
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alotendin, 5 mg + 5 mg, tabletki
Alotendin, 5 mg + 10 mg, tabletki
Alotendin, 10 mg + 5 mg, tabletki
Alotendin, 10 mg + 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Alotendin, 5 mg + 5 mg, tabletki: 5 mg bisoprololu fumaranu, 5 mg amlodypiny (w postaci bezylanu) w 1 tablecie.

Alotendin, 5 mg + 10 mg, tabletki: 5 mg bisoprololu fumaranu, 10 mg amlodypiny (w postaci bezylanu) w 1 tablecie.

Alotendin, 10 mg + 5 mg, tabletki: 10 mg bisoprololu fumaranu, 5 mg amlodypiny (w postaci bezylanu) w 1 tablecie.

Alotendin, 10 mg + 10 mg, tabletki: 10 mg bisoprololu fumaranu, 10 mg amlodypiny (w postaci bezylanu) w 1 tablecie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Alotendin, 5 mg + 5 mg, tabletki: białe lub prawie białe, bezzapachowe, podłużne, lekko wypukłe tabletki 9,5 mm z linią podziału po jednej stronie i wytłoczonym MS po drugiej stronie.

Linia podziału na tablecie ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Alotendin, 5 mg + 10 mg, tabletki: białe lub prawie białe, bezzapachowe, okrągłe, płaskie tabletki 10 mm z linią podziału po jednej stronie i wytłoczonym MS po drugiej stronie.

Linia podziału na tablecie ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Alotendin, 10 mg + 5 mg, tabletki: białe lub prawie białe, bezzapachowe, owalne, lekko wypukłe tabletki 13 mm z linią podziału po jednej stronie i wytłoczonym MS po drugiej stronie.

Linia podziału na tablecie ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Alotendin, 10 mg + 10 mg, tabletki: białe lub prawie białe, bezzapachowe, okrągłe, lekko wypukłe tabletki 10 mm z linią podziału po jednej stronie i wytłoczonym MS po drugiej stronie.

Linia podziału na tablecie ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Alotendin jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego jako zamiennik pojedynczych leków dobrze kontrolujących nadciśnienie tętnicze, stosowanych wcześniej u pacjentów w takich samych dawkach, lecz w dwóch osobnych tabletkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Alotendin jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podawanymi oddzielnie składnikami tego produktu w takich samych dawkach, jak dawki zawarte w produkcie złożonym.

Dawkowanie

Zalecana dawka dobową to 1 tabletka o odpowiedniej dawce.

Leczenia nie wolno przerywać nagle, gdyż może to doprowadzić do przejściowego zaostrzenia choroby. Leczenia nie wolno przerywać nagle zwłaszcza u chorych z chorobą niedokrwinną serca. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku zaburzeń czynności wątroby eliminacja amlodypiny może ulec wydłużeniu. Nie ustalono dokładnych zaleceń odnośnie dawkowania amlodypiny, ale w związku z tym, u tych pacjentów lek należy stosować ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 4.4).

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby dobową dawkę bisoprololu nie może przekraczać 10 mg.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Amlodypiny nie można usunąć poprzez dializę.

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) dobową dawkę bisoprololu nie może przekraczać 10 mg.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku można stosować zalecane dawki, zaleca się jednak ostrożność w przypadku zwiększania dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Alotendin u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Alotendin należy przyjmować rano, z posiłkiem lub bez posiłku, bez rozgryzania.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z amlodypiną:

- ciężkie niedociśnienie
- wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny)
- zwężenie drogi odpływu lewej komory (np. w zaawansowanej stenozie aortalnej)
- niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego

Związane z bisoprololem:

- ostra niewydolność serca lub w czasie epizodów niewydolności serca wymagających dożyłnej terapii inotropowej
- wstrząs kardiogeny
- blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (bez wszczepionego rozrusznika serca)
- zespół chorej zatoki

- blok zatokowo-przedsionkowy
- objawowa bradykardia
- objawowe niedociśnienie tętnicze
- ciężka astma oskrzelowa
- zaawansowane stadia miażdżycy zarostowej tętnic obwodowych lub ciężki zespół Raynauda
- nieleczony guz chromochłonny (patrz punkt 4.4)
- kwasica metaboliczna

Związane z lekiem Alotendin:

- nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny, i (lub) na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Związane z amlodypiną:

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca.

