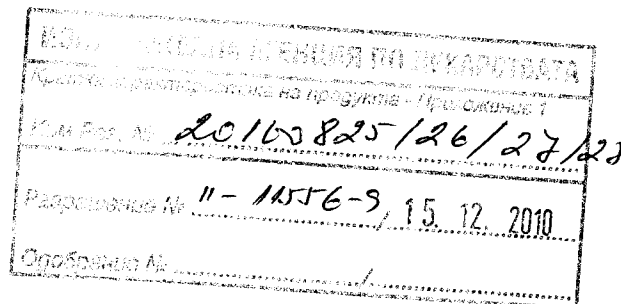


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

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



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Алотендин 5 mg/5 mg таблетки: 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат 6,95 mg), 5 mg бисопролол фумарат във всяка таблетка.

Алотендин 10 mg/5 mg таблетки: 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат 13,9 mg), 5 mg бисопролол фумарат във всяка таблетка.

Алотендин 5 mg/10 mg таблетки: 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат 6,95 mg), 10 mg бисопролол фумарат в една таблетка.

Алотендин 10 mg/10 mg таблетки: 10 mg амлодипин (като 13,9 mg амлодипин безилат), 10 mg бисопролол фумарат в една 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 делителна ивица от едната страна и маркирани със стилизирано Е и 571 от другата страна.

Делителната ивица 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, кръгли, плоски таблетки със скосени краища, с делителна ивица от едната страна и маркирани със стилизирано Е и 573 от другата страна.

Делителната ивица 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, с овална форма, леко изпъкнали таблетки с делителна ивица от едната страна и маркирани със стилизирано Е и 572 от другата страна.

Делителната ивица 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 делителна ивица от едната страна и маркирани със стилизирано E и 574 от другата страна.

Делителната ивица 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 индивидуални 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 монокомпонентни лекарства в същите дози както предлаганата комбинация с фиксирана доза.

Препоръчваната дневна доза е една таблетка от дадената концентрация.

Алотендин трябва да се приема сутрин с или без храна, без таблетката да се дъвче.

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

Специални групи:

Пациенти с чернодробно увреждане:

В случай на чернодробно увреждане елиминиранието 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 бисопролол не трябва да надвишава 10 mg.

Пациенти с бъбречно увреждане:

Не се изисква прецизиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Амлодипин не подлежи на диализа. Амлодипин трябва да се прилага с особено внимание при пациенти на диализа (вж. точка 4.4).

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

Пациенти в старческа възраст:

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

Деца и подрастващи:

Алотендин не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 18 години поради липсата на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

Във връзка с амлодипин:

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

Във връзка с бисопролол :

- Остра сърдечна недостатъчност или по време на епизоди на сърдечна недостатъчност, изискваща венозна инотропна терапия
- Кардиогенен шок
- Втора или трета степен AV блок (без пейсмейкър)
- Синдром на болния синусов възел
- Синоатриален блок
- Брадикардия (сърдечна честота под 60 удара/минута) преди началото на лечението
- Хипотония (систолично кръвно налягане <100 mm Hg)
- Тежка форма на бронхиална астма или тежка хронична обструктивна белодробна болест
- Тежки форми на периферна артериална оклузивна болест и тежка форма на синдрома на Рейно
- Нелекуван феохромоцитом (виж точка 4.4)
- Метаболитна ацидоза

Във връзка с амлодипин/бисопролол :

- Свръхчувствителност към амлодипин, дихидропиридинови производни, бисопролол и/или някое от помощните вещества

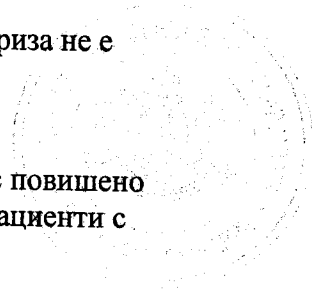
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Във връзка с амлодипин:

Безопасността и ефективността на амлодипин при хипертонична криза не е установена.

Пациенти със 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, но това не е свързано с влошаване на сърдечна недостатъчност.

