna terapija davanjem perifernih vazopresornih lijekova, osim ako to nije kontraindicirano. Ukoliko je dostupno, treba razmotriti i terapiju infuzijom angiotenzina II. Intravenska primjena kalcijevog glukonata može biti korisna, jer se njime poništavaju djelovanja blokade kalcijevih kanala. Lizinopril se iz sistemske cirkulacije može ukloniti hemodijalizom. Prilikom dijalize treba izbjegavati primjenu poliakrilonitrilnih membrana s visokom propustljivošću.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: ACE inhibitori i blokatori kalcijevih kanala, lizinopril i amlodipin

ATC šifra: C09BB03

Lijek Alpinol plus je fiksna kombinacija koja sadrži djelatne tvari lizinopril i amlodipin.

Lizinopril

Mehanizam djelovanja

Lizinopril je inhibitor peptidil-dipeptidaze. On inhibira angiotenzin konvertirajući enzim (ACE), koji katalizira konverziju angiotenzina I u vazokonstriktorni peptid, angiotenzin II. Angiotenzin II također stimulira sekreciju aldosterona iz adrenalnog korteksa. Inhibicija ACE rezultira smanjenjem koncentracije angiotenzina II što dovodi do smanjenja vazopresorne aktivnosti i smanjenja sekrecije aldosterona, što može rezultirati povećanjem koncentracije kalija u serumu.

Farmakodinamska djelovanja

Dok se smatra da je mehanizam preko kojeg lizinopril smanjuje krvni tlak primarna supresija renin-angiotenzin-aldosteron sustava, lizinopril djeluje kao antihipertenziv čak i kod hipertenzivnih pacijenata s niskom koncentracijom renina. ACE je identičan kinazi II, enzimu koji razgrađuje bradikinin. Ostaje da se razjasni da li povećane koncentracije bradikinina, potentnog vazodilatatornog peptida, igra ulogu u terapijskim djelovanjima lizinopрила.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Utjecaj lizinopрила na mortalitet i morbiditet kod srčane insuficijencije je ispitivan uspoređivanjem velike doze (32,5 mg ili 35 mg jednom dnevno) s malom dozom (2,5 mg ili 5 mg jednom dnevno). U studiji u kojoj je sudjelovalo 3164 pacijenta, s medijanom perioda praćenja od 46 mjeseci kod pacijenata koji su preživjeli, velika doza lizinopрила je dovela do smanjenja rizika od 12% za kombinirani parametar praćenja ishoda - mortalitet bez obzira na uzrok i hospitalizaciju bez obzira na uzrok ($p=0,002$) i smanjenje rizika od 8% za mortalitet bez obzira na uzrok i hospitalizaciju zbog kardiovaskularnih događaja ($p=0,036$), u usporedbi s malom dozom. Primijećeno je smanjenje rizika od mortaliteta bez obzira na uzrok (8%; $p=0,128$) i kardiovaskularni mortalitet (10%; $p=0,073$). U post-hoc analizi, broj hospitalizacija uslijed srčane insuficijencije je smanjen za 24% ($p=0,002$) kod pacijenata koji su primali veliku dozu lizinopрила u usporedbi s malom dozom. Poboljšanje simptoma je bilo slično kod pacijenata koji su primali velike i male doze lizinopрила.

Rezultati studije su pokazali da je sveukupni profil neželjenih događaja kod pacijenata na terapiji velikim ili malim dozama lizinopрила bio sličan i po prirodi i po broju. Očekivani događaji koji proizilaze iz inhibicije ACE, kao što su hipotenzija ili izmijenjena renalna funkcija, mogli su se kontrolirati i rijetko su doveli do prestanka terapije. Kašalj se rjeđe pojavljivao kod pacijenata koji su dobivali velike doze lizinopрила u odnosu na pacijente koji su dobivali male doze lizinopрила.