W długoterminowym kontrolowanym placebo badaniu z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień III i IV według NYHA) opisywana częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż leki te mogą zwiększać ryzyko późniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów.

Zaburzenia czynności wątroby

Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony a wartości AUC zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Dlatego w tej grupie pacjentów amlodypinę należy podawać z ostrożnością.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Amlodypina może być stosowana u tych pacjentów w zwykłych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie odzwierciedlają stopnia uszkodzenia nerek. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu podczas dializy.

Związane z bisoprololem:

Szczególnie w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwienną serca nie należy przerywać leczenia bisoprololem w sposób nagły, o ile nie jest to wyraźnie wskazane, gdyż może to doprowadzić do przejściowego zaostrzenia choroby serca (patrz punkt 4.2).

Bisoprolol należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową z towarzyszącą niewydolnością serca.

Bisoprolol należy stosować ostrożnie w następujących sytuacjach:

- Cukrzyca z dużymi wahaniami stężeń glukozy we krwi; objawy hipoglikemii (np. tachykardia, kołatanie serca, potliwość) mogą ulec zamaskowaniu.
- Ścisła dieta, głodówka.
- Jednoczesne stosowanie terapii odczulającej. Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, bisoprolol może zwiększać wrażliwość na alergeny oraz ciężkość reakcji anafilaktycznych. Leczenie adrenaliną nie zawsze może przynieść spodziewany efekt terapeutyczny.
- Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia.

- Dławica Prinzmetala. Obserwowano przypadki skurczu naczyń wieńcowych. Pomimo wysokiej selektywności bisoprololu względem receptorów beta₁ nie można całkowicie wykluczyć napadów bólu dławicowego podczas stosowania u pacjentów z dławicą Prinzmetala.
- Miażdżyca zarostowa tętnic obwodowych (nasilenie dolegliwości jest możliwe szczególnie na początku leczenia).
- Pacjenci z łuszczycą lub z łuszczycą w wywiadzie mogą otrzymywać beta-adrenolityki (np. bisoprolol) wyłącznie po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka.
- Leczenie bisoprololem może maskować objawy nadczynności tarczycy.
- Pacjentom z guzem chromochłonnym nie wolno podawać bisoprololu do czasu zablokowania receptora alfa.
- U pacjentów znieczulanych ogólnie, zastosowanie beta-adrenolityków zmniejsza częstość występowania arytmii i niedokrwienia mięśnia sercowego podczas wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji, jak również w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się, by podtrzymującą blokadę receptorów beta stosować w całym okresie okołooperacyjnym. Anestezjolog musi zdawać sobie z tego sprawę, ze względu na możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi, mogącą prowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii i zmniejszenia możliwości kompensacji utraty krwi.
Jeśli odstawienie leku beta-adrenolitycznego przed operacją zostanie uznane za konieczne, należy to przeprowadzić stopniowo a odstawianie leku zakończyć na około 48 godzin przed znieczuleniem.
- Mimo że wybiórcze beta₁-adrenolityki mogą mieć mniejszy wpływ na czynność płuc niż niewybiórcze beta-adrenolityki, podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, należy unikać ich stosowania u pacjentów z obturacyjnymi chorobami płuc, chyba że są do tego bezwzględnie wskazania kliniczne. Jeśli istnieją takie wskazania, bisoprolol należy stosować z zachowaniem ostrożności. W astmie oskrzelowej lub przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, która może dawać objawy, należy stosować jednocześnie leki rozszerzające oskrzela. W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów z astmą może wystąpić zwiększenie oporu w drogach oddechowych i tym samym konieczne może być zwiększenie dawki leku o działaniu beta₂-adrenomimetycznym.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z amlodypiną:

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

- Inhibitory CYP3A4: jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. inhibitorami proteazy, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, makrolidami, takimi jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamilem lub diltiazemem) może powodować znaczne zwiększenie narażenia na amlodypinę, skutkujące zwiększeniem ryzyka niedociśnienia. Kliniczne znaczenie tych zmian w farmakokinetyce może być większe u osób w podeszłym wieku. W związku z tym konieczna może być kontrola kliniczna i dostosowanie dawki.
Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę z amlodypiną zwiększa się ryzyko niedociśnienia. Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i amlodypiny zaleca się uważną obserwację pacjentów.
- Leki indukujące CYP3A4: stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny jednocześnie z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może to zwiększać biodostępność leku, prowadząc do silniejszego działania obniżającego ciśnienie.

Dantrolen (we wlewie)

U zwierząt obserwowano zakończone zgonem migotanie komór i zapaść krążeniową, związane z hiperkaliemią po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu. Z powodu ryzyka hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów ze skłonnością do hipertermii złośliwej i leczonych z powodu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze amlodypiny sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie tętnicze innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi w przypadku jego jednoczesnego podawania z amlodypiną. Aby uniknąć toksyczności takrolimusu, podczas stosowania amlodypiny u pacjenta leczonego takrolimusem należy monitorować stężenie takrolimusu we krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu.

Inhibitory kinazy mTOR (ssaczy cel rapamycyny)

Inhibitory mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus, są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów kinazy mTOR amlodypina może zwiększać narażenie na inhibitory kinazy mTOR.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji cyklosporyny i amlodypiny u zdrowych ochotników ani w innych populacjach z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano różnego stopnia zwiększenie minimalnego stężenia cyklosporyny przed podaniem kolejnej dawki (średnio 0%-40%). U pacjentów po przeszczepieniu nerki leczonych amlodypiną należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

Symwastatyna

Podanie wielokrotne amlodypiny w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg powodowało 77% zwiększenie narażenia na symwastatynę w porównaniu do podawania samej symwastatyny. U pacjentów przyjmujących amlodypinę, maksymalna dawka dobową symwastatyny wynosi do 20 mg.

W badaniach klinicznych interakcji amlodypina nie wpływała na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

Związane z bisoprololem:

Niezalecane leczenie skojarzone:

- *Antagoniści wapnia typu werapamilu i w mniejszym stopniu typu diltiazemu:* ujemny wpływ na kurczliwość, przewodzenie przedsionkowo-komorowe i ciśnienie tętnicze. Dożylnie podawanie werapamilu u pacjentów leczonych lekiem beta-adrenolitycznym może spowodować znaczne niedociśnienie i blok przedsionkowo-komorowy.
- *Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, takie jak klonidyna, metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna:* jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych działających ośrodkowo może spowodować nasilenie niewydolności serca wskutek zmniejszenia ośrodkowego napięcia współczulnego (zwolnienie czynności serca, zmniejszenia pojemności minutowej serca,

rozszerzenia naczyń). Nagłe ich odstawienie, szczególnie przed odstawieniem beta-adrenolityków, może zwiększyć ryzyko nadciśnienia „z odbicia”.

Leczenie skojarzone wymagające szczególnej ostrożności:

- *Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny*, jak felodypina, nifedypina: jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia, a u pacjentów z niewydolnością serca nie można wykluczyć ryzyka dalszego pogorzenia czynności skurczowej komór.
- *Leki przeciwwarytmiczne klasy I* (np. dyzopiramid, chinidyna, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon): wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i działanie inotropowe ujemne mogą ulec nasileniu.
- *Leki przeciwwarytmiczne klasy III* (np. amiodaron): wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego może ulec nasileniu.
- *Leki parasympatykomimetyczne*: jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i tym samym zwiększać ryzyko bradykardii.
- *Leki beta-adrenolityczne o działaniu miejscowym* (np. krople do oczu stosowane w leczeniu jaskry) mogą nasilać ogólnoustrojowe działanie bisoprololu.
- *Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe*: nasilenie działania obniżającego stężenie cukru we krwi. Zablokowanie receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.
- *Produkty do znieczulenia*: osłabienie odruchowej tachykardii i wzrost ryzyka niedociśnienia (dalsze informacje dotyczące znieczulenia ogólnego patrz punkt 4.4).
- *Glikozydy naparstnicy*: zwolnienie czynności serca, wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.
- *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*: leki z grupy NLPZ mogą osłabiać hipotensyjne działanie bisoprololu.
- *Leki beta-sympatykomimetyczne* (np. izoprenalina, dobutamina): skojarzenie z bisoprololem może osłabiać działanie obu leków.
- *Sympatykomimetyki pobudzające zarówno receptory beta- jak i alfa-adrenergiczne* (np. noradrenalina, adrenalina): skojarzenie z bisoprololem może ujawnić działanie naczynioskurczowe za pośrednictwem receptorów alfa-adrenergicznych tych leków, prowadząc do zwiększenia ciśnienia i nasilenia chromania przestankowego. Uważa się, że ryzyko tego typu interakcji jest większe w przypadku beta-adrenolityków niewybiórczych.
- *Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi i z innymi lekami mogącymi obniżyć ciśnienie tętnicze* (jak np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) może zwiększać ryzyko niedociśnienia.

Leczenie skojarzone wymagające rozważenia:

- *Meflochina*: zwiększone ryzyko bradykardii.
- *Inhibitory monoaminoooksydazy* (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B): nasilone działanie hipotensyjne beta-adrenolityków, ale również ryzyko przelomu nadciśnieniowego.
- *Ryfampicyna*: możliwe niewielkie skrócenie okresu półtrwania bisoprololu ze względu na

pobudzenie metabolizujących leki enzymów wątrobowych. Zwykle nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania.

- *Pochodne ergotaminy*: nasilenie zaburzeń krążenia obwodowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bisoprolol wywiera działania farmakologiczne, które mogą mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód/novorodka. Generalnie, leki beta-adrenolityczne zmniejszają perfuzję łożyska, co może wiązać się z opóźnieniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, samoistnym poronieniem i porodem przedwczesnym. Mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia) u płodu i noworodka. Jeśli leczenie lekiem beta-adrenolitycznym jest konieczne, preferowane są leki selektywnie blokujące receptory beta₁-adrenergiczne.

Bezpieczeństwo amlodypiny w okresie ciąży u ludzi nie zostało ustalone.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na rozmnażanie po podaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania leku Alotendin w czasie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli leczenie produktem leczniczym Alotendin zostanie uznane za konieczne, należy starannie monitorować maciczo-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. W razie szkodliwego wpływu na ciążę lub płód należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. Noworodek musi być starannie obserwowany. Objawy hipoglikemii i bradykardia występują zwykle w ciągu pierwszych 3 dni.

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na niemowlęta jest nieznan.

Nie wiadomo, czy bisoprolol przenika do mleka matki. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alotendin w czasie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu złożonego na płodność u ludzi. U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia opisano odwracalne zmiany biochemiczne w plemnikach, jednak dane kliniczne są niewystarczające w odniesieniu do potencjalnego wpływu amlodypiny na płodność. W badaniu na szczurach stwierdzono niekorzystny wpływ na płodność samców (patrz punkt 5.3).

Bisoprolol nie miał wpływu na płodność oraz ogólne zdolności rozrodcze w badaniach na zwierzętach, podczas gdy amlodypina wykazywała w opublikowanych badaniach działania niepożądane na parametry płodności u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amlodypina może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent przyjmujący amlodypinę skarży się na zawroty i bóle głowy, zmęczenie lub nudności, jego reakcje mogą być wydłużone. W badaniu pacjentów z chorobą wieńcową bisoprolol nie upośledzał zdolności do prowadzenia pojazdów, jednakże ze względu na indywidualną reakcję na leczenie, takiego wpływu nie można wykluczyć.

