

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 12279/2019/01-02-03-04
12280/2019/01-02-03-04
12281/2019/01-02-03-04
12282/2019/01-02-03-04

Anexa 2

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alotendin 5 mg/5 mg comprimate
Alotendin 5 mg/10 mg comprimate
Alotendin 10 mg/5 mg comprimate
Alotendin 10 mg/10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Alotendin 5 mg/5 mg comprimate: fiecare comprimat conține fumarat de bisoprolol 5 mg, amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Alotendin 5 mg/10 mg comprimate: fiecare comprimat conține fumarat de bisoprolol 5 mg, amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Alotendin 10 mg/5 mg comprimate: fiecare comprimat conține fumarat de bisoprolol 10 mg, amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Alotendin 10 mg/10 mg comprimate: fiecare comprimat conține fumarat de bisoprolol 10 mg, amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Alotendin 5 mg/5 mg: comprimate albe sau aproape albe, inodore, având forma alungită, ușor convexe, cu dimensiunea de 9,5 mm, cu o linie mediană pe una din fețe și marcate cu MS pe cealaltă față. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Alotendin 5 mg/10 mg: comprimate albe sau aproape albe, inodore, rotunde, plate, cu margini teșite, cu dimensiunea de 10 mm, cu o linie mediană pe una din fețe și marcate cu MS pe cealaltă față. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Alotendin 10 mg/5 mg: comprimate albe sau aproape albe, inodore, având forma ovală, ușor convexe, cu dimensiunea de 13 mm, cu o linie mediană pe una din fețe și marcate cu MS pe cealaltă față. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Alotendin 10 mg/10 mg: comprimate albe sau aproape albe, inodore, rotunde, ușor convexe, cu dimensiunea de 10 mm, cu o linie mediană pe una din fețe și marcate cu MS pe cealaltă față.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Alotendin este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale ca terapie de substituție pentru pacienții la care s-au administrat separat medicamentele individuale în aceleași doze ca și în combinația în doză fixă.

4.2 Doze și mod de administrare

Alotendin este indicat la pacienții a căror tensiune arterială este adecvat controlată prin administrarea separată a componentelor medicamentului în aceleași doze ca și combinația în doză fixă recomandată.

Doze

Doza zilnică recomandată este de un comprimat corespunzător fiecărei concentrații.

Tratamentul nu trebuie întrerupt brusc deoarece acest lucru poate duce la deteriorarea stării clinice.

Tratamentul nu trebuie întrerupt brusc mai ales în cazurile în care pacienții prezintă și cardiopatie ischemică.

Se recomandă scăderea treptată a dozelor.

Pacienți cu insuficiență hepatică

În cazul insuficienței hepatice metabolizarea amlodipinei poate fi întârziată. Nu a fost stabilită exact doza recomandată în ceea ce privește amlodipina, dar medicamentul trebuie administrat cu precauție specială la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4).

În cazuri de insuficiență hepatică gravă doza zilnică maximă de bisoprolol nu trebuie să depășească 10 mg.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor în cazul unei insuficiențe renale ușoare până la moderată. Amlodipina nu este dializabilă.

În cazul insuficienței renale severe (clearance-ul creatininei <20 ml/min) doza zilnică de bisoprolol nu trebuie să depășească 10 mg.

Vârstnici

La pacienții vârstnici pot fi administrate dozele recomandate; cu toate acestea este recomandată precauție la creșterea dozelor (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Alotendin la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Alotendin trebuie administrat dimineața, fără a fi mestecat, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Legate de amlodipină

- hipertensiune arterială severă
- șoc (inclusiv șoc cardiogen)
- obstrucție a tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică cu grad mare)
- insuficiență cardiacă hemodinamic instabilă după infarct miocardic acut.

