

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

10-11-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алотендин 5 mg/5 mg таблетки
Алотендин 5 mg/10 mg таблетки
Алотендин 10 mg/5 mg таблетки
Алотендин 10 mg/10 mg таблетки

Alotendin 5 mg/5 mg tablets
Alotendin 5 mg/10 mg tablets
Alotendin 10 mg/5 mg tablets
Alotendin 10 mg/10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Алотендин 5 mg/5 mg таблетки: 5 mg бизопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*), 5 mg амлодипин (*amlodipine*) като безилат (*as besilate*) във всяка таблетка.

Алотендин 5 mg/10 mg таблетки: 5 mg бизопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*), 10 mg амлодипин (*amlodipine*) като безилат (*as besilate*) във всяка таблетка.

Алотендин 10 mg/5 mg таблетки: 10 mg бизопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*), 5 mg амлодипин (*amlodipine*) като безилат (*as besilate*) във всяка таблетка.

Алотендин 10 mg/10 mg таблетки: 10 mg бизопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*), 10 mg амлодипин (*amlodipine*) като безилат (*as besilate*) във всяка таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Алотендин 5 mg/5 mg таблетки: бели или почти бели, без мирис, продълговати, леко изпъкнали таблетки, с размер 9,5 mm, с делителна черта от едната страна и маркирани с надпис „MS“ от другата страна.

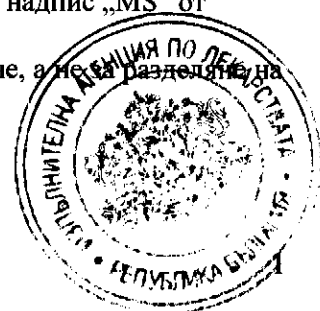
Делителната черта е само за улесняване на счупването за по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

Алотендин 5 mg/10 mg таблетки: бели или почти бели, без мирис, кръгли, плоски таблетки със скосени краища, с размер 10 mm, с делителна черта от едната страна и маркирани с надпис „MS“ от другата страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването за по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

Алотендин 10 mg/5 mg таблетки: бели или почти бели, без мирис, с овална форма, леко изпъкнали таблетки, с размер 13 mm, с делителна черта от едната страна и маркирани с надпис „MS“ от другата страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването за по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.



Алотендин 10 mg/10 mg таблетки: бели или почти бели, без мирис, кръгли, леко изпъкнали таблетки, с размер 10 mm, с делителна черта от едната страна и маркирани с надпис „MS“ от другата страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването за по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Алотендин е предназначен за лечение на хипертония като заместителна терапия при пациенти с постигнат добър контрол с отделни продукти, прилагани едновременно при същото ниво на дозиране както и в комбинацията, но като отделни таблетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Алотендин е показан при пациенти, чието кръвно налягане е адекватно контролирано с отделно прилагани еднокомпонентни лекарства в същите дози както предлаганата комбинация с фиксирана доза.

Дозировка

Препоръчваната дневна доза е една таблетка от дадената концентрация.

Лечението не трябва да се преустановява внезапно, тъй като това може да доведе до временно влошаване на клиничното състояние. Лечението не трябва да се преустановява внезапно особено при пациенти, страдащи от исхемична болест на сърцето. Препоръчва се постепенно намаляване на дозата.

Чернодробно увреждане

В случай на чернодробно увреждане елиминирането на амлодипин може да бъде удължено. Точни препоръки за дозиране по отношение на амлодипин не са установени, но лекарството трябва да се прилага с особено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

В случай на тежко чернодробно увреждане на дневната доза на бизопролол не трябва да надвишава 10 mg.

Бъбречно увреждане

Не се изисква прецизиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Амлодипин не подлежи на диализа.

В случай на тежко бъбречно увреждане (клирънс на креатинина <20 ml/min) дневната доза бизопролол не трябва да надвишава 10 mg.

Старческа възраст

Препоръчителните дози могат да се прилагат при хора в старческа възраст, но се препоръчва повишено внимание при увеличаване на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Не са установени безопасността и ефикасността на Алотендин при деца и юноши на възраст под 18 години. Липсват такива данни.

Начин на приложение

За перорална употреба.

Алотендин трябва да се приема сутрин независимо от храна, без да се дъвче.