Zaburzenia mogą się pojawiać zwłaszcza na początku terapii, przy zmianie leczenia i przy jednoczesnym spożywaniu alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane w czasie oddzielnego stosowania substancji czynnych produktu zostały pogrupowane według niżej wymienionych częstości występowania:

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Związane z amlodypiną

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w czasie leczenia to: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk i zmęczenie.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: leukopenia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: hiperglikemia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja

Rzadko: splątanie

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność (zwłaszcza na początku leczenia)

Niezbyt często: omdlenie, niedoczulica, parestezja, zaburzenia smaku, drżenie

Bardzo rzadko: hipertonia, neuropatia obwodowa

Nieznana: zaburzenia pozapiramidowe

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szum uszny

Zaburzenia serca

Często: kołatanie serca

Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)

Bardzo rzadko: zawał mięśnia sercowego

Zaburzenia naczyniowe

Często: nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy

Niezbyt często: niedociśnienie

Bardzo rzadko: zapalenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność

Niezbyt często: kaszel, nieżyt błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, ból brzucha, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)

Niezbyt często: wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej

Bardzo rzadko: zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (w większości przypadków z cholestazą)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: łysienie, plamica, przebarwienia skóry, nadmierna potliwość, świąd, wysypka, wykwit, pokrzywka

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło

Nieznana: toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej

Często: obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni

Niezbyt często: ból stawów, ból mięśni, ból pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstości oddawania moczu

Zaburzenia układu rozrodczegoj piersi

Niezbyt często: impotencja, ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: obrzęki

Często: zmęczenie, osłabienie

Niezbyt często: ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie

Badania laboratoryjne

Niezbyt często: zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

Związane z bisoprololem

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: zwiększenie stężenia triglicerydów

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja, zaburzenia snu

Rzadko: koszmary senne, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy*, ból głowy*

Rzadko: omdlenie

Zaburzenia oka

Rzadko: zmniejszone wydzielanie łez (należy o tym pamiętać, jeśli pacjent nosi soczewki kontaktowe)
Bardzo rzadko: zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

Niezbyt często: zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, nasilenie istniejącej wcześniej niewydolności serca, bradykardia

Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie marnięcia i drętwienia kończyn
Niezbyt często: niedociśnienie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie
Rzadko: alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcie

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd skóry, nagłe zaczerwienienie skóry, wysypka
Bardzo rzadko: łysienie. Leki beta-adrenolityczne mogą wywołać lub nasilić łuszczycę, lub spowodować łuszczycopodobne zmiany skórne

Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie i kurcze mięśni

Zaburzenia układu rozroczowego i piersi

Rzadko: zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: zmęczenie*
Niezbyt często: wyczerpanie

Badania laboratoryjne

Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT)

*Te objawy występują szczególnie na początku leczenia. Zwykle są łagodne i często ustępują w ciągu 1-2 tygodni.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Związane z amlodypiną

Doświadczenie z zamierzonym przedawkowaniem u ludzi jest ograniczone.

Objawy

Z dostępnych danych wynika, że znaczne przedawkowanie może wywołać nadmierne rozszerzenie obwodowego łożyska naczyniowego, jak również odruchową tachykardię. Opisywano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie tętnicze, powodujące wstrząs zakończony zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomaganie oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Leczenie

Klinicznie znaczące niedociśnienie wywołane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego leczenia podtrzymującego krążenie, w tym częstej kontroli oddechu i czynności serca, uniesienia kończyn dolnych i monitorowania objętości krwi krążącej oraz wydalania moczu. Pomocny może być lek wazokonstrykcyjny w celu przywrócenia napięcia naczyń i normalizacji ciśnienia tętniczego, o ile nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Korzystne może być dożylnie podanie glukonianu wapnia, co odwraca efekty zablokowania kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach pomocne może być płukanie żołądka. U zdrowych ochotników podanie węgla aktywowanego do dwóch godzin od zażycia 10 mg amlodypiny zmniejszyło szybkość wchłaniania leku. W związku z tym, że amlodypina silnie wiąże się z białkami, dializa najprawdopodobniej nie przyniesie korzyści.