Legate de bisoprolol:

- insuficiență cardiacă acută sau în timpul episoadelor de decompensare a insuficienței cardiace ce necesită tratament inotrop pozitiv administrat i.v.
- șoc cardiogen
- bloc atrio-ventricular (BAV) de gradul II sau III (fără pacemaker)
- sindromul sinusului bolnav
- bloc sino-atrial
- bradicardie simptomatică
- hipotensiune arterială simptomatică
- astm bronșic sever
- forme severe ale arteriopatiei obliterante periferice sau forme severe ale sindromului Raynaud
- feocromocitom netratat (vezi pct. 4.4)
- acidoză metabolică

Legate de Alotendin:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau derivați de dihidropiridină și/sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Legate de amlodipină:

Siguranța și eficacitatea amlodipinei în crizele hipertensive nu a fost stabilită.

Insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu de lungă durată care a inclus pacienți cu insuficiență cardiacă severă (grad NYHA III-IV), incidența cazurilor de edem pulmonar raportată a fost mai mare la grupul de pacienți tratați cu amlodipină decât la grupul tratat cu placebo.

Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul apariției altor evenimente cardiovasculare și a mortalității.

Insuficiență hepatică

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze. Prin urmare, amlodipina trebuie administrată cu precauție la acești pacienți.

Vârstnici

La vârstnici creșterea dozei trebuie să se facă cu precauție (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Amlodipina poate fi administrată în doze normale la acești pacienți. Schimbările concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul de insuficiență renală. Amlodipina nu este dializabilă.

Legate de bisoprolol:

Cu excepția cazurilor în care este neapărat necesară, întreruperea tratamentului cu bisoprolol nu trebuie efectuată brusc, mai ales la pacienții cu cardiopatie ischemică, deoarece aceasta poate determina agravarea tranzitorie a afecțiunii inimii (vezi pct. 4.2).

Bisoprololul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu hipertensiune arterială sau angină pectorală și insuficiență cardiacă asociată.

Bisoprololul trebuie utilizat cu precauție în:

- Diabet zaharat ce prezintă fluctuații mari ale valorilor glicemiei, pot fi mascate simptomele hipoglicemiei (de exemplu: tahicardie, palpitații sau diaforeză).

- dietă strictă, post.
 - Terapie de desensibilizare concomitentă. Ca și în cazul celorlalte beta-blocante, bisoprololul poate potența atât sensibilitatea față de alergeni cât și severitatea reacțiilor anafilactice. Tratamentul cu adrenalină poate să nu aibă în toate cazurile efectul terapeutic așteptat.
 - BAV de gradul I.
 - Angină Prinzmetal. Au fost observate cazuri de spasm vascular coronarian. În ciuda selectivității înalte pentru receptorii beta-1, nu pot fi excluse complet crizele de angină atunci când bisoprololul este administrat la pacienți cu angină Prinzmetal.
 - Arteriopatie obliterantă periferică (mai ales la inițierea tratamentului, poate să apară agravarea simptomelor).
 - La pacienții cu psoriazis sau cu antecedente de psoriazis beta-blocantele (de exemplu: bisoprolol) pot fi administrate doar după evaluarea atentă a raportului dintre beneficiile terapeutice și riscurile posibile.
 - Simptomele tireotoxicozei pot fi mascate în timpul tratamentului cu bisoprolol.
 - Bisoprololul nu trebuie administrat la pacienții cu feocromocitom înainte de realizarea blocadei receptorilor α .
 - La pacienții aflați sub anestezie generală blocada receptorilor beta reduce incidența aritmiilor și ischemiei miocardice în timpul inducției și intubației și în perioada postoperatorie. Se recomandă în mod curent ca blocada receptorilor beta să fie menținută și perioperator. Medicul anestezist trebuie să știe despre existența blocadei receptorilor beta datorită potențialelor interacțiuni cu alte medicamente, ce pot determina bradiaritmie, diminuarea tahicardiei reflexe și diminuarea capacității de compensare reflexă a pierderii de sânge.
- Dacă se consideră necesară întreruperea tratamentului cu beta-blocant înaintea intervenției chirurgicale, aceasta trebuie efectuată treptat și finalizată cu 48 ore înaintea anesteziei.
- Cu toate că beta –blocantele selective (beta 1) pot avea un efect mai mic asupra funcției pulmonare decât beta-blocantele neselective, la fel ca toate beta-blocantele, acestea ar trebui evitate la pacienții cu afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii, cu excepția cazului în care există motive clinice întemeiate pentru utilizarea lor. În cazul în care aceste motive clinice există bisoprololul trebuie utilizat cu precauție. În astm bronșic sau bronhopneumopatie obstructivă cronică, ce pot determina simptome, se recomandă administrarea concomitentă a tratamentului bronhodilatator. Ocazional, la pacienții cu astm bronșic poate să apară creșterea rezistenței căilor aeriene, de aceea poate fi necesară creșterea dozei de beta-2 stimulante.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic ”nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Legate de amlodipină:

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

- *Inhibitori ai CYP3A4:* Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori potenți sau moderați ai CYP3A4 (de ex. inhibitori de protează, antifungice azolice, macrolide cum este eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină, determinând un risc crescut de hipotensiune. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

Claritromicina este un inhibitor CYP3A4. Există un risc crescut de hipotensiune arterială la pacienții care primesc claritromicină concomitent cu amlodipină. Se recomandă monitorizarea strictă a pacienților la administrarea amlodipinei concomitent cu claritromicina.

- *Inductori ai CYP3A4:* La administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai CYP3A4, concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și trebuie luată în considerare ajustarea dozei atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, hypericum perforatum).

Nu se recomandă administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut, deoarece la unii pacienți poate fi crescută biodisponibilitatea, determinând creșterea efectelor de scădere a tensiunii arteriale.

Dantrolen (perfuzie)

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, se observă cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienți cu predispoziție pentru hipertermie malignă și tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Efecte ale amlodipinei asupra altor medicamente

Efectele amlodipinei de scădere a tensiunii arteriale se cumulează cu efectele de scădere a tensiunii arteriale ale altor medicamente cu proprietăți antihipertensive.

Tacrolimus

Există un risc de apariție al concentrațiilor sanguine crescute de tacrolimus atunci când este administrat concomitent cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea amlodipinei la un pacient aflat în tratament cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor sanguine și ajustarea dozei de tacrolimus atunci când este cazul.

Inhibitori mTOR ((ținta rapamicinei la mamifere)

Inhibitorii mTOR cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus sunt substraturi ai CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al substratului CYP3A. La utilizarea concomitentă cu inhibitori mTOR, amlodipina poate crește expunerea la inhibitorii mTOR.

Ciclosporină

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase cu ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau alte populații, cu excepția pacienților cu transplant renal, caz în care a fost observată creșterea concentrației minime variabile de ciclosporină (în medie 0% - 40%). Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrațiilor de ciclosporină la pacienții cu transplant renal aflați în tratament cu amlodipină, și dacă este necesar, reducerea dozei de ciclosporină.

Simvastatină

Administrarea concomitentă de doze multiple de 10 mg amlodipină cu 80 mg simvastatină, a dus la o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină în comparație cu simvastatina în monoterapie. Este necesară limitarea dozei de simvastatină la pacienții la care se administrează 20 mg amlodipină zilnic.

În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a afectat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

Legate de bisoprolol:

Asocieri nerecomandate:

- *Antagoniști ai calciului din grupa verapamilului și, în mai mică măsură, din grupa diltiazemului:* Efect inhibitor asupra contractilității, conducerii atrio-ventriculare și tensiunii arteriale. Administrarea intravenoasă de verapamil la pacienții aflați sub tratament cu beta-blocante poate determina hipotensiune arterială marcată și bloc atrio-ventricular.