4.3 Противопоказания



Във връзка с амлодипин:

- Тежка хипотония
- Шок (включително кардиогенен шок)
- Обструкция на изхода на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда

Във връзка с бизопролол:

- Остра сърдечна недостатъчност или по време на епизоди на сърдечна недостатъчност, изискваща интравенозна инотропна терапия
- Кардиогенен шок
- Втора или трета степен AV блок (без пейсмейкър)
- Синдром на болния синусов възел
- Синоатриален блок
- Симптоматична брадикардия
- Симптоматична хипотония
- Тежка форма на бронхиална астма
- Тежки форми на периферна артериална оклузивна болест и тежка форма на синдрома на Рейно
- Нелекуван феохромоцитом (вж. точка 4.4)
- Метаболитна ацидоза

Във връзка с Алотендин:

- Свръхчувствителност към активните вещества, дихидропиридинови производни, и/или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Във връзка с амлодипин:

Безопасността и ефективността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Сърдечна недостатъчност

Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV) докладваната честота на белодробен оток е по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в плацебо групата.

Калциевите антагонисти, включително амлодипин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да увеличат риска от сърдечно-съдови инциденти и смъртността в бъдеще.

Чернодробно увреждане

Полуживотът на амлодипин е удължен и AUC стойностите са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са определени препоръки за дозиране. Амлодипин следва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

Пациенти в старческа възраст

В тази възраст увеличаването на дозата трябва да става с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Амлодипин може да се използва при такива пациенти в нормална доза. Промени в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не подлежи на диализа.

Във връзка с бизопролол:



Особено в случай на пациенти, страдащи от исхемична болест на сърцето, преустановяването на лечението с бизопролол не трябва да става внезапно, освен ако изрично не е показано, тъй като това може да доведе до временно влошаване на сърдечното заболяване (вж. точка 4.2). Бизопролол трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с хипертония или стенокардия, свързани със сърдечна недостатъчност.

Бизопролол трябва да се използва с повишено внимание при:

- Захарен диабет с големи колебания в стойностите на кръвната захар, тъй като така симптомите на хипогликемия (напр. тахикардия, сърцебиене или изпотяване) могат да бъдат маскирани.
- Строга диета/гладуване.
- Едновременно десенсибилизиращо лечение. Както и при другите бета-блокери, бизопролол може да повиши чувствителността към алергени и тежестта на анафилактични реакции. Лечението с адреналин може не винаги да даде очаквания терапевтичен ефект.
- Първа степен AV блок.
- Ангина на Принцметал. Наблюдавани са случаи на коронарен вазоспазъм. Въпреки високата си бета-1 селективност, пристъпите на стенокардия не могат да бъдат напълно изключени, когато бизопролол се приема от пациенти с ангина на Принцметал.
- Периферна артериална оклузивна болест (засилване на оплакванията може да се случи, особено в началото на лечението).
- Бета-блокери (напр. бизопролол) трябва да се прилагат при пациенти с псориазис или с анамнеза за псориазис само след внимателна преценка на съотношението полза-риск.
- По време на лечението с бизопролол симптомите на хипертиреоза може да бъдат маскирани.
- При пациенти с феохромоцитом бизопролол не трябва да се прилага освен след алфа-рецепторна блокада.
- При пациенти, подложени на обща анестезия бета-блокадата намалява честотата на аритмия и миокардна исхемия по време на въвеждане в анестезия и интубиране и в следоперативния период. Напоследък се препоръчва поддръжката на бета-блокадата да се продължава периоперативно. Анестезиологът трябва да бъде наясно с бета-блокадата поради възможността за взаимодействия с други лекарствени продукти, което би довело до брадиаритмии, отслабване на рефлекторната тахикардия и намаляване на рефлексния отговор да се компенсира загубата на кръв. Ако се прецени, че е необходимо да се спрат бета-блокерите преди операцията, това трябва да става постепенно и да приключи около 48 часа преди анестезията.
- Въпреки че кардиоселективните (бета-1-селективни) бета-блокери могат да имат по-малък ефект върху белодробната функция от неселективните бета-блокери, както при всички бета-блокери, те трябва да се избягват при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест, освен ако няма основателни клинични причини за тяхното приложение. При наличие на такива причини, е необходимо повишено внимание при употреба на бизопролол. При бронхиална астма или други хронични обструктивни белодробни заболявания, които могат да предизвикат симптоматика, трябва да се приложи съпътстващо бронходилатиращо лечение. Понякога увеличаване на съпротивлението на дихателните пътища може да възникне при пациенти с астма, затова може да се наложи дозата на бета-2-стимуланти да бъде увеличена.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всяка таблетка, т.е. по същество не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Във връзка с амлодипин:

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин



- **CYP3A4 инхибитори:** При едновременна употреба на амлодипин със силни или умерено силни инхибитори на CYP3A4 (напр. протеазни инхибитори, азолни антимиотици, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да се стигне до значимо увеличение на експозицията на амлодипин, което да доведе до увеличен риск от хипотония. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да бъде по-изразена при пациенти в старческа възраст. Затова може да е необходимо клинично наблюдение и преоценка на дозата. Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.
- **CYP3A4 индуктори:** При едновременно приложение на лекарства, за които е известно, че са индуктори на CYP3A4, плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това е необходимо да се проследява артериалното налягане и да се обмисли коригиране на дозата както по време на съпътстващо лечение, така и след него, особено при лечение със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Приложението на амлодипин със сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като бионаличността може да се повиши при някои пациенти, което да доведе до повишаването на антихипертензивните ефекти.

Дантролен (инфузия)

При животни са наблюдавани камерно мъждне с летален изход и сърдечносъдов колапс във връзка с хиперкалемия след приложение на верапамил и дантролен интравенозно. Поради риск от хиперкалемия се препоръчва едновременното приложение на калциеви антагонисти, такива като амлодипин да се избягва при пациенти, склонни към малигнена хипертермия и при лечението на малигнената хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите на амлодипин за понижаване на кръвното налягане допълва ефектите за намаляване на кръвното налягане на други лекарства с антихипертензивни свойства.

Такролимус

Съществува риск от увеличаване на нивото на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин. За да се избегне токсичност от такролимус, приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, изисква мониториране на кръвното ниво на последния и преоценка на дозата му, когато е необходимо.

mTOR (ензим, таргетен за рапамицин при бозайници) инхибитори

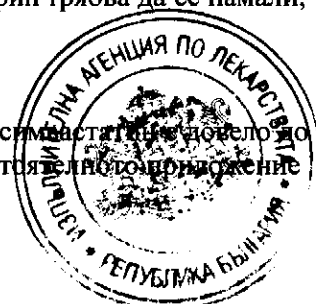
Инхибиторите на mTOR, като сиролимус, темсиролимус и еверолимус, са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременната употреба на mTOR инхибитори амлодипин може да повиши експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за взаимодействие с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или при други популации, освен при бъбречно-трансплантрани пациенти, където се наблюдават променливи повишения (средно с от 0 до 40%) на най-ниските концентрации на циклоспорин. Трябва да се обмисли мониториране на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с амлодипин, а дозата на циклоспорин трябва да се намали, ако е необходимо.

Симвастатин

Едновременното многократно приложение на 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин доведе до 77% увеличаване на експозицията на симвастатин в сравнение със самостоятелното приложение.



на симвастатин. При пациенти на амлодипин дозата на симвастатин трябва да бъде ограничена до 20 mg дневно.

При клинични проучвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

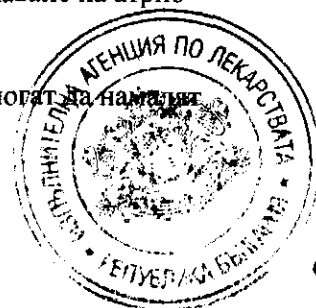
Във връзка с бизопролол:

Комбинации, които не се препоръчват:

- *Калциеви антагонисти от верапамилев тип* и в по-малка степен от дилтиаземов тип: Негативно влияние върху контрактилитета, атрио-вентрикуларната проводимост и кръвното налягане. Венозното приложение на верапамил при пациенти на лечение с бета-блокери може да доведе до тежка хипотония и атриовентрикуларен блок.
- *Централно действащи антихипертензивни лекарства като клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин:* Едновременната употреба на централно действащи антихипертензивни лекарства може да влоши сърдечната недостатъчност чрез понижаване на централния симпатиков тонус (намаляване на сърдечната честота и сърдечния дебит, вазодилатация). Внезапното спиране на лечението, особено ако е преди спиране на лечение с бета-блокери, може да увеличи риска от „рибаунд хипертония“.

