

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### ALPINOL

5 mg  
10 mg  
tableta  
*amlodipin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Alpinol 5 mg tablete.

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (6,934 mg u obliku amlodipin-besilata).

Pomoćne tvari s poznatim djelovanjem: jedna tableta sadrži 37,290 mg laktoze monohidrata.

Alpinol 10 mg tablete.

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (13,868 mg u obliku amlodipin-besilata).

Pomoćne tvari s poznatim djelovanjem: jedna tableta sadrži 90 mg laktoze monohidrata.

Za puni sastav pomoćnih tvari pogledati dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Alpinol 5 mg tablete.

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani. Razdjelna crta se može koristiti za podjelu tableta na dva jednaka dijela.

Alpinol 10 mg tablete.

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani. Razdjelna crta se može koristiti za podjelu tablete na dva dijela, u cilju lakšeg gutanja tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

- hipertenzija;
- kronična stabilna angina pectoris i
- vazospastična (Prinzmetalova) angina.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli:*

Za liječenje hipertenzije i angine uobičajena početna doza je 5 mg amlodipina jednom dnevno koja se može povisiti do maksimalne doze od 10 mg ovisno od individualnog odgovora pacijenta.

U bolesnika s hipertenzijom Alpinol se može koristiti u kombinaciji s tiazidskim diureticima, alfa-blokatorima, beta-blokatorima ili ACE inhibitorima.

U liječenju angine pectoris Alpinol se može primijenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje angine pectoris kod pacijenata koji ne reagiraju na liječenje nitratima i/ili odgovarajućim dozama beta-blokatora.

Nije potrebno prilagođavanje doze prilikom istovremene primjene amlodipina s tiazidskim diureticima, beta-blokatorima i ACE inhibitorima.

#### Dodatni podaci o posebnim populacijama

##### *Upotreba kod starijih pacijenata:*

Amlodipin se jednako dobro podnosi primijenjen u podjednakim dozama kod starijih ili mladih pacijenata. Stoga se preporučuje uobičajeno doziranje kod starijih, međutim, potreban je oprez pri povećavanju doze (pogledati dijelove 4.4. i 5.2).

##### *Pacijenti s oštećenjem funkcije jetre:*

Kod pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nisu utvrđene preporučene doze, stoga je potreban oprez i liječenje treba početi najnižom dozom (pogledati dijelove 4.4. i 5.2). Nije proučavana farmakokinetika amlodipina kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre. Liječenje amlodipinom kod takvih pacijenata treba početi najnižom dozom, a titracija doze nakon toga treba biti postupna.

##### *Pacijenti s oštećenjem bubrega:*

Promjene u plazmatskim koncentracijama amlodipina nisu povezane sa stupnjem oštećenja bubrega, te se zbog toga preporučuje uobičajeno doziranje. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

##### *Pedijatrijska populacija*

##### *Hipertenzija kod djece od 6 godina i adolescenata do 17 godina*

Preporučena početna oralna doza amlodipina u liječenju hipertenzije kod djece od 6 godina i adolescenata do 17 godina iznosi 2,5 mg jednom dnevno. Ako nisu postignute ciljne vrijednosti tlaka unutar četiri tjedna liječenja, doza se može titrirati do 5 mg jednom dnevno. Doze veće od 5 mg dnevno nisu ispitivane u ovoj dobnoj grupi (pogledati dijelove 5.1 i 5.2).

##### *Djeca mlađa od 6 godina*

Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Za oralnu primjenu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Amlodipin je kontraindiciran kod pacijenata s:

- preosjetljivost na amlodipin, dihidropiridinske derivate ili druge sastojke lijeka navedene u dijelu 6.1,
- teška hipotenzija,
- šok (uključujući i kardiogeni šok),
- opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. stenoza aorte visokog stupnja) i
- hemodinamički nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi.

##### *Pacijenti s insuficijencijom srca:*

Potreban je oprez kod pacijenata s insuficijencijom srca. U dugotrajnom placebo kontroliranom ispitivanju, koje je uključivalo pacijente s teškim zatajenjem srca (III i IV stupanj prema NYHA klasifikaciji) prijavljena incidencija plućnog edema bila je veća u grupi koja je bila liječena amlodipinom u odnosu na grupu koja je dobivala placebo (pogledati dio 5.1).