- *Medicamente antihipertensive cu activitate centrală* cum sunt clonidina, metildopa, moxonidina, rilmenidina: Utilizarea concomitentă a medicamentelor antihipertensive cu acțiune centrală poate agrava insuficiența cardiacă prin scăderea tonusului la nivelul sistemului nervos simpatic (scăderea frecvenței cardiace și debitului cardiac, vasodilatație). Întreruperea bruscă a administrării, în special înainte de întreruperea administrării beta-blocantelor, poate determina creșterea riscului de apariție a "hipertensiunii arteriale de rebound".

Asocieri ce trebuie utilizate cu precauție specială:

- *Antagoniști ai calciului din grupa dihidropiridinelor* cum este nifedipina: Utilizarea concomitentă poate crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale și nu poate fi exclusă creșterea riscului deteriorării suplimentare a funcției pompei ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă.

- *Medicamente antiaritmice din clasa I* (de exemplu: disopiramidă, chinidină, lidocaină, fenitoină, flecainidă, propafenonă): Pot fi potențate efectul asupra timpului de conducere atrio-ventriculară și efectul inotrop negativ.

- *Medicamente antiaritmice din clasa III* (de exemplu: amiodaronă): Poate fi potențat efectul asupra timpului de conducere atrio-ventriculară.

- *Medicamente parasimpatomimetice*: Utilizarea concomitentă poate crește timpul de conducere atrio-ventriculară și riscul de apariție a bradicardiei.

- *Medicamente beta-blocante cu administrare locală* (de exemplu: picături oftalmice pentru tratamentul glaucomului): Pot potența efectele sistemice ale bisoprololului.

- *Insulină și antidiabetice orale*: Potențarea efectului de scădere a glicemiei. Blocada receptorilor beta adrenergici poate masca simptomele hipoglicemiei.

- *Medicamente anestezice*: Diminuarea tahicardiei reflexe și creșterea riscului de apariție a hipotensiunii arteriale (pentru informații suplimentare vezi pct. 4.4).

- *Glicozide digitale*: reducerea frecvenței cardiace, creșterea timpului de conducere atrio-ventriculară.

- *Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)*: AINS pot diminua efectul hipotensor al bisoprololului.

- *Medicamente beta-simpatomimetice* (de exemplu: isoprenalină, dobutamină): Asocierea cu bisoprolol poate diminua efectele ambelor medicamente.

- *Simpatomimetice ce activează atât receptorii α cât și beta-adrenergici* (de exemplu: norepinefrină, epinefrină): Asocierea cu bisoprolol poate evidenția efectele vasoconstrictoare ale acestor medicamente, mediate de către receptorii α -adrenergici, ce determină creșterea tensiunii arteriale și exacerbarea claudicației intermitente. Astfel de interacțiuni sunt considerate a fi mult mai probabile în cazul utilizării beta-blocantelor neselective.

- *Utilizarea concomitentă cu alte medicamente antihipertensive sau medicamente cu potențial hipotensor* (de exemplu: antidepressive triciclice, barbiturice, fenotiazine): poate crește riscul apariției hipotensiunii arteriale.

Asocieri ce trebuie avute în vedere:

- *Mefloquină*: creșterea riscului de apariție a bradicardiei.

- *Inhibitori ai monoaminoxidazei* (cu excepția IMAO-B): Potențarea efectului hipotensor al beta-blocantului dar și creșterea riscului de producere a crizei hipertensive.

- *Rifampicină*: este posibilă o slabă reducere a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al bisoprololului din cauza inducției enzimelor hepatice de metabolizare a medicamentului. În mod normal nu este necesară ajustarea dozei.

- *Derivați de ergotamină*: exacerbarea tulburărilor circulatorii periferice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Bisoprololul are efecte farmacologice care pot determina efecte nocive asupra sarcinii și/sau fătului/nou-născutului. În general, blocantele receptorilor beta-adrenergici reduc perfuzia placentară, care a fost asociată cu întârziere a creșterii, deces intrauterin, avort spontan sau travaliu precoce. Reacțiile adverse (de exemplu: bradicardie, hipoglicemie) pot să apară și la făt sau nou-născut. Dacă este necesar tratamentul cu blocante ale receptorilor beta-adrenergici, este de preferat utilizarea blocantelor selective ale receptorilor beta-1-adrenergici.