Комбинации, които трябва да се използват с особено внимание:

- *Калциевите антагонисти от дихидропиридинов тип*, като например фелодипин, нифедипин: Не може да се изключи, че едновременната употреба може да повиши риска от хипотония и да увеличи риска от по-нататъшно влошаване на камерната помпена функция при пациенти със сърдечна недостатъчност.
- *Клас I антиаритмични лекарства* (напр. дизопирамид, хинидин, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): Ефектът върху атрио-вентрикуларна проводимост и отрицателен инотропен ефект може да се засили.
- *Клас III антиаритмични лекарства* (напр. амиодарон): Ефектът върху атрио-вентрикуларна проводимост може да се засили.
- *Парасимпатомиметични лекарства:* Едновременното приложение може да увеличи атрио-вентрикуларната проводимост и по този начин риска от брадикардия.
- *Лекарствени продукти, съдържащи бета-блокери, за локално приложение* (например капки за очи за лечение на глаукома) могат да подсилят системните ефекти на бизопролол.
- *Инсулин и перорални антидиабетни лекарства:* Засилване на ефекта за понижаване на кръвната захар. Блокадата на бета-адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия.
- *Анестетици:* Намаляване на рефлекторната тахикардия и повишаване на риска от хипотония (за повече информация относно общата анестезия вж. точка 4.4).
- *Дигиталисови гликозиди:* намаляване на сърдечната честота, удължаване на атрио-вентрикуларна проводимост.
- *Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС):* НСПВС могат да намалят хипотензивния ефект на бизопролол.



- *Бета-симпатикомиметици* (напр. изопреналин, добутамин): Комбинацията с бизопролол може да намали ефекта на двете лекарства.
- *Симпатикомиметици, които активират бета- и алфа-адренорецепторите* (напр. норадреналин, адреналин): Комбинацията с бизопролол може да демаскира алфа-адренорецепторно медираните ефекти на вазоконстрикция на тези средства, което води до повишаване на кръвното налягане и обострено клаудикацио интермитенс. Тези взаимодействия се смятат за по-вероятни при неселективните бета-блокери.
- *Едновременното приложение с антихипертензивни лекарства, както и с други лекарства с потенциал за понижаване на кръвното налягане* (напр. трициклични антидепресанти, барбитурати, феногтазини) може да повиши риска от хипотония.

Комбинации, които трябва да се имат предвид:

- *Мефлокин*: повишен риск от брадикардия.
- *Моноаминооксидазни инхибитори* (с изключение на МАО-В инхибитори): засилен хипотензивен ефект на бета-блокери, но също и риск от хипертонична криза.
- *Рифампицин*: леко намаление на полуживота на бизопролол, възможно благодарение на индукция на чернодробните ензими, които метаболизират лекарствата. Обикновено не се налага корекция на дозата.
- *Ерготаминови производни*: обостряне на периферните циркулаторни нарушения.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Бизопролол оказва фармакологични ефекти, които могат да предизвикат вредно въздействие върху бременността и/или фетуса/новороденото. По принцип, бета-адренорецепторните блокери намаляват плацентарната перфузия, което е свързано със забавяне на растежа, вътрематочна смърт, спонтанен аборт и преждевременно раждане. Нежеланите реакции (напр. хипогликемия и брадикардия) могат да се появят при плода и новороденото. Ако лечението с бета-адренорецепторните блокери е необходимо, за предпочитане са бета-1-селективните адреноцепторни блокери.

Безопасността на амлодипин по време на бременност не е установена.

При проучвания на животни е установена репродуктивна токсичност при високите дози (виж т. 5.3).

Алотендин не се препоръчва по време на бременност, освен ако е абсолютно необходимо. Ако лечението с Алотендин се счита за необходимо, утеро-плацентарният кръвоток и растежът на плода трябва да бъдат внимателно наблюдавани. В случай на вредно въздействие върху бременността или плода, следва да се обмисли алтернативно лечение. Новороденото трябва да се проследява внимателно. Симптомите на хипогликемия и брадикардия обикновено може да се очакват в рамките на първите 3 дни.

Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата. Частта, която кърмачето получава от дозата, дадена на майката, е изчислена с междукварителен диапазон от 3-7%, с горна граница от 10%. Ефектът на амлодипин при бебета е неизвестен.

Не е известно дали бизопролол се отделя в кърмата при хора.



Следователно, приложението на Алотендин не се препоръчва през периода на кърмене.