Blokatori kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, trebaju se primijenjivati s oprezom kod pacijenata s kongestivnom srčanom slabošću, zbog povećanog rizika od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

#### *Primjena kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre*

Poluvrijeme eliminacije amlodipina je produženo, a AUC vrijednosti su veće kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre. Nisu utvrđene preporuke za doziranje. Stoga liječenje amlodipinom treba početi najnižom dozom i potreban je oprez i na početku terapije i pri povećavanju doze. Polagano titriranje doze, te pažljivo praćenje pacijenta može biti potrebno u slučajevima teškog oštećenja funkcije jetre.

#### *Primjena kod starijih pacijenata*

Potreban je oprez pri povećavanju doze kod starijih pacijenata (pogledati dijelove 4.2 i 5.2).

#### *Primjena kod pacijenata s insuficijencijom bubrega*

Amlodipin se kod takvih pacijenata može primijenjivati u uobičajenim dozama. Promjene plazmatske koncentracije amlodipina nisu u korelaciji sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

Lijek sadrži laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom *Lapp laktaze* ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### **Utjecaj drugih lijekova na amlodipin**

CYP3A4 inhibitori: Istovremena primjena amlodipina s jakim ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaza, azolni antimikotici, makrolidi kao eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu, što dovodi do povećanog rizika od hipotenzije. Klinički značaj tih farmakokinetičkih promjena može biti izraženiji kod starijih osoba. Stoga može biti potrebno kliničko praćenje takvih pacijenata i prilagođavanje doze.

CYP3A4 induktori: Nakon istovremene primjene poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može varirati. Stoga treba pratiti krvni tlak i regulirati doze kako tijekom i nakon istovremenih lijekova, naročito sa snažnim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, kantarion).

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa s obzirom na to da bioraspoloživost amlodipina može biti povećana kod nekih pacijenata što rezultira pojačanim antihipertenzivnim učinkom.

Dantrolen (infuzija): Kod životinja je uočena smrtonosna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon istovremene primjene verapamila i dantrolena koji je bio primijenjen posredstvom intravenske infuzije. Zbog rizika od hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavanje kombinacije dantrolena i blokatora kalcijevih kanala (poput amlodipina) kod pacijenata s poznatom sklonošću malignoj hipertermiji i tijekom liječenja maligne hipertermije.

#### **Utjecaj amlodipina na druge lijekove**

Učinci amlodipina na snižavanje krvnog tlaka doprinose učincima na snižavanje krvnog tlaka ostalih antihipertenzivnih lijekova.

#### Takrolimus

Postoji rizik od povećane koncentracije takrolimusa u krvi kada se primijenjuje zajedno s amlodipinom ali farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razjašnjen. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina kod pacijenata na terapiji s takrolimusom zahtijeva praćenje koncentracije takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je to potrebno.

#### Mehanički cilj inhibitora rapamycin (mTOR inhibitori)

mTOR inhibitori kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su supstrati CYP3A. Amlodipin je slab CYP3A inhibitor. Uz istovremenu upotrebu mTOR inhibitora, amlodipin može povećati izloženost mTOR inhibitora.

#### Ciklosporin

Nema studije za ispitivanje interakcije lijekova ciklosporin i amlodipin kod zdravih dobrovoljaca ili drugih populacija s izuzetkom kod pacijenata s bubrežnom transplantacijom, gdje je uočeno varijabilno povećanje najniže koncentracije ciklosporina (prosječno 0% do 40%). Treba uzeti u obzir praćenje

razine ciklosporina kod bubrežnih pacijenata s transplantacijom koji primaju amlodipin, i smanjenje doze ciklosporina po potrebi.

#### Simvastatin:

Istovremena primjena višekratnih doza amlodipina od 10 mg i simvastatina u dozi od 80 mg rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu za 77% u usporedbi s primjenom samog simvastatina. Kod pacijenata na amlodipinu doza simvastatina ograničava se na 20 mg dnevno.

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

## **4.6 Trudnoća i dojenje**

### *Trudnoća*

Sigurnost primjene amlodipina u trudnica nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama uočena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (pogledati dio 5.3).