Związane z bisoprololem

Objawy

Do najczęstszych objawów, jakich można spodziewać się po przedawkowaniu beta-adrenolityku należą: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia.

Istnieje duża zmienność międzysobnicza w zakresie wrażliwości i reakcji organizmu na pojedynczą dawkę bisoprololu. Osoby z chorobą serca są oczywiście bardziej wrażliwe na działanie bisoprololu.

Leczenie

Generalnie, jeśli dojdzie do przedawkowania, należy zaprzestać podawania bisoprololu i zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe. Ograniczone dane sugerują, że bisoprolol prawie zupełnie nie poddaje się dializie.

Na podstawie oczekiwanych działań farmakologicznych i zaleceń dla innych beta-adrenolityków, w klinicznie uzasadnionych sytuacjach należy rozważyć zastosowanie następujących środków:

Bradykardia: Podać dożylnie atropinę. Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W niektórych przypadkach konieczne może być przezżylnie wprowadzenie rozrusznika serca.

Niedociśnienie: należy podać dożylnie płyny i leki o działaniu zwężającym naczynia. Przydatne może być dożylnie podanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia): należy starannie monitorować stan pacjenta oraz podać izoprenalinę we wlewie dożylnym lub wszczepić przezżylnie stymulator serca.

Zaostrzenie niewydolności serca: należy podać dożylnie diuretyki, leki działające inotropowo dodatnio, leki rozszerzające naczynia.

Skurcz oskrzeli: należy podawać leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, β_2 -sympatykomimetyki i (lub) aminofilina.

Hipoglikemia: należy podać dożylnie glukozę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające wybiórcze beta-adrenolityki i inne leki przeciwnadciśnieniowe,
kod ATC: C07FB07

Mechanizm działania amlodypiny

Amlodypina hamuje przezbłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśni gładkich naczyń i komórek mięśnia serca (wolno działający bloker kanałów lub antagonistą jonów wapnia).

Mechanizm działania hipotensyjnego wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie naczyń, co powoduje zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego.

Dokładny mechanizm, w wyniku którego lek łagodzi dławicę piersiową nie został dokładnie określony; możliwe są 2 następujące aspekty działania:

1) Lek rozszerza tętniczki obwodowe i tym samym zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze).

W związku z tym, że lek nie powoduje odruchowej tachykardii, zużycie energii przez mięsień sercowy i zapotrzebowanie na tlen ulegają zmniejszeniu.

2) Poprzez rozszerzanie dużych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych, zarówno w regionach prawidłowo ukrwionych jak i niedokrwionych, lek poprawia zaopatrzenie w tlen. W tym mechanizmie zwiększa dostarczanie tlenu do mięśnia sercowego nawet w przypadku skurczu tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetal'a lub dusznica bolesna).

Działanie farmakodynamiczne amlodypiny

U chorych z nadciśnieniem dawkowanie raz dziennie zapewnia istotne klinicznie obniżenie ciśnienia tętniczego, zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej, przez 24 godziny na dobę. Z uwagi na powolny początek działania ostra hipotonia nie zdarza się przy stosowaniu tego leku.

U chorych z dławicą piersiową dawkowanie raz dziennie pozwala wydłużyć całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia bólu dławicowego i czas do istotnego obniżenia odcinka ST oraz zmniejsza częstość występowania bólów dławicowych i zużycie tabletek nitrogliceryny.