Фертилитет

Няма известни данни за фертилитета по отношение на комбинирания продукт. Обратими биохимични промени в сперматозоидите са съобщавани при някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали. Въпреки това, клиничните данни относно потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета не са достатъчни. При едно проучване при плъхове бяха намерени нежелани ефекти върху мъжките животни (вж. т. 5.3).

Бизопролол не е повлиял фертилитета или общата репродуктивна функция в проучвания при животни, докато амлодипин е показал в публикувани изследвания неблагоприятни ефекти върху параметрите на фертилитета при мъжки индивиди (вж. т. 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Амлодипин може да има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациенти, приемащи амлодипин, страдат от световъртеж, главоболие, умора или гадене способността за реагиране може да бъде нарушена. При проучване на пациенти с коронарна болест на сърцето, бизопролол не нарушава способността за шофиране. Въпреки това, в зависимост от индивидуалния отговор на пациентите към лечението, ефект върху способността за шофиране или работа с машини не може да бъде изключен.

Това може да стане най-вече в началото на лечението, по време на промяна на лечението и по време на едновременна консумация на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при употребата на активните съставки поотделно, са представени в съответствие със следните групи според честотата:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни)

Във връзка с амлодипин

Най-често докладваните нежелани реакции по време на лечение са сомнолетност, замаяност, главоболие, сърцебиене, зачервяване, коремна болка, гадене, подуване на глезените, оток и уморяемост.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки левкопения, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Много редки алергични реакции

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: хипергликемия

Психични нарушения

Нечести: безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия

Редки: обърканост

Нарушения на нервната система



Чести: главоболие, виене на свят, сънливост (особено при започване на лечение)
Нечести: синкоп, хипоестезия, парестезия, дисгеузия, тремор
Много редки: хипертония, периферна невропатия
С неизвестна честота: екстрапирамидни нарушения

Нарушения на очите

Чести: зрителни нарушения (включително диплопия)

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: шум в ушите

Сърдечни нарушения

Чести: палпитации
Нечести: аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
Много редки: инфаркт на миокарда

Съдови нарушения

Чести: зачервяване
Нечести: хипотония
Много редки: васкулит

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: диспнея
Нечести: кашлица, ринит

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, болки в корема, диспепсия, променени чревни навици (включително диария и запек)
Нечести: повръщане, сухота в устата
Много редки: гастрит, гингивална хиперплазия, панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Много редки: хепатит, жълтеница, увеличени чернодробни ензими (в повечето случаи с холестаза)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзантем, уртикария
Много редки: ангионевротичен оток, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън, оток на Квинке, фоточувствителност
С неизвестна честота: Токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: подуване на глезена, мускулни крампи
Нечести: артралгия, миалгия, болка в гърба

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: микционни нарушения, никтурия, по-често уриниране

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: импотентност, гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение



Много чести: оток
Чести: умора, астения
Нечести: болка в гърдите, болка, неразположение

Изследвания:

Нечести: наддаване на тегло, понижаване на теглото

Във връзка с бизопролол

Нарушения на метаболизма и храненето

Редки: повишени нива на триглицериди

Психични нарушения

Нечести: депресия, нарушение на съня

Редки: кошмарни сънища, халюцинации

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност*, главоболие*

Редки: синкоп

Нарушения на очите

Редки: намаляване на слъзната секреция (трябва да се вземе предвид, ако пациентът носи контактни лещи)

Много редки: конюнктивит

Нарушения на ухото и лабиринта

Редки: слухови увреждания

Сърдечни нарушения

Нечести: нарушения на AV-проводимостта, влошаване на предшестваща сърдечна недостатъчност, брадикардия

Съдови нарушения

Чести: усещане за студ и изтръпване на крайниците

Нечести: хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: бронхоспазм при пациенти с бронхиална астма или анамнеза за обструктивно белодробно заболяване

Редки: алергичен ринит

Стомашно-чревни нарушения

Чести: стомашно-чревни оплаквания, като гадене, повръщане, диария, запек

Хепатобилиарни нарушения

Редки: хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: реакции на свръхчувствителност като сърбеж, зачервяване, обрив

Много редки: алоpecia. Бета-блокери могат да провокират или влошат псориазис или могат да причинят кожни нарушения, подобни на псориазис

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: мускулна слабост и крампи



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: умора*

Нечести: изтощение

Изследвания

Редки: повишени чернодробни ензими (ALAT, ASAT)

* Тези симптоми по-специално настъпват в началото на терапията. Те обикновено са леки и често изчезват в рамките на 1-2 седмици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Във връзка с амлодипин:

При хора опитът с умишлено предозиране е ограничен.