Primjena amlodipina u trudnoći preporučuje se samo ako ne postoji sigurniji način liječenja i kada sama bolest predstavlja veliki rizik za majku i plod.

### *Dojenje*

Amlodipin se izlučuje u majčino mlijeko. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3-7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Odluku o tome hoće li se nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti liječenje amlodipinom treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja amlodipinom za majku.

### *Plodnost*

Kod nekih pacijenata liječenih blokatorima kalcijevih kanala uočene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci s obzirom na potencijalni učinak amlodipina na plodnost su nedovoljni. U jednom ispitivanju na štakorima zabilježeni su štetni učinci na plodnost kod mužjaka (pogledati dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Amlodipin može malo ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima. Kod pacijenata koji uzimaju amlodipin i imaju vrtoglavicu, glavobolju, umor ili mučninu može biti smanjena sposobnost reagiranja. Preporučuje se oprez posebno na početku liječenja.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom liječenja amlodipinom su: somnolencija, vrtoglavica, glavobolja, palpitacije, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, bol u abdomenu, mučnina, oticanje gležnjeva, edemi i umor.

### Tabelarni prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave su primijećene i prijavljene tijekom liječenja amlodipinom sa sljedećom učestalošću: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1.000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10.000$  i  $< 1/1.000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10.000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

<b>Organski sustavi</b>	<b>Nuspojave</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija leukocitopenija	vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	alergijska reakcija	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija	vrlo rijetko

Psihijatrijski poremećaji	depresija, promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), nesаница	Manje često
	konfuzija	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	pospanost, vrtoglavica, glavobolja (naročito na početku liječenja)	često
	tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezija	Manje često
	hipertonija, periferna neuropatija	vrlo rijetko
	ekstrapiramidalni poremećaj	nepoznato
Poremećaji oka	poremećaji vida (uključujući diplopiju)	često
Poremećaji uha i labirinta	tinitus	Manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	često
	aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)	Manje često
	infarkt miokarda	vrlo rijetko
Krvožilni poremećaji	crvenilo lica praćeno osjećajem užarenosti	često
	hipotenzija	Manje često
	vaskulitis	vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	često
	kašalj, rinitis	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	bolovi u trbuhu, mučnina, dispepsija, izmjenjene navike crijeva (uključujući opstipaciju i dijareju)	često
	povraćanje, suha usta	Manje često
	pankreatitis, gastritis, hiperplazija desni	vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žući	hepatitis, žutica, povišenje vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom u vezi s kolestazom)	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija, purpura, promjena boje kože, pojačano znojenje, svrbež, osip, egzantem, urtikarija	Manje često
	angioedem, eritema multiforme, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckeov edem, fotosenzitivnost	vrlo rijetko
	toksična epidermalna nekroliza	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	oticanje gležnjeva, grčevi mišića	često
	artralgija, mijalgija, bol u leđima	Manje često
Poremećaji bubrega i urinarnog sustava	poremećaji mokrenja, nokturija, povećana urinarna frekvencija	Manje često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	impotencija, ginekomastija	Manje često

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	otekline	vrlo često
	umor, astenija	često
	bol u prsima, bol, malaksalost	Manje često
Pretrage	povećanje ili smanjenje tjelesne mase	Manje često

#### 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 korist/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:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu nuspojave lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojave lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9 Predoziranje**

Iskustva s namjernim predoziranje amlodipinom su ograničena u ljudi.

##### Simptomi

Raspoloživi podaci pokazuju da predoziranje velikom količinom lijeka rezultira izrazitom perifernom vazodilatacijom i mogućom refleksnom tahikardijom. Zabilježena je pojava izrazite i vjerojatno produžene sistemske hipotenzije, čak i šoka 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.

##### Liječenje

Kod klinički značajne hipotenzije uzrokovane predoziranje amlodipinom potrebno je poduzeti suportivne mjere za održavanje funkcije kardiovaskularnog sustava, uključujući i često praćenje srčane i respiratorne funkcije, povišeni položaj nogu, te praćenje cirkulacijskog volumena i količinu izlučenog urina.