Приложение при пациенти с нарушена чернодробна функция
Полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с нарушена чернодробна функция; препоръки за дозиране няма. Амлодипин следва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

Употреба при пациенти в старческа възраст

В тази възраст увеличаването на дозата трябва да става внимателно (вж. точка 5.2).

Употреба при бъбречна недостатъчност

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 се диализира.

Във връзка с бисопролол :

Особено в случай на пациенти, страдащи от исхемична болест на сърцето, преустановяването на лечението с бисопролол 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).

Бисопролол трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с хипертония или стенокардия, свързани със сърдечна недостатъчност.

Бисопролол 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.
- Стриктно гладуване/диета.
- Едновременно десенсибилизиращо лечение. Както и при другите бета-блокери, бисопролол 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.
- Периферна артериална оклузивна болест (засилване на оплакванията може да се случи, особено в началото на лечението),
- Бета-блокери (напр. бисопролол) 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 бисопролол симптомите на хипертиреоза може да бъдат маскирани.
- При пациенти с феохромоцитом бисопролол 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 периперативно. 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 рефлексният отговор да се компенсира загубата на кръв.

Ако се прецени, че е необходимо да се спрат бета-блокери преди операцията, това трябва да става постепенно и да приключи около 48 часа преди анестезията.

- 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 β_2 -стимуланти да бъде увеличена.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Във връзка с амлодипин:

- Той е бил прилаган безопасно с тиазидни диуретици, β -блокери, дългодействащи нитрати, сублингвални лекарства на основата на глицерил тринитрат, нестероидни противовъзпалителни лекарства, антибиотици, перорални хипогликемични лекарства.

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

-CYP3A4 инхибитори: При едновременното прилагане с CYP3A4 инхибитора еритромицин при млади пациенти и дилтиазем при пациенти в напреднала възраст, плазмената концентрация на амлодипин се увеличава съответно с 22% и 50%. Но клиничното значение на тази находка не е сигурно. Не може да се изключи, че мощните инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могат да повишат плазмената концентрация на амлодипин в по-голяма степен отколкото дилтиазем. Амлодипин трябва да се използва с повишено внимание заедно с инхибитори на CYP3A4. Въпреки това, не са били докладвани нежелани лекарствени реакции, дължащи се на подобно взаимодействие.

-CYP3A4 индуктори: Няма данни за ефекта на CYP3A4 индуктори върху амлодипин. Едновременната употреба на CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum Perforatum*)) може да доведе до пониска плазмена концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва с повишено внимание заедно с индуктори на CYP3A4.

В клинични проучвания за взаимодействие сокът от грейпфрут, циметидин, алуминий/магнезий (антиацид) и силденафил не повлияват фармакокинетиката на амлодипин.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти
Ефектите на амлодипин за понижаване на кръвното налягане допълва ефектите за намаляване на кръвното налягане на други антихипертензивни средства.

В клинични проучвания за взаимодействие амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, етанол (алкохол), варфарин или циклоспорин.

Амлодипин не повлиява лабораторните показатели.

Във връзка с бисопролол :

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 β -блокери може да доведе до тежка хипотония и атриовентрикуларен блок.

- *Централно действащи антихипертензивни лекарства* като клонидин, метилдопа, моноксидин, рилменидин: Едновременната употреба на централно действащи антихипертензивни средства може да доведе до намаляване на сърдечната честота и сърдечния дебит и вазодилатация. Внезапното спиране на лекарството може да увеличи риска от "рибаунд хипертония".

Комбинации, които трябва да се използват с особено внимание:

- *Калциевите антагонисти от дихидропиридинов тип*, като например 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, пропafenон): Ефектът върху атрио-вентрикуларна проводимост и отрицателен инотропен ефект може да се засили.

- *Клас III антиаритмични средства* (напр. амиодарон): Ефектът върху атрио-вентрикуларна проводимост може да се засили.

- *Парасимпатомиметични средства*: Едновременното приложение може да увеличи атрио-вентрикуларната проводимост и по този начин риска от брадикардия.

- *Топикални лекарства, съдържащи бета-блокери* (например капки за очи за лечение на глаукома) могат да подсилат системните ефекти на бисопролол.