Симптоми

Наличните данни показват, че при значително предозиране може да възникне мощна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. Съобщава се за изразена и вероятно продължителна системна хипотония, достигаща до и включително шок с фатален изход.

Рядко се съобщава за некардиогенен белодробен оток като следствие от предозиране с амлодипин, което може да се прояви със забавено начало (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение

Клинично значимата хипотония поради предозиране с амлодипин налага активна поддръжка на сърдечно-съдовата система, включително често проследяване на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и внимание към циркулиращия обем на течностите и диурезата.

Приложението на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, при условие че няма противопоказания за приложението му. Венозно приложен калциев глюконат може да помогне за преодоляване на ефектите от блокадата на калциевите канали.

Стомашната промивка може да бъде от полза в някои случаи. При здрави доброволци приложението на въглен до 2 часа след приложението на амлодипин 10 mg е показало, че намалява скоростта на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с белтъците, малко вероятно е диализата да бъде от полза.

Във връзка с бизопролол:



Симптоми

Най-честите признаци, очаквани при предозиране с бета-блокери, са брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия.

Съществуват широки вариации между отделните индивиди по отношение на чувствителността и реакциите към една единствена висока доза бизопролол, като пациенти със сърдечни заболявания са очевидно по-чувствителни към ефектите на бизопролол.

Лечение

По принцип, в случай на предозиране, лечението с бизопролол трябва да се спре и следва да се осигури поддържащо и симптоматично лечение. Ограничените данни сочат, че бизопролол трудно се диализира.

Въз основа на очакваните фармакологични действия и препоръки към други бета-блокери, следва да се имат предвид следните основни мерки, когато е клинично показано.

Брадикардия: Приложете венозно атропин. Ако отговорът не е достатъчен, изопреналин или друго средство с положителни хронотропни свойства може да се прилага внимателно. При определени обстоятелства, може да се наложи венозно поставяне пейсмейкър.

Хипотония: Трябва да се прилагат венозно течности и вазопресори. Глюкагон венозно може да бъде полезен.

AV блок (втора или трета степен): Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани и лекувани с инфузия изопреналин или трансвенозно поставяне на сърдечен пейсмейкър.

Остро влошаване на сърдечната недостатъчност: Трябва да се прилагат венозно диуретици, средства с положително инотропно действие и съдоразширяващи агенти.

Бронхоспазъм: Трябва да се приложи лечение с бронходилататори като изопреналин, бета-2-симпатикомиметици и/или аминофилин.

Хипогликемия: Трябва да се приложи глюкоза венозно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета-блокери, селективни и други антихипертензивни средства
АТС код: C07FB07

Механизъм на действие на амлодипин:

Амлодипин инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечната и съдовата гладка мускулатура (бавен блокер на каналите или антагонист на калциеви йони).

Механизмът на антихипертензивното му действие се дължи на прекия релаксиращ ефект върху гладката мускулатура на съдовете, който причинява намаляване на периферното съдово съпротивление.

Точният механизъм, по който се облекчава стенокардията не е напълно определен, но може да има следните две действия:

1) разширява периферните артериоли и по този начин намалява общото периферно съдово съпротивление (след натоварване).

Тъй като той не предизвиква рефлкторна тахикардия, миокардната консумация на кислород и кислородните нужди ще бъдат намалени.



2) Посредством дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормални, така и в исхемични области, се подобрява с кислородното снабдяване. Чрез горния механизъм се увеличава доставянето на кислород в миокарда дори в случай на спазъм на коронарна артерия (ангина на Принцметал или вариантна ангина).

Фармакодинамични ефекти на амлодипин

При пациенти с хипертония еднократното дневно прилагане осигурява клинично значимо намаляване на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение през целия 24-часов интервал. Поради бавното начало на действие, острата хипотония не би била следствие от неговото приложение.

При пациенти със стенокардия с еднократното дневно приложение се увеличава общото време за физическо натоварване, времето до началото на стенокардия и времето до значително понижаване на ST сегмента, както и се намалява честотата на стенокардните пристъпи и приемът на таблетки глицерилтринитрат.

Амлодипин не е свързан с евентуални неблагоприятни метаболитни ефекти: не е имал ефект върху нивото на плазмените липиди, кръвната захар и пикочната киселина в серума и е бил подходящ за употреба при пациенти с астма.