Stosowanie amlodypiny nie wiąże się z żadnymi niepożądanymi działaniami metabolicznymi: lek nie ma wpływu na stężenia lipidów we krwi, na stężenie cukru we krwi ani na stężenie kwasu moczowego w surowicy i może być stosowany u pacjentów z astmą.

Mechanizm działania bisoprololu

Bisoprolol jest silnym lekiem beta-adreolitycznym o wysokiej wybiórczości wobec receptorów beta₁-adrenergicznych, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i bez istotnych właściwości stabilizujących błonę komórkową.

Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta₂-adrenergicznych w mięśniach gładkich oskrzeli i naczyń oraz receptorów uczestniczących w regulacji metabolizmu. Generalnie bisoprolol nie powinien więc mieć wpływu na opór w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne z udziałem receptorów beta₂-adrenergicznych. Jego β₁-selektywność wykracza daleko poza zakres dawek terapeutycznych. Bisoprolol nie ma wyraźnego działania inotropowo ujemnego. Maksymalny efekt działania bisoprololu ujawnia się po 3-4 godzinach od podania doustnego. Półokres eliminacji leku z osocza (10-12 godzin) zapewnia 24-godziną skuteczność leku przy dawkowaniu raz na dobę.

Maksymalne działanie hipotensyjne obserwuje się zwykle po 2 tygodniach.

Po doraźnym podaniu u chorych z chorobą wieńcową bez przewlekłej niewydolności serca bisoprolol zwalnia częstość pracy serca i zmniejsza objętość wyrzutową a tym samym pojemność wyrzutową serca i zużycie tlenu. Przy długotrwałym podawaniu początkowy zwiększony opór obwodowy ulega zmniejszeniu.

Przeciwnadciśnieniowe działanie leków beta-adrenolitycznych wynika między innymi ze zmniejszenia aktywności reninowej osocza.

Właściwości farmakodynamiczne złożonego produktu leczniczego

Takie skojarzenie umożliwia zwiększenie skuteczności przeciwnadciśnieniowej i przeciwdławicowej dzięki uzupełniającym się mechanizmom działania dwóch substancji czynnych: naczyniowybiórczego antagonisty wapnia - amlodypiny (obniża opór obwodowy) i kardioselektywnego beta-adrenolityku - bisoprololu (zmniejsza objętość wyrzutową).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Amlodypina

Wchłanianie

Po podaniu doustnym amlodypina dobrze się wchłania, osiągając maksymalne stężenia we krwi między 6. a 12. godziną po podaniu. Pokarm nie ma wpływu a biodostępność amlodypiny. Szacuje się, że całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 21 l/kg. Stan stacjonarny stężenia w osoczu (5-15 ng/ml) jest osiągany po 7-8 dniach codziennego podawania leku. Badania *in vitro* wykazały, że 93-98% amlodypiny obecnej w krwi krążącej jest związane z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja

Amlodypina jest intensywnie metabolizowana (w ok. 90%) przez wątrobę do nieaktywnych pochodnych pirydyny. 10% związku macierzystego i 60% nieaktywnych metabolitów jest wydalanych z moczem, 20-25% z kałem.

Zmniejszanie się stężeń w osoczu ma przebieg dwufazowy. Półokres eliminacji z osocza w fazie terminalnej wynosi około 35-50 godzin, co pozwala na dawkowanie leku raz na dobę.

Klirens całkowity wynosi 7 ml/min/kg (w przypadku pacjenta o wadze ciała 60 kg: 25 litrów/godzinę). U pacjentów w podeszłym wieku wartość ta wynosi 19 litrów/godzinę.

Osoby w podeszłym wieku

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w surowicy krwi jest podobny u osób w podeszłym wieku, jak i u osób młodszych. Klirens amlodypiny zwykle bywa zmniejszony, skutkując zwiększeniem AUC i wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów w podeszłym wieku. Zwiększenie wartości AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca były zgodne z oczekiwanymi u pacjentów w danej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Amlodypina w znacznym stopniu ulega przemianie do nieczynnych metabolitów. 10% substancji czynnej jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem zaburzeń czynności nerek, dlatego w tej grupie pacjentów zaleca się zwykle stosowane dawkowanie. Amlodypina nie jest usuwana przez dializę.