U GISSI -3 studiji, koja je koristila 2x2 faktorski dizajn da bi se usporedila djelovanja lizinopрила i gliceriltrinitrata (nitroglicerina) primijenjenih samostalno ili u kombinaciji tijekom 6 tjedana u odnosu na kontrolnu grupu od 19394 pacijenta koji su primali terapiju u tijeku 24 sata nakon akutnog infarkta miokarda, lizinopril je doveo do statistički značajnog smanjenja rizika od mortaliteta od 11% u odnosu na kontrolnu grupu ($2p=0,03$). Smanjenje rizika sa gliceriltrinitratom nije bilo značajno ali je

kombinirana primjena lizinopрила i gliceril-trinitrata dovela do značajnog smanjenja rizika od mortaliteta od 17% u odnosu na kontrolnu grupu (2p=0,02). U podgrupi starijih pacijenata (starijih od 70 godina) i žena, unaprijed definiranih kao pacijenti s visokim rizikom od mortaliteta, značajna korist je primijećena za kombinirani parametar praćenja mortaliteta i srčane funkcije. Kombinirani parametar praćenja ishoda za sve pacijente, kao i visokorizične podgrupe, nakon 6 mjeseci, također je pokazao značajnu korist kod onih koji su dobivali lizinopril ili lizinopril i gliceriltrinitrat tijekom 6 tjedana, ukazujući na preventivno djelovanje lizinopрила. Kao što bi se očekivalo za svaku vazodilatatornu terapiju, povećana učestalost pojave hipotenzije i poremećaja renalne funkcije je bila povezana s terapijom lizinoprilom, ali nije bila povezana s proporcionalnim povećanjem mortaliteta.

U duplo slijepoj, randomiziranoj, multicentričnoj studiji koja je uspoređivala djelovanje lizinopрила s djelovanjem blokatora kalcijevih kanala kod 335 hipertenzivnih ispitanika s dijabetesom tipa II i početnom nefropatijom koja se odlikuje mikroalbuminurijom, primijenjene doze lizinopрила od 10 mg do 20 mg, jednom dnevno tijekom 12 mjeseci, smanjile su sistolni/dijastolni krvni tlak za 13/10 mmHg i urinarnu ekskreciju albumina za 40%. Kada se uspoređi s djelovanjem blokatora kalcijevih kanala, koji dovode do sličnog smanjenja krvnog tlaka, ispitanici koji su dobivali lizinopril imali su značajno veće smanjenje urinarne ekskrecije albumina, što dokazuje da lizinopril, pored djelovanja na sniženje krvnog tlaka, svojim inhibitornim djelovanjem na angiotenzin konvertirajući enzim (ACE), dodatno utječe na smanjenje mikroalbuminurije preko direktnog mehanizma djelovanja na renalna tkiva. Terapija lizinoprilom nema utjecaja na kontrolu glikemije što je pokazano izostankom značajnog djelovanja na vrijednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA_{1c}).

Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin sistem (RAS)

Kombinirana upotreba ACE-inhibitora i blokatora receptora angiotenzina II ispitivana su u dva velika, randomizirana, kontrolirana ispitivanja ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Studija ONTARGET je provedena na pacijentima s kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim oboljenjem ili s dijabetes melitusom tipa 2 udruženim s potvrđenim oštećenjem ciljnih organa u anamnezi. Studija VA NEPHRON-D je provedena kod pacijenata s dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajne korisne učinke na renalni i/ili kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je uočen povećan rizik za nastanak hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. Uzimajući u obzir njihove slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su također relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II. Prema tome, ACE-inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II ne treba primijenjivati istovremeno kod pacijenata s dijabetesnom nefropatijom.

Dizajn studije ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) imao je za cilj ispitivanje koristi od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata s dijabetes melitusom tipa 2 i kroničnim oboljenjem bubrega ili kardiovaskularnim oboljenjem ili sa oba oboljenja. Studija je rano prekinuta, jer je uočen povećan rizik od nastanka neželjenih ishoda. Smrtnost uslijed kardiovaskularnih događaja i moždani udar bili su češći u grupi koja je dobivala aliskiren u odnosu na grupu koja je dobivala placebo, a neželjeni događaji od značaja i ozbiljni neželjeni događaji (hiperkalijemija, hipotenzija i poremećaj renalne funkcije) su također češće prijavljivani u grupi koja je dobivala aliskiren u odnosu na grupu koja je dobivala placebo.

Pedijatrijska populacija

U kliničkoj studiji koja je uključivala 115 pedijatrijskih pacijenata s hipertenzijom, dobi 6-16 godina, pacijenti čija je tjelesna masa bila manja od 50 kg, primali su 0,625 mg, 2,5 mg ili 20 mg lizinopрила jednom dnevno, a pacijenti čija je tjelesna masa bila 50 kg ili veća, primali su 1,25 mg, 5 mg ili 40 mg lizinopрила jednom dnevno. Na kraju drugog tjedna, lizinopril koji je primijenjen jednom dnevno smanjio je krvni tlak na dozno-ovisan način s konzistentnom antihipertenzivnom učinkovitosti u dozama većim od 1,25 mg.