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

Комбинации, които трябва да се имат предвид:

- *Мефлокин*: повишен риск от брадикардия.
- *Моноаминоксидазни инхибитори* (с изключение на MAO-B инхибитори): засилен хипотензивен ефект на бета-блокери, но също и риск от хипертонична криза.
- *Рифампицин*: леко намаление на полуживота на бисопролол , 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 Бременност и кърмене

Във връзка с амлодипин:

Бременност

Безопасността на амлодипин по време на бременност не е установена. Репродуктивни проучвания при плъхове са показали липса на токсичност с изключение на удължаване на термина и удължено раждане в дози 50 пъти по-големи от максималната препоръчителна доза при хората.

Употребата по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване носи по-голям риск за майката и плода.

Кърмене

Не е известно дали амлодипин се екскретира в майчиното мляко. Решението дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/спре лечението с амлодипин трябва да се вземе като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с амлодипин за майката.

Във връзка с бисопролол :

Бременност

Бисопролол оказва фармакологични ефекти, които могат да предизвикат вредно въздействие върху бременността и/или фетуса/новороденото. По принцип, β -адренорецепторните блокери намаляват плацентарната перфузия, което е свързано със забавяне на растежа, втрематочна смърт, спонтанен аборт и преждевременно раждане. Нежеланите реакции (напр. хипогликемия и брадикардия) могат да се появят при плода и новороденото. Ако лечението с β -адренорецепторните блокери е необходимо, за предпочитане са β_1 -селективните адренорецепторни блокери.

Бисопролол не се препоръчва по време на бременност, освен ако е абсолютно необходимо. Ако лечението с бисопролол 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.

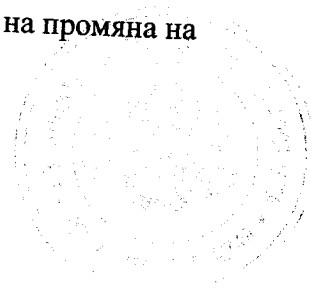
Кърмене

Не е известно дали това лекарство се отделя в човешкото мляко или дали експозицията на бисопролол може да застрашава детето. Поради това, приложението на Алотендин не се препоръчва по време на кърмене.

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, бисопролол 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 по време на използването на лекарствените вещества поотделно, са представени в съответствие със следните групи по честота:

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 (не може да бъде определена от наличните данни)

Във връзка с амлодипин:

По време на плацебо-контролирани проучвания с пациенти, страдащи от хипертония и ангина пекторис, най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са както следва: главоболие, отоци (особено оток на глезена), повишена умора, сънливост, гадене, коремни болки, зачервяване, сърцебиене и замаяност. В тези клинични изпитвания клинично значими лабораторни отклонения във връзка с амлодипин не са били наблюдавани.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много редки левкопения, тромбоцитопения

Нарушения на метаболизма и храненето:

Много редки: хипергликемия

Психиатрични нарушения:

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

Редки: объркване

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие, виене на свят, сънливост (особено при започване на лечение)

Нечести: синкоп, хипестезия, парестезия, дисгеузия, тремор

Много редки: хипертония, периферна невропатия

Нарушения на очите:

Нечести: зрителни нарушения (включително диплопия)

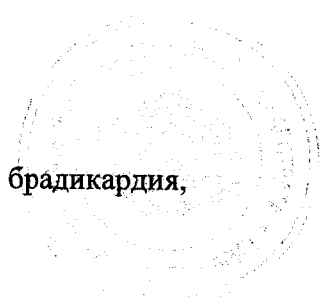
Нарушения на ухото и лабиринта:

Нечести: шум в ушите

Сърдечни нарушения:

Чести: палпитации

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



Съдови нарушения:

Чести: зачервяване
Нечести: хипотония
Много редки: васкулит

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: диспнея, ринит
Много редки: кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

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

Хепатобилиарни нарушения:

Много редки: хепатит *, жълтеница *

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Нечести: алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата,
хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзантема
Много редки: ангиоедем, еритема мултиформе, уртикария,
ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън,
оток на Квинке, фоточувствителност

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: полакиурия, микционни нарушения, никтурия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: импотентност, гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

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

Изследвания:

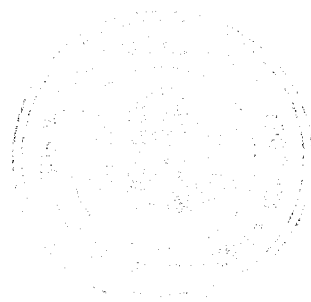
Нечести: надаване на тегло, загуба на тегло
Много редки: повишени стойности на чернодробните ензими *

* В повечето случаи с холестаза

Във връзка с бисопролол :

Нарушения на метаболизма и храненето:

Редки: повишени ниво на триглицериди



Психиатрични нарушения:

Нечести: депресия
Редки: нощни кошмари, халюцинации

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност **, главоболие **
Нечести: нарушения на съня
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: бронхоспазъм 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

Мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Нечести: мускулна слабост и крампи



Нарушения на половата система и гърдата:

Редки: импотентност

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.

4.9 Предозиране

Във връзка с амлодипин:

При хора опитът с умишлено предозиране е ограничен.

Симптоми

Наличните данни показват, че голямото предозиране може да доведе до мощна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. Съобщавани са изразена и вероятно продължителна системна хипотония, достигаща до и включително шок с фатален изход.

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.

Един 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 полезна 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 бисопролол :

Най-честите признаци, очаквани при предозиране с β -блокери, са брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия. До този момент са били докладвани няколко случая на предозиране с бисопролол при пациенти с хипертония и/или исхемична болест на сърцето: установени са брадикардия и/или хипотония. Всички пациенти са се възстановили. Съществуват широки вариации между отделните индивиди по отношение на

чувствителността и реакциите към една единствена висока доза бисопролол , като пациенти със сърдечни заболявания са очевидно по-чувствителни към ефектите на бисопролол .

Лечение при предозиране:

По принцип, ако се получи предозиране, лечението с бисопролол трябва да се спре и следва да се осигури поддържащо и симптоматично лечение.

Ограничените данни сочат, че бисопролол трудно се диализира.

Въз основа на очакваните фармакологични действия и препоръки към други β -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 поставяне на сърдечен пейсмейкър.

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

Бронхоспазм: Трябва да се приложи лечение с бронходилататори като изопреналин, β_2 -симпатикомиметици и/или аминофилин.

Хипогликемия: Трябва да се приложи глюкоза венозно.

Ограничени данни показват, че бисопролол трудно се диализира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни бета-блокери и други антихипертензивни средства
АТС код: C07 FB

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 директния 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 два механизма:

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

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

2) Посредством дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормални, така и в исхемична 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 вариабилна ангина).

Фармакодинамични свойства:

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 консумацията на таблетки глицерилтринитрат. Това не е свързано с евентуални неблагоприятни метаболитни ефекти: нямаше ефект върху нивото на плазмените липиди, кръвната захар и пикочната киселина в серума и беше подходящ за употреба при пациенти с астма.

Механизъм на действие на бисопролол :

Бисопролол е мощен, високо селективен β_1 -адренорецепторен блокер без вътрешна симпатикомиметична активност (ISA) и без съответна мембраностабилизираща активност.

Това само показва нисък афинитет към β_2 -рецепторите в гладките мускули на бронхите и кръвоносните съдове, както и към β_2 -рецепторите, свързани с метаболитната регулация. Поради това бисопролол като цяло не се очаква да повлияе съпротивлението на дихателните пътища и β_2 -медираните метаболитни ефекти. Неговата β_1 -селективност се простира извън терапевтичния дозов интервал. Бисопролол няма изразен отрицателен инотропен ефект.

Бисопролол има максимален ефект 3-4 часа след перорално приложение. Плазменият елиминационен полуживот (10-12 часа) осигурява 24 часа ефикасност след еднократно дневно дозиране.

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 бисопролол понижава сърдечната честота и ударния обем и по този начин сърдечния дебит и кислородната консумация. При хронично приложение първоначално повишеното периферно съпротивление намалява.

Антихипертензивният ефект на бета-блокери се дължи междудругото на намаляване на рениновата дейност.

Тази комбинация позволява увеличаване на антихипертензивната и антиангинозната 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-блокера бисопролол (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 да е между 64 и 80%.