Vazokonstriktori mogu biti od pomoći u ponovnom uspostavljanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da ne postoji kontraindikacija za njihovu primjenu. Intravenska primjena kalcijevog glukonata može biti korisna u antagoniziranju učinaka blokade kalcijevih kanala.

U nekim slučajevima može koristiti ispiranje želuca. Primjena aktivnog uglja kod zdravih dobrovoljaca unutar dva sata nakon primjene 10 mg amlodipina dovela je do smanjenja apsorpcije amlodipina.

Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže na bjelancevine plazme, dijaliza vjerojatno ne bi bila od koristi.

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: blokator kalcijevih kanala, selektivni blokator kalcijevih kanala s uglavnom krvožilnim učincima.

*Oznaka Anatomske terapijske klasifikacije (ATC): C08CA01*

Amlodipin je inhibitor utoka kalcijevih iona i pripada grupi dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski prijenos kalcijevih iona u mišićima srca i glatkim mišićima krvnih sudova.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina posljedica je izravnog relaksantnog djelovanja na glatke mišiće sudova.

Točan mehanizam antianginalnog djelovanja amlodipina nije u potpunosti objašnjen, ali amlodipin smanjuje ukupnu težinu ishemije pomoću sljedeća dva djelovanja:

1. amlodipin dilatira periferne arteriole i tako reducira ukupni periferni otpor (engl. afterload) koji opterećuje rad srca. Budući da frekvencija srca ostaje stabilna, smanjeno opterećenje srca smanjuje potrošnju energije miokarda i potrebe za kisikom,
2. mehanizam djelovanja amlodipina vjerojatno još uključuje i dilataciju glavnih koronarnih arterija i arteriola, u normalnim, ali i u ishemijskim predjelima. Ova dilatacija povećava snabdijevanje miokarda kisikom kod pacijenata sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili vazospastična angina).

Kod pacijenata s hipertenzijom, doziranje jednom dnevno osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju tijekom 24 sata. Zbog postupnog početka djelovanja, primjena amlodipina ne dovodi do akutne hipotenzije.

Kod pacijenata s anginom, primjena amlodipina jednom dnevno povećava ukupno vrijeme izdržljivosti na testu opterećenja, vrijeme do nastupa anginalnog napada i vrijeme do pojave 1 mm depresije ST segmenta, i smanjuje broj napada angine pektoris i potrošnju tableta gliceril-trinitrata.

Amlodipin ne uzrokuje neželjene metaboličke učinke ili promjene plazmatskih lipida, pa je pogodan za upotrebu kod pacijenata s astmom, dijabetesom i gihptom.

#### Primjena kod pacijenata s koronarnom arterijskom bolešću (CAD)

Djelotovitost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja kod pacijenata s koronarnom arterijskom bolešću (CAD) ispitivana je u neovisnoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji CAMELOT (engl. *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*) koja je uključivala 1.997 pacijenata, od kojih je 663 bilo liječeno amlodipinom u dozi od 5 mg do 10 mg; 673 pacijenata liječena su enalaprilom u dozi od 10 mg do 20 mg, a 655 pacijenata dobivalo je placebo, uz standardno liječenje statinima, beta-blokatorima, diureticima i aspirinom tijekom dvije godine. Ključni rezultati za procjenu učinkovitosti prikazani su u Tablici 1. Rezultati ukazuju na to da je liječenje amlodipinom bilo povezano s manjim brojem hospitalizacija zbog angine i revaskularizacijskih postupaka kod pacijenata s CAD.

Ishod	Stopa kardiovaskularnih događaja No. (%)			Amlodipin prema placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Omjer rizika (95% CI)	P-vrijednost
<b>Primarni cilj</b>					
Neželjeni kardiovaskularni događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Individualne komponente</b>					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacija zbog angine pektoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatalni IM	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 kroničnog zatajivanja srca	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Reanimacija zbog srčanog zastoja	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Novonastala periferna vaskularna bolest	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skraćenice: CI - interval pouzdanosti; IM - infarkt miokarda; TIA - tranzitorna ishemijska ataka

#### Primjena kod pacijenata s insuficijencijom srca

Hemodinamička ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja u kojima je praćena podnošljivost tjelesnog opterećenja kod pacijenata s insuficijencijom srca II-IV stupnja prema NYHA klasifikaciji pokazala su da amlodipin ne dovodi do kliničkog pogoršanja u smislu smanjenja podnošenja tjelesnog opterećenja, istisne frakcije lijeve klijetke ili pogoršanja kliničke simptomatologije.