Ovo djelovanje je potvrđeno u fazi obustave, kada je dijastolni tlak porastao za oko 9 mmHg više kod pacijenata koji su u postupku randomizacije određeni da dobivaju placebo, u odnosu na pacijente koji su randomizirani da ostanu na srednjim i velikim dozama lizinopрила. Dozno-ovisno antihipertenzivno djelovanje lizinopрила je bilo konzistentno u nekoliko demografskih podgrupa: starost, Tanner stadijum, spol i rasa.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor ulaska kalcijevih iona (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona), tipa dihidropiridina. Amlodipin inhibira transmembranski influks kalcijevih iona u stanice glatkih mišića miokarda i krvnih sudova.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina proizilazi iz njegovog direktnog relaksantnog djelovanja na glatke mišiće krvnih sudova.

Točan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti razjašnjen, ali se zna da amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina:

- Amlodipin dilatira periferne arteriole i tako smanjuje ukupni periferni otpor (eng. afterload) protiv kojeg srce pumpa krv. S obzirom da srčana frekvencija ostaje stabilna, ovo rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije i potrebe za kisikom u miokardu.

- Mehanizam djelovanja amlodipina također vjerojatno uključuje i dilataciju glavnih koronarnih arterija i arteriola, kako u zdravim, tako i u dijelovima zahvaćenim ishemijom. Ova dilatacija povećava dotok kisika u miokard kod pacijenata sa spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova angina)

Kod pacijenata s hipertenzijom, primjena amlodipina jednom dnevno dovodi do klinički značajnog sniženja krvnog tlaka i u ležećem i u stojećem položaju tijekom intervala od 24 sata. Uslijed sporog početka djelovanja, akutna hipotenzija se ne javlja poslije primjene amlodipina.

Kod pacijenata s anginom pektoris, primjena amlodipina jednom dnevno produžava ukupno vrijeme na testu opterećenja, vrijeme do pojave angine ili pojave depresije ST segmenta za 1 mm, i smanjuje kako učestalost napada angine tako i potrebu za uzimanjem tableta gliceriltrinitrata.

Amlodipin nije povezan s bilo kojim neželjenim metaboličkim djelovanjima ili promjenama u vrijednostima lipida u plazmi i pogodan je za primjenu kod pacijenata s bronhijalnom astmom, dijabetes melitusom i gihtom.

Srčana insuficijencija

Hemodinamske studije i kontrolirane kliničke studije zasnovane na testu opterećenja kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase II-IV pokazale su da amlodipin nije doveo do pogoršanja kliničkog stanja pacijenata, što je mjereno testom podnošenja opterećenja, ejskijskom frakcijom lijeve komore i kliničkom simptomatologijom.

U placebo kontroliranoj studiji (PRAISE) dizajniranoj da procjeni pacijente sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III-IV koji su dobivali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, pokazano je da amlodipin nije doveo do povećanja rizika od mortaliteta ili kombiniranog rizika od mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

U dugotrajnoj, placebo-kontroliranoj studiji (PRAISE-2) s amlodipinom kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III-IV bez kliničkih simptoma ili objektivnih nalaza koji ukazuju na postojanje ishemijske bolesti, amlodipin primijenjen s fiksnim dozama ACE inhibitora, srčanih glikozida i diuretika, nije imao utjecaj na ukupan mortalitet ili kardiovaskularni mortalitet. U ovoj istoj populaciji, primjena amlodipina je bila povezana s povećanom učestalošću prijave pulmonalnog edema.

Studija antihipertenzivne terapije i smanjenja vrijednosti lipida u prevenciji srčanog udara (ALLHAT)

Randomizirana, dvostruko slijepa, studija morbiditeta i mortaliteta pod nazivom ALLHAT (engl. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) je provedena da bi usporedila novije terapijske opcije: amlodipin 2,5-10 mg/dnevno (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10- 40 mg/dnevno (ACE inhibitor) kao prva linija terapije, u odnosu na tiazidni diuretik, klortalidon 12,5-25 mg/dnevno kod blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno je 33357 hipertenzivnih pacijenata starosti 55 godina ili više, bilo je randomizirano i praćeno u prosjeku 4,9 godina. Pacijenti su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca (KBS) uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (događaj se dogodio više od 6 mjeseci prije uključanja u studiju) ili dokumentirana druga aterosklerotska kardiovaskularna oboljenja (ukupno 51,5 %), dijabetes tipa 2 (36,1%), HDL-kolesterol < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofija lijeve komore dijagnosticirana elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), trenutno konzumiranje cigareta (21,9%).