Механизъм на действие на бизопролол

Бизопролол е мощен, високо селективен бета-1-адренорецепторен блокер без вътрешна симпатикомиметична активност (ISA) и без съответна мембраностабилизираща активност. Това само показва нисък афинитет към бета-2-рецепторите в гладките мускули на бронхите и кръвоносните съдове, както и към бета-рецепторите, свързани с метаболитната регулация. Поради това бизопролол като цяло не се очаква да повлияе съпротивлението на дихателните пътища и бета-2-медираните метаболитни ефекти. Неговата бета-1-селективност се простира извън терапевтичния дозов интервал. Бизопролол няма изразен отрицателен инотропен ефект. Бизопролол има максимален ефект 3-4 часа след перорално приложение.

Плазменият елиминационен полуживот (10-12 часа) осигурява 24 часа ефикасност при употреба веднъж дневно.

Той обикновено проявява максималния антихипертензивен ефект след 2 седмици.

При приложение в острата фаза при пациенти с коронарна болест на сърцето без хронична сърдечна недостатъчност бизопролол понижава сърдечната честота и ударния обем и по този начин сърдечния дебит и кислородната консумация. При продължителна употреба първоначално повишеното периферно съпротивление намалява.

Антихипертензивният ефект на бета-блокерите, наред с другите причини, се дължи на намаляване на рениновата дейност.

Фармакодинамичен ефект на комбинирания продукт

Тази комбинация позволява увеличаване на антихипертензивната и анти-ангинозната ефикасност чрез комплементарния механизъм за действие на двете активни съставки: вазоселективен ефект на блокера на калциевите канали амлодипин (намалява периферната резистентност) и кардиоселективен ефект на бета-блокera бизопролол (намалява сърдечния дебит).

5.2 Фармакокинетични свойства

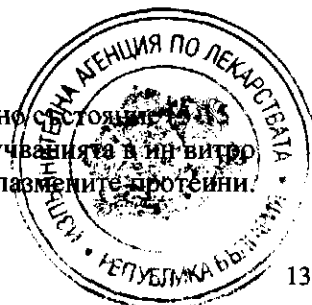
Амлодипин:

Абсорбция

След перорално приложение амлодипин се абсорбира добре, като пиковите нива в кръвта са между 6-12 часа след приема. Неговата бионаличност не се повлиява от приема на храна. Абсолютната бионаличност се оценява между 64 и 80%.

Разпределение

Обемът на разпределение е 21 l/kg. Плазмената концентрация в стационарно състояние (150 ng/ml) се достига след 7-8 дни последователно ежедневно прилагане. Проучванията in vitro условия са показали, че 97,5% от циркулиращия амлодипин се свързва с плазмените протеини.



Биотрансформация и елиминиране

Амлодипин се метаболизира значително (около 90%) в черния дроб до неактивни пиридинови производни. 10% от основното съединение и 60% от неактивните метаболити се екскретират в урината, 20-25% с фекалиите.

Намаляването на плазмената концентрация показва двуфазна характеристика. Терминалният плазмен елиминационен полуживот е около 35-50 часа и е в съответствие с прием веднъж дневно. Общият клирънс е 7 ml/min/kg (при пациент с тегло 60 kg: 25 литра/час). При пациенти в старческа възраст тази стойност е 19 литра/час.

Старческа възраст

Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е подобна при възрастни и млади индивиди. Клирънсът на амлодипин има тенденция да намалява, което води до повишаване на AUC и елиминационния полуживот при пациенти в старческа възраст. Повишаването на AUC и елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са отговаряли на очакванията за изследваната възрастова група пациенти (вж. т. 4.4).

Бъбречно увреждане

Амлодипин се метаболизира до неактивни метаболити. 10% от основното вещество се отделя в непроменен вид с урината. Промените в плазмената концентрация на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане. Тези пациенти могат да бъдат лекувани с нормалната доза на амлодипин. Амлодипин не подлежи на диализа.

Чернодробно увреждане

Има много ограничени клинични данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. При пациентите с чернодробна недостатъчност има намален клирънс на амлодипин, което води до по-дълъг полуживот и увеличение на AUC от приблизително 40-60%.

Бизопролол:

Абсорбция

След перорален прием бизопролол се абсорбира почти напълно (>90%) в стомашно-чревния тракт. Поради много малкия ефект на първо преминаване (около 10%), неговата абсолютна бионаличност е приблизително 90% след перорално приложение.