Siguranța administrării amlodipinei la femeile gravide nu a fost stabilită.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3).

Administrarea Alotendin nu este recomandată în perioada de sarcină, decât dacă este neapărat necesară. Dacă tratamentul cu Alotendin este considerat necesar, se recomandă monitorizarea fluxului sanguin utero-placentar și a creșterii fetale. În cazul în care apar efecte nocive asupra sarcinii sau fătului trebuie avută în vedere utilizarea unui alt tip de tratament. Nou-născutul trebuie monitorizat cu atenție. Simptomele hipoglicemiei și bradicardia sunt de așteptat să devină manifeste în decursul primelor 3 zile de viață extrauterină.

Alăptarea

Amlodipina este excretată în laptele matern. Proporția dozei materne primite de către sugari a fost estimată la un interval interquartil de 3 - 7%, cu un maxim de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor nu este cunoscut. Nu se cunoaște dacă bisoprololul este excretat în laptele matern la om.

Prin urmare, nu se recomandă administrarea Alotendin în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om pentru medicamentul sub formă de combinație în doză fixă. La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la spermatozoizi, cu toate acestea, datele clinice sunt insuficiente în ceea ce privește potențialul efect al amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu efectuat la șobolan, s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la mascul (vezi pct. 5.3).

Bisoprololul nu a avut nicio influență asupra fertilității sau performanței generale de reproducere în studiile pe animale, în timp ce amlodipina a evidențiat, într-un studiu publicat, efecte adverse asupra parametrilor fertilității masculine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Amlodipina are o influență ușoară sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La pacienții care prezintă amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea de a reacționa poate fi afectată. Într-un studiu efectuat la pacienții cu boală coronariană, bisoprololul nu a afectat capacitatea de a conduce vehicule. Cu toate acestea, din cauza variațiilor individuale ale reacțiilor la administrarea medicamentului, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată.

Acest lucru poate să apară mai ales la inițierea tratamentului, la schimbarea tratamentului și în cazul consumului concomitent de alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse observate în cursul utilizării separate a celor două componente sunt prezentate utilizând următoarea convenție privind frecvența:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Legate de amlodipină:

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului sunt: somnolență, amețeli, cefalee, palpitații, eritem facial tranzitor, dureri abdominale, greață, tumefiere la nivel maleolar, edem și fatigabilitate.

Tulburări hematologice și limfatice:

Foarte rare: Leucopenie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar:

Foarte rare: Reacții alergice

Tulburări metabolice și de nutriție:

Foarte rare: Hiperglicemie

Tulburări psihice:

Mai puțin frecvente: Insomnie, schimbări ale dispoziției (inclusiv anxietate), depresie

Rare: Confuzie

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: Cefalee, amețeli, somnolență (mai ales la inițierea tratamentului)

Mai puțin frecvente: Sincopă, hipoestezie, parestezie, disgeuzie, tremor

Foarte rare: Hipertonie, neuropatie periferică

Cu frecvență necunoscută: Tulburări extrapiramidale

Tulburări oculare:

Frecvente: Tulburări vizuale (inclusiv diplopie)

Tulburări acustice și vestibulare:

Mai puțin frecvente: Tinitus

Tulburări cardiace:

Frecvente: Palpitații

Mai puțin frecvente: Aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)

Foarte rare: Infarct miocardic

Tulburări vasculare:

Frecvente: Eritem facial tranzitor

Mai puțin frecvente: Hipotensiune arterială

Foarte rare: Vasculită

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Frecvente: Dispnee

Mai puțin frecvente: Tuse, rinită

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: Greață, dureri abdominale, dispepsie, alterări ale tranzitului intestinal (inclusiv diaree și constipație)