Primarni parametar praćenja ishoda obuhvaćao je zbir fatalne KBS ili nefatalnih infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom parametru praćenja ishoda između terapije zasnovane na amlodipinu i terapije zasnovane na klortalidonu: RR (relativni rizik) 0.98; 95% CI: 0.90-1.07; p=0.65. Među sekundarnim parametrima praćenja ishoda, učestalost srčane insuficijencije (komponenta složenog kombiniranog kardiovaskularnog parametra praćenja) bila je značajno veća u grupi koja je dobivala amlodipin u odnosu na grupu koja je dobivala klortalidon (10.2% na prema 7.7%; RR: 1.38;

95% CI: 1.25-1.52; $p < 0,001$). Međutim, nije bilo značajne razlike u mortalitetu uslijed svih uzroka između terapije zasnovane na amlodipinu i terapije zasnovane na klortalidonu: RR 0.96; 95% CI: 0.89-1.02; $p=0.20$.

Pedijatrijska populacija (dobi od 6 i više godina)

U studiji koja je uključivala 268 djece dobi od 6-17 godina s predominantnom sekundarnom hipertenzijom, koja je uspoređivala primjenu amlodipina u dozi od 2,5 mg i 5,0 mg s placebo, pokazano je da obje doze dovode do značajnog smanjenja sistolnog krvnog tlaka u odnosu na placebo. Razlika između dvije doze nije bila statistički značajna.

Dugotrajno djelovanje amlodipina na rast, pubertet i opći razvoj nije ispitivano. Također, nije utvrđena dugotrajna učinkovitost terapije amlodipinom u djetinjstvu, u cilju smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Lizinopril

Lizinopril je oralni aktivni ACE inhibitor koji ne sadrži sulfhidrilnu grupu.

Resorpcija

Nakon oralne primjene lizinoprila, maksimalne koncentracije u serumu se postižu poslije otprilike 7 sati, iako kod pacijenata s akutnim infarktom miokarda to vrijeme može biti malo produženo. Na osnovu količine djelatne tvari izlučene putem urina, srednja vrijednost stupnja resorpcije lizinoprila je otprilike 25%, s varijabilnošću između pacijenata od 6-60% u okviru raspona ispitivanih doza (5-80 mg). Apsolutna bioraspodivnost je smanjena za oko 16 % kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Prisustvo hrane ne utječe na resorpciju lizinoprila.

Distribucija

Lizinopril se vjerojatno veže samo za cirkulirajući angiotenzin konvertirajući enzim (ACE), a ne i za druge serumske proteine. Studije na štakorima ukazuju da lizinopril slabo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

Eliminacija

Lizinopril ne podliježe metabolizmu i izlučuje se u potpunosti u nepromijenjenom obliku putem urina. Kod višestrukog doziranja, lizinopril ima efektivno poluvrijeme kumulacije od 12,6 sati. Klirens lizinoprila kod zdravih ispitanika je oko 50 ml/min. Pad serumskih koncentracija pokazuje produženu terminalnu fazu, koja ne doprinosi kumulaciji lijeka. Ova terminalna faza vjerojatno predstavlja saturirano vezivanje za ACE i nije proporcionalna dozi.

Farmkokinetičke karakteristike kod posebnih populacija

Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre kod pacijenata s cirozom dovodi do smanjenja resorpcije lizinoprila (oko 30%, određeno na osnovu količine djelatne tvari izlučene u urinu), ali povećanja izloženosti (oko 50%) u usporedbi s zdravim ispitanicima, uslijed smanjenja klirensa.

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega smanjuje eliminaciju lizinoprila, koji se izlučuje putem bubrega, ali je ovo smanjenje klinički značajno samo kada je brzina glomerularne filtracije ispod 30 ml/min. Kod blagog i umjerenog oštećenja renalne funkcije (klirens kreatinina 30 do 80 ml/min), srednja vrednost PIK-a je povećana samo za 13%, dok je 4,5 puta veća srednja vrednost PIK-a zabilježena kod teškog oštećenja renalne funkcije (klirens kreatinina između 5 i 30 ml/min). Lizinopril se može ukloniti dijalizom. Za 4 sata hemodijalize, koncentracije lizinoprila u plazmi smanjuju se u prosjeku za 60%, s klirensom dijalize između 40 i 55 ml/min.