U placebom kontroliranom ispitivanju PRAISE kod pacijenata s insuficijencijom srca III i IV stupnja prema NYHA klasifikaciji koji su bili liječeni digoksinom, diureticima i ACE inhibitorima, pokazalo se da amlodipin nije doveo do povećanja rizika od smrtnosti ili kombiniranog rizika od smrtnosti i morbiditeta kod pacijenata s insuficijencijom srca.

U dugotrajnoj placebom kontroliranoj studiji (PRAISE-2) u pacijenata s insuficijencijom srca III i IV stupnja prema NYHA klasifikaciji bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji ukazuje na ishemijsku bolest srca, a koji su uzimali stabilne doze ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, amlodipin nije utjecao na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U istoj populaciji primjena amlodipina bila je povezana s većom učestalošću plućnog edema.

#### Ispitivanje terapije za prevenciju srčanog udara (ALLHAT studija, engl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*)

U randomiziranom dvostruko slijepom ispitivanju obolijevanja i smrtnosti pod nazivom Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) upoređivani su noviji lijekovi: amlodipin u dozi od 2,5 mg do 10 mg dnevno (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10 mg do 40 mg dnevno (ACE-inhibitor) kao lijekovi prvog izbora s tiazidnim diuretikom klortalidonom u dozi od 12,5 mg do 25 mg dnevno u liječenju blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno 33.357 hipertenzivnih pacijenata u dobi od 55 godina ili stariji randomizirani su i praćeni u posjeku 4,9 godina. Pacijenti su imali još najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest, uključujući: infarkt miokarda ili moždani udar (> šest mjeseci prije uključenja u studiju) ili drugu utvrđenu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5%), dijabetes tipa 2 (36,1%), HDL-kolesterol < 35mg/dl (11,6%), hipertrofiju lijeve klijetke dijagnosticiranu elektrokardiografski ili ehokardiografski (20,9%), pušenje (21,9%).

Primarni kompozitni ishod činili su fatalna koronarna bolest ili nefatalni infarkt miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između liječenja amlodipinom i klortalidonom: relativni rizik (RR) 0,98; 95% CI (granice pouzdanosti) 0,90-1,07 p = 0,65. U sekundarnim ishodima, incidencija insuficijencije srca (komponenta kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) bila je značajno veća u grupi liječenoj amlodipinom u odnosu na grupu koja je liječena klortalidonom (10,2% u odnosu na 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p < 0,001). Međutim, nije bilo značajne razlike u ukupnoj smrtnosti između amlodipinske i klortalidonske grupe: (RR 0,96; 95% CI [0,89-1,02] p = 0,20).

#### Primjena kod djece (od 6 godina i starija djeca)

U studiji koja je obuhvatila 268 djece u dobi od 6 do 17 godina s predominantno sekundarnom hipertenzijom, pokazala je da doze amlodipina od 2,5 mg i 5 mg u usporedbi s placebom značajno više smanjuju sistolički krvni tlak u odnosu na placebo. Razlika između dviju ispitivanih doza amlodipina nije bila statistički značajna.

Dugoročni učinci amlodipina na rast, pubertet i opći razvoj nisu ispitivani. Također nije utvrđena dugoročna djelotvornost liječenja amlodipinom u djetinjstvu u smislu smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi.

## **5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

#### *Apsorpcija, distribucija, vezanje za proteine plazme*

Nakon oralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira s maksimalnim koncentracijama u krvi 6 do 12 sati od primjene lijeka. Procijenjeno je da apsolutna bioraspoloživost iznosi od 64% do 80%.

Volumen distribucije amlodipina je približno 21 l/kg tjelesne težine. *In vitro* studije pokazale su da se približno 97,5% amlodipina veže na plazmatske bjelančevine.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

#### *Biotransformacija/izlučivanje*

Vrijeme poluživota izlučivanja iz plazme je 35-50 sati i u skladu je s doziranjem jednom dnevno. Amlodipin se ekstenzivno metabolizira u jetri u neaktivne metabolite. Oko 10% nemetaboliziranog amlodipina i 60% metabolita izlučuju se urinom.