Mai puțin frecvente: Vărsături, dispepsie, xerostomie

Foarte rare: Gastrită, hiperplazie gingivală, pancreatită

Tulburări hepatobiliare:

Foarte rare: Hepatită, icter, creștere a valorilor enzimelor hepatice (în majoritatea cazurilor cu colestază)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: Alopecie, purpură, depigmentare a pielii, hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem, urticarie
Foarte rare: Angioedem, eritem polimorf, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate
Cu frecvență necunoscută Necroliză Epidermică Toxică

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Frecvente: Umflare a gleznelor, crampe musculare
Mai puțin frecvente: Artralgie, mialgie, dorsalgii

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Mai puțin frecvente: Tulburări de micțiune, nicturie, polakiurie

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

Mai puțin frecvente: Impotență, ginecomastie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Foarte frecvente: Edeme
Frecvente: Fatigabilitate, astenie
Mai puțin frecvente: Dureri toracice, durere nelocalizată, stare generală proastă

Investigații diagnostice:

Mai puțin frecvente: Creștere ponderală, scădere ponderală

Legate de bisoprolol:

Tulburări metabolice și de nutriție:

Rare: Creștere a valorilor serice de trigliceride

Tulburări psihice:

Mai puțin frecvente: Depresie, tulburări de somn
Rare: Coșmaruri, halucinații

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: Amețeli*, cefalee*
Rare: Sincopă

Tulburări oculare:

Rare: Scădere a secreției lacrimale (trebuie avut în vedere dacă pacientul poartă lentile de contact)
Foarte rare: Conjunctivită

Tulburări acustice și vestibulare:

Rare: Deficiențe de auz

Tulburări cardiace:

Mai puțin frecvente: Tulburări de conducere AV, deteriorare a insuficienței cardiace pre-existente, bradicardie

Tulburări vasculare:

Frecvente: Senzație de rece sau amorțeală la nivelul extremităților
Mai puțin frecvente: Hipotensiune arterială

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Mai puțin frecvente: Bronhospasm la pacienții cu astm bronșic sau cu afecțiuni obstructive ale căilor pulmonare în antecedente
Rare: Rinite alergice

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: Tulburări gastro-intestinale cum sunt greață, vărsături, diaree, constipație

Tulburări hepatobiliare:

Rare: Hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Rare: Reacții de hipersensibilitate cum sunt prurit, eritem facial tranzitor, erupție cutanată tranzitorie

Foarte rare Alopecie. Beta-blocantele pot provoca sau agrava psoriazisul sau pot provoca reacții cutanate similare psoriazisului

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Mai puțin frecvente: Slăbiciune musculară și crampe musculare

Tulburări ale aparatului genital și sânelui:

Rare: Disfuncție erectilă

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Frecvente: Senzație de oboseală*

Mai puțin frecvente: Epuizare

Investigații diagnostice:

Rare: Creștere a valorilor enzimelor hepatice (ALAT, ASAT)

*Aceste simptome apar mai ales la inițierea tratamentului. Sunt în general ușoare și adesea dispar după 1-2 săptămâni.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Legat de amlodipină:

Experiența supradozajului intenționat la om este limitată.

Simptome

Datele disponibile sugerează că supradozajul masiv poate determina vasodilatație periferică excesivă și posibilă tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială sistemică prelungită puternică până la șoc cu sfârșit letal.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină; edemul pulmonar se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator.

Măsurile de resuscitare precoce (inclusiv supraîncărcarea volemică) pentru a menține perfuzarea și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

Tratament

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic din cauza supradozajului cu amlodipină necesită măsuri de susținere cardiovasculară, inclusiv monitorizarea frecvență a funcției cardiace și respiratorii, menținerea membrelor inferioare în poziție ridicată, monitorizarea volumului circulator și a debitului urinar.