Srčana insuficijencija

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom imaju veću izloženost lizinoprilu u usporedbi sa zdravim ispitanicima (povećanje vrijednosti PIK u prosjeku od 125%), ali na osnovu količine lizinoprila izlučene u urinu postoji smanjena resorpcija od oko 16% u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil lizinoprila je ispitivan kod 29 pedijatrijskih hipertenzivnih pacijenata, dobi od 6

do 16 godina, s GFR iznad 30 ml/min/1,73 m². Poslije doze od 0,1 do 0,2 mg/kg, maksimalne koncentracije lizinopрила u plazmi u stanju ravnoteže se javljaju u roku od 6 sati, i stupanj resorpcije zasnovan na količini lijeka izlučenog putem urina bio je oko 28%. Ove vrijednosti su slične prethodno dobivenim vrijednostima kod odraslih. Vrijednosti PIK-a i C_{max} kod djece u ovoj studiji su konzistentne s onima koje su zabilježene kod odraslih.

Stariji pacijenti

Stariji pacijenti imaju veće koncentracije u krvi i veće vrijednosti PIK-a (povećanje od oko 60%) u usporedbi s mlađim ispitanicima.

Amlodipin

Resorpcija, distribucija i vezivanje za proteine plazme

Nakon oralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro resorbira, pri čemu se maksimalna koncentracija u plazmi postiže 6-12 sati poslije unošenja doze. Apsolutna bioraspoloživost je između 64 i 80%. Volumen distribucije iznosi približno 21 l/kg. U in vitro studijama je pokazano da je otprilike 97,5% amlodipina u cirkulaciji vezano za proteine plazme.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Biotransformacija i eliminacija

Terminalno poluvrijeme eliminacije iz plazme je oko 35-50 sati i konzistentno je s doziranjem jednom dnevno. Amlodipin se opsežno metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita, pri čemu se urinom izlučuje 10% djelatne tvari u nepromijenjenom obliku i 60% metabolita.

Farmakokinetičke karakteristike kod posebnih populacija

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su veoma ograničeni klinički podaci vezani za primjenu amlodipina kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre. Pacijenti s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina što dovodi do dužeg poluvremena eliminacije i povećanja vrijednosti PIK-a za otprilike 40-60%.

Stariji pacijenti

Vrijeme potrebno da se postigne maksimalna koncentracija amlodipina u plazmi slično je kod starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina ima tendenciju da se smanji, što dovodi do povećanja vrijednosti PIK i produžavanja poluvremena eliminacije kod starijih pacijenata.

Povećanje vrijednosti PIK-a i poluvremena eliminacije kod pacijenata s kongestivnom srčanom insuficijencijom je bilo u skladu s očekivanim za ispitivanu starosnu grupu pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Populacijska farmakokinetička studija je provedena kod 74 hipertenzivna djeteta dobi od 12 mjeseci do 17 godina (34 pacijenta dobi od 6 do 12 godina i 28 pacijenata dobi od 13 do 17 godina) koja su dobivala amlodipin u dozi između 1,25 mg i 20 mg, jednom ili dva puta dnevno. Kod djece dobi 6 - 12 godina uobičajena vrijednost oralnog klirensa (CL/F) je iznosila 22,5 l/h kod dječaka i 16,4 l/h kod djevojčica, dok su vrijednosti kod adolescenata dobi 13 - 17 godina bile 27,4 l/h kod dječaka odnosno 21,3 l/h kod djevojčica. Primijećena je velika varijabilnost u izloženosti između pojedinaca. Podaci zabilježeni kod djece mlađe od 6 godina su ograničeni.

Fiksna kombinacija

Nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije između pojedinačnih djelatnih tvari lijeka Alpinol plus. Farmakokinetički parametri (kao što je PIK, C_{max}, t_{max}, poluvrijeme eliminacije) se nisu razlikovali od onih koji su zabilježeni nakon primjene pojedinačnih komponenti odvojeno.

Hrana ne utječe na resorpciju lijeka Alpinol plus iz gastrointestinalnog trakta.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Prekliničke studije s kombinacijom lizinopril/amlodipin nisu provedene.