Разпределение:

Обемът на разпределение е 21 l/kg. Плазмената концентрация в стабилно състояние (5-15 ng/ml) се достига след 7-8 дни на последователно дневно дозиране. Проучванията ин витро са показали, че 93-98% от циркулиращия амлодипин се свързва с плазмените протеини.

Метаболизъм и елиминиране:

Амлодипин се метаболизира (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 дозиране веднъж дневно.

Общият клирънс е 7ml/min/kg (в случай на 60-килограмов пациент: 25 литра/час). При възрастни пациенти тази стойност е 19 литра/час.

Приложение при пациенти в 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 елиминационен полуживот при възрастни пациенти. Повишаването на AUC и елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били според очакванията за дадената изследвана възрастова група пациенти (вж. точка 4.4).

Пациенти с нарушена бъбречна функция

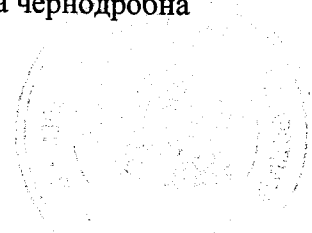
Амлодипин се метаболизира до неактивни метаболити. 10% от основното вещество се отделя в непроменен вид с урината. Промените в плазмената концентрация на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане. Тези пациенти могат да бъдат лекувани с нормалната доза на амлодипин. Амлодипин не се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

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с нарушена чернодробна функция.

Бисопролол :

Абсорбция:



Бисопролол се абсорбира почти напълно (> 90%) от 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. Свързването с плазмените протеини на бисопролол е около 30%.

Метаболизъм и елиминиране:

Бисопролол се отделя от организма чрез 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 бисопролол е линейна и не зависи от възрастта.

Не е правено проучване върху фармакокинетичните взаимодействия между двете съединения. Дори ако такова взаимодействие съществува, - според резултатите от проучване за биоеквивалентност - степента на това хипотетично взаимодействие трябва да бъде същата като в случай на прием на таблетки Алотендин, отколкото в случай на прием на двете съединения поотделно при същите нива на дозиране както в комбинацията.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Във връзка с амлодипин:

Карциногенеза:

Плъхове и мишки, лекувани с амлодипин малеат в храната в продължение на две години, в концентрации, изчислявани така, че да се получават дневните нива на дозата от 0,5, 1,25 и 2,5 амлодипин mg/kg/ден, не са показали данни за канцерогенен ефект на лекарството. За мишката най-високата доза е била, на база mg/m², подобно на максималната препоръчвана доза от 10 mg амлодипин/ден. За плъхове най-високата доза е била, на база mg/m², около два пъти повече от максималната препоръчителна доза при хора.

Мутагенност:

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

Нарушение на фертилитета:

Не е имало ефект върху фертилитета на плъхове, третирани перорално с амлодипин малеат (мъжки за 64 дни и женски в продължение на 14 дни преди чифтосването) в дози до 10 mg/kg/ден амлодипин (8 пъти повече от максималната препоръчвана доза от 10 mg/ден на база mg/m²).

Във връзка с бисопролол :

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания върху безопасност, токсичност

при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

По време на тестове за репродуктивна токсикология биспролол не е повлиял фертилитета или общата способност за възпроизводство.

Подобно на други бета-блокери, биспролол причинява майчина (намален прием на храна и намаляване на наддаването на телесното тегло) и ембриофетална токсичност (повишена честота на резорбция, намаляване на теглото при раждане на поколенията, забавено физическо развитие), но не е тератогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

5 mg/10 mg таблетки: 24 месеца
5 mg/5 mg, 10 mg/10 mg и 10 mg/5 mg таблетки: 30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

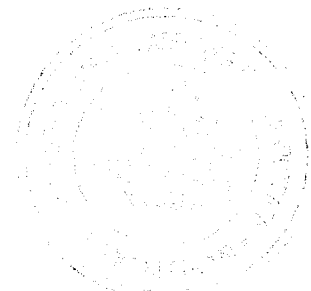
Да се съхранява под 30 °С. Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от светлина.

6.5. Данни за опаковката

28, 30, 56 или 90 таблетки в ОРА/А1/PVC//А1 блистер и картонена кутия.
Не всички видове опаковки може да се пускат 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

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

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Ноември, 2010 г.