### *Pacijenti s insuficijencijom jetre*

Vrlo ograničeni klinički podaci su dostupni u vezi primjene amlodipina kod pacijenata s oštećenjem jetre. Pacijenti s insuficijencijom jetre imaju smanjeni klirens amlodipina s rezultatom dužeg poluživota i povećanja AUC za približno 40% do 60%.

### *Starija populacija*

Vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije amlodipina u plazmi je slično kod starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina ima tendenciju da se smanji i dovode do povećanja AUC i poluvremena eliminacije kod starijih pacijenata. Povećanje AUC i poluvremena eliminacije kod pacijenata s kongestivnom slabosti srca bilo je očekivano za ispitivanu starosnu grupu pacijenata.

### *Primjena kod djece*

Provedeno je populacijsko farmakokinetičko ispitivanje, koje je obuhvatilo 74 djece s hipertenzijom u dobi od godinu dana do 17 godina (34 pacijenata od 6 do 12 godina i 28 pacijenata od 13 godina do 17 godina). U toj studiji korištene su doze amlodipina u rasponu od 1,25 mg do 20 mg, primijenjene jednom dnevno ili podijeljeno u dvije doze na dan. Kod djece u dobi od 6 do 12 godina i adolescenata u dobi od 13 do 17 godina, tipični oralni klirens bio je 22,5 l/sat i 27,4 l/sat kod muške djece i adolescenata i 16,4 l/sat i 21,3 l/sat kod ženske djece i adolescenata. Uočena je velika interindividualna varijabilnost u izloženosti lijeku.

Ograničeni su podaci o primjeni amlodipina kod djece mlađe od 6 godina.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na štakorima i miševima pokazala su odgađanje vremena okota, duže trajanje samog okota i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri ekspoziciji, dozama koje su bile približno 50 puta veće u odnosu na maksimalne preporučene doze za ljude izražene u mg/kg tjelesne težine.

### Utjecaj na plodnost

Nije bilo utjecaja na plodnost kod štakora koji su bili tretirani amlodipinom (mužjaci u trajanju od 64 dana i ženke u trajanju od 14 dana prije parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (doza 8 puta\* veća od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg izražena kao mg/m<sup>2</sup>). U jednom drugom ispitivanju na štakorima, u kojem su mužjaci bili tretirani amlodipinom u trajanju od 30 dana u dozama kompatibilnim s ljudskim dozama izraženim kao mg/kg, zabilježene su snižene vrijednosti folikul-stimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjenje gustoće sperme, broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

### Kancerogenost, mutagenost

Štakori i miševi kojima je amlodipin dodavan u prehrani tijekom dvije godine, u dozama izračunatim da bi osigurale dnevne doze od 0,5 mg/kg, 1,25 mg/kg i 2,5 mg/kg nisu pokazali znakove kancerogenog djelovanja amlodipina. Najveća doza (za miševe slična, a za štakore dva puta\* veća od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg/m<sup>2</sup>) bila je blizu maksimalne podnošljive doze za miševe ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala djelovanje amlodipina na genskoj ili kromosomskoj razini.

\* procjena prema tjelesnoj težini pacijenata od 50 kg.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Laktoza, monohidrat;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Magnezijev-stearat.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok trajanja

Tri (3) godina.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C.

### 6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja spremnika

#### Alpinol 5 mg tablete

Tablete su pakirane u blister pakiranje (alu folija/PVC folija) koje sadrži *10 tableta*.  
Kutija sadrži 30 tableta od 5 mg (3 blistera), uz priloženu Uputu za pacijenta.

#### Alpinol 10 mg tablete

Tablete su pakirane u blister pakiranje (alu folija/PVC folija) koje sadrži *15 tableta*.  
Kutija sadrži 30 tableta od 10 mg (2 blistera), uz priloženu Uputu za pacijenta.

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

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim 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, 5 mg, 30 tableta: 04-07.3-1-8006/20 od 13.04.2021.

Alpinol, 10 mg, 30 tableta: 04-07.3-1-8007/20 od 13.04.2021.

## 9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKE LIJEKA

06.10.2023.godine