Разпределение

Неговият обем на разпределение е 3,5 l/kg телесно тегло. Свързването с плазмените протеини на бизопролол е около 30%.

Биотрансформация и елиминиране

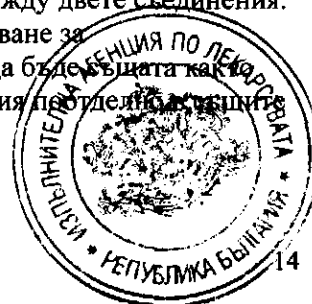
Бизопролол се отделя от организма по два пътя. 50% се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити, които след това се екскретират през бъбреците. Останалите 50% се отделят чрез бъбреците в неметаболизирана форма. Тъй като елиминирането се извършва в бъбреците и черния дроб в една и съща степен, коригиране на дозата не се изисква при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция или бъбречна недостатъчност. Общият клирънс е около 15 литра/час.

Времето на полуживот в плазмата е 10-12 часа.

Кинетиката на бизопролол е линейна и не зависи от възрастта.

Комбиниран продукт

Не е провеждано проучване върху фармакокинетичните взаимодействия между двете съединения. Дори ако такова взаимодействие съществува - според резултатите от проучване за биеквивалентност, степента на това хипотетично взаимодействие трябва да бъде същата както при прием на таблетки Алотендин, а не както при прием на двете съединения поотделно, независимо на дозиране както в комбинацията.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Във връзка с амлодипин:

Репродуктивна токсикология

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват забавено раждане, удължено раждане, намалена преживяемост на малките при дози, приблизително 50-пъти по-високи от максималната препоръчвана доза при хора на база на mg/kg.

Карциногенеза

Плъхове и мишки, лекувани с амлодипин малеат в храната в продължение на две години, в концентрации, изчислени така, че да се получават дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 амлодипин mg/kg/ден, не са показали данни за канцерогенен ефект на лекарството.

Най-високата доза (за мишки – подобна на, и за плъхове – 2 пъти по-висока от максималната препоръчвана доза при хора от 10 mg на база на mg/m²) беше близо до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Мутагенност

Проучванията върху мутагенността, проведени с амлодипин малеат, не показват ефекти, свързани с лекарството нито на генно, нито на хромозомно ниво.

Фертилитет

Стандартни изследвания на фертилитета не са показали ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин малеат (мъжки – в продължение на 64 дни и женски - в продължение на 14 дни преди чифтосването) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти повече от максималната препоръчвана доза при хора от 10 mg/ден на база mg/m²*). Въпреки това в публикувано изследване, в което мъжки плъхове са третирани с амлодипинов безилат в продължение на 30 дни, в доза, сравнима с дозата при хора (на база mg/kg), е наблюдавано понижение на плазмените нива на фоликулостимулиращия хормон (FSH) и тестостерона, както и намаление на плътността на семенната течност и броя на зрели сперматозоиди и Сертолиевы клетки.

*Базира се на тегло на пациента 50 kg

Във връзка с бизопролол:

Неклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на конвенционалните фармакологични изпитвания на безопасността, токсичността при многократно приложение, генотоксичността, карциногенния потенциал и репродуктивната токсичност.

По време на тестове за репродуктивна токсикология бизопролол не е повлиял фертилитета или като цяло възпроизводителната способност.

Подобно на други бета-блокери, бизопролол е причинявал токсичност при майката (намален прием на храна и намаляване на наддаването на телесно тегло) и ембриона/фетуса (повишена честота на резорбция, намалено родилното тегло, забавено физическо развитие на поколението), но не е имал тератогенни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Безводен колоиден силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Натриев нищестен гликолат (тип А)
Микрокристална целулоза

6.2 Несъвместимости



Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

28, 30, 56 или 90 таблетки в блистер от ОРА/АI/PVC//АI и картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38.

Унгария

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Алотендин 5 mg/5 mg таблетки: Рег.№: 20140319

Алотендин 5 mg/10 mg таблетки: Рег.№: 20140320

Алотендин 10 mg/5 mg таблетки: Рег.№: 20140321

Алотендин 10 mg/10 mg таблетки: Рег.№: 20140322

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 27.10.2014 г.

Дата на последно подновяване: 30.10.2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни, 2022 г.