Lizinopril

Preklinički podaci dobiveni na osnovu konvencionalnih studija opće farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primjeni lizinopriila kod ljudi. ACE inhibitori, kao grupa lijekova, su pokazali da mogu izazvati nuspojave na kasni fetalni razvoj, što dovodi do fetalne smrti i kongenitalnih učinaka, posebno na kosti lobanje. Prijavljeni su slučajevi fetotoksičnosti, usporenog intrauterinog rasta i otvorenog ductus arteriosus-a. Smatra se da ove razvojne anomalije djelomično nastaju uslijed direktnog djelovanja ACE inhibitora na fetalni renin-angiotenzin sistem, a djelomično uslijed ishemije nastale zbog pojave hipotenzije kod majke i smanjenja protoka krvi u fetalnoj placenti i dotoka kisika/nutrijenata do fetusa.

Amlodipin

Reproduktivna toksičnost

Studije reproduktivne toksičnosti kod štakora i miševa su pokazale odložen porođaj, produženo trajanje porođaja i smanjeno preživljavanje mladunaca pri primjeni doza koje su oko 50 puta veće od maksimalnih preporučenih doza za ljude izraženih u mg/kg.

Utjecaj na fertilitet

Nije bilo utjecaja na fertilitet kod štakora tretiranih amlodipinom (mužjaci tijekom 64 dana i ženke tijekom 14 dana prije parenja) pri dozama do 10 mg/kg/dnevno (8 puta* većim od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg/dnevno na osnovu mg/m²). U drugoj studiji na štakorima u kojoj su mužjaci primali amlodipin besilat tijekom 30 dana u dozi uporedivoj s dozom koja se primijenjuje kod ljudi na osnovu mg/kg, uočene su smanjene vrijednosti folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjenje gustoće sperme i broja zrelih spermatozoida i Sertolijevih stanica.

Karcinogeneza, mutageneza

Kod štakora i miševa koji su dobivali amlodipin putem hrane tijekom dvije godine, u koncentracijama izračunatim tako da se postignu dnevne doze od 0,5 mg, 1,25 mg i 2,5 mg/kg/dnevno, nisu uočeni dokazi o kancerogenosti. Najveća doza (za miševе slična, a za štakore dva puta* veća od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg/dnevno na osnovu mg/m²) je bila blizu maksimalne podnošljive doze za miševе, ali ne i za štakore. Studije mutagenosti nisu ukazale da postoji djelovanje djelatne tvari ni na razini gena ni na razini kromosoma.

*Procjenjeno u odnosu na tjelesnu masu pacijenta od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Kalcijev hidrogenfosfat;
Manitol;
Kukuruzni škrob, djelomično preželatinizirani;
Natrijev škrobglikolat tip A;
Magnezijev stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja spremnika

Alpinol plus 10 mg/5 mg tablete:

Unutarnje pakiranje: Blister od PVC/PVDC/aluminijske folije. Svaki blister sadrži 10 tableta.

Vanjsko pakiranje: Složiva kartonska kutija koja sadrži 30 tableta (3 blistera) i Uputu za pacijenta.

Alpinol plus 20 mg/10 mg tablete:

Unutarnje pakiranje: Blister od PVC/PVDC/aluminijske folije. Svaki blister sadrži 15 tableta.

Vanjsko pakiranje: Složiva kartonska kutija koja sadrži 30 tableta (2 blistera) i Uputu za pacijenta.

Alpinol plus 20 mg/5 mg tablete:

Unutarnje pakiranje: Blister od PVC/PVDC/aluminijske folije. Svaki blister sadrži 15 tableta.

Vanjsko pakiranje: Složiva kartonska kutija koja sadrži 30 tableta (2 blistera) i Uputu za pacijenta.

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od materijala

Svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu s važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

7. Naziv i adresa proizvođača

NATURA PHARM d.o.o. Široki Brijeg

Gornji Mamići bb, Kočerin, Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka

NATURA PHARM d.o.o. Široki Brijeg

Gornji Mamići bb, Kočerin, Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

NATURA PHARM d.o.o. Široki Brijeg

Gornji Mamići bb, Kočerin, Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

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

Alpinol plus, 10 mg/5 mg, tableta: 04-07.3-1-8013/20 od 31.03.2021.

Alpinol plus, 20 mg/10 mg, tableta: 04-07.3-1-8015/20 od 31.03.2021.

Alpinol plus, 20 mg/5 mg, tableta: 04-07.3-1-8014/20 od 31.03.2021.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

06.10.2023.godine