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją bardzo ograniczone dane kliniczne na temat podawania amlodypiny pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, czego skutkiem jest wydłużony okres półtrwania i zwiększone AUC o około 40-60%.

Bisoprolol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym bisoprolol wchłania się prawie całkowicie (> 90%) z przewodu pokarmowego. Ze względu na bardzo mały efekt pierwszego przejścia (około 10%) jego całkowita biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 90%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg mc. Bisoprolol wiąże się z białkami osocza w około 30%.

Metabolizm i eliminacja

Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwoma drogami. 50% ulega zmetabolizowaniu w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, wydalanych następnie przez nerki. Pozostałe 50% wydala się przez nerki w postaci niezmienionej. W związku z tym, że wydalanie odbywa się w takim stopniu przez wątrobę i przez nerki, nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania u osób z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby lub nerek. Klirens całkowity wynosi około 15 l/h.

Półokres eliminacji z osocza wynosi 10-12 godzin.

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i nie zależy od wieku.

Produkt złożony

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakokinetycznych między dwoma składnikami produktu. Jednak nawet gdyby – zgodnie z wynikami badania biorównoważności – taka interakcja miała miejsce, jej nasilenie musi być identyczne dla produktu Alotendin, jak dla obu składników przyjmowanych osobno w takich samych dawkach jakie występują w produkcie złożonym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Związane z amlodypiną

Toksyczność reprodukcyjna

Badania dotyczące reprodukcji u szczurów i myszy wykazywały opóźnienie terminu porodu, wydłużenie czasu porodu i zmniejszenie przeżycia potomstwa w przypadku dawek około 50 razy większych niż maksymalne dawki zalecane u ludzi w przeliczeniu na mg/kg.

Karcynogeneza

Szczury i myszy otrzymujące z pokarmem maleinian amlodypiny przez okres do 2 lat w stężeniach obliczonych tak, aby zapewnić dawki dobowe na poziomie 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę amlodypiny, nie wykazywały żadnych objawów karcynogennego działania leku.

Największa dawka (w przypadku myszy podobna, a w przypadku szczurów dwa razy większa od maksymalnej zalecanej dawki klinicznej wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na w mg/m²) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki u myszy ale nie u szczurów.

Mutageneza

Badania mutagenności prowadzone z maleinianem amlodypiny nie wykazały żadnych efektów zależnych od leku ani na poziomie genów ani na poziomie chromosomów.

Płodność

Standardowe badania płodności nie wykazały żadnego wpływu na płodność szczurów otrzymujących maleinian amlodypiny (samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed łączeniem w pary) w dawkach amlodypiny do 10 mg/kg/dobę (8 razy większych od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, wynoszącej 10 mg/dobę, w przeliczeniu na mg/m^{2*}). Jednak w opublikowanych badaniach, w których samce szczurów otrzymywały benzenosulfonian amlodypiny przez 30 dni w dawce porównywalnej do stosowanej u człowieka na podstawie mg/kg, stwierdzono zmniejszone stężenie hormonu folikulotropowego (FSH) i testosteronu oraz zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych plemników oraz komórek Sertoliego.

* Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

Związane z bisoprololem

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej bisoprolol nie miał wpływu na płodność ani ogólne zdolności reprodukcyjne.

Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, bisoprolol wykazywał toksyczny wpływ na samice (zmniejszone przyjmowanie pokarmu i niedostateczny przyrost wagi ciała) oraz toksyczność zarodkową/płodową (częstsze występowanie resorpcji embrionu, mniejsza waga ciała u potomstwa, opóźnienie rozwoju fizycznego), ale nie był teratogeny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28, 30, 56 lub 90 tabletek w blistrze z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
H-1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Węgry

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22211, 22212, 22213, 22214

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8.12.2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.01.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.06.2022