Un vasoconstrictor poate fi util în restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, cu condiția să nu existe nici o contraindicație pentru utilizarea acestuia. Gluconatul de calciu intravenos poate fi benefic în reversibilitatea efectelor blocării canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntarii sănătoși utilizarea cărbunelui activat până la 2 ore după administrarea amlodipinei 10 mg a arătat că reduce viteza de absorbție a amlodipinei. Deoarece amlodipina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să fie eficientă.

Legat de bisoprolol:

Simptome

Cele mai frecvente semne ale supradozajului cu beta-blocante sunt bradicardia, hipotensiunea arterială, bronhospasmul, insuficiența cardiacă acută și hipoglicemia..

Există o largă variabilitate interindividuală a sensibilității la administrarea unei doze unice mari de bisoprolol, pacienții cu afecțiuni cardiace fiind evident mai sensibili la efectul bisoprololului.

Tratament

În general, dacă se produce supradozajul, se recomandă întreruperea tratamentului cu bisoprolol și efectuarea tratamentului de susținere și simptomatic. Datele limitate sugerează că bisoprololul este greu dializabil. Pe baza acțiunilor farmacologice așteptate și recomandărilor făcute pentru alte beta-blocante, următoarele măsuri de ordin general pot fi considerate corecte din punct de vedere clinic.

Bradycardie: Se recomandă administrarea intravenoasă de atropină. Dacă răspunsul terapeutic este inadecvat, poate fi administrată, cu precauție, isoprenalină sau alt medicament cu proprietăți cronotrop pozitive. În unele cazuri poate fi necesară inserarea transvenoasă a unui pacemaker.

Hipotensiune arterială: Trebuie administrate intravenos fluide și medicamente vasopresoare. Poate fi utilă administrarea intravenoasă de glucagon.

Bloc AV (de gradul II sau III): Pacienții trebuie monitorizați cu atenție și trebuie să li se administreze isoprenalină în perfuzie sau trebuie să li se insereze transvenos un pacemaker.

Agravarea acută a insuficienței cardiace: Se recomandă administrarea intravenoasă de diuretice, medicamente inotrop pozitive, medicamente vasodilatatoare.

Bronhospasm: Administrarea de medicamente bronhodilatatoare cum sunt: isoprenalina, medicamentele beta-2-simpatomimetice și/sau aminofilina trebuie administrate.

Hipoglicemie: Administrarea intravenoasă de glucoză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente beta-blocante selective și alte antihipertensive, codul ATC: C07FB07

Mecanismul de acțiune al amlodipinei

Amlodipina inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu mai ales în musculatura netedă (blocant al canalelor de calciu lent sau antagonist al ionilor de calciu).

Mecanismul acțiunii antihipertensive se datorează unui efect relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede, reducându-se astfel rezistența vasculară periferică.

Mecanismul exact prin care amlodipina ameliorează angina nu a fost complet determinat, dar următoarele două acțiuni au un rol:

1. Amlodipina dilată arteriolele periferice și, prin urmare, reduce rezistența periferică totală (post sarcină). Prin urmare nu apare tahicardia reflexă, se reduce consumul de energie al miocardului și necesarul de oxigen.

2. Mecanismul de acțiune implică probabil și dilatarea arterelor și arteriolelor coronare, crescând aportul de oxigen atât în celulele normale cât și în cele ischemice. Această dilatare crește aportul de oxigen în mușchii cardiac chiar și în cazurile de spasm al arterelor coronare (angină Prinzmetal).

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu hipertensiune arterială, o singură doză pe zi determină reduceri semnificative clinic ale tensiunii arteriale, atât în clinostatism, cât și în ortostatism timp de 24 ore. Deoarece efectul farmacologic al amlodipinei este lent, nu determină hipotensiune arterială bruscă.

La pacienții cu angină, administrarea unei singure doze de amlodipină zilnic mărește timpul de efort total, întârzie apariția crizelor de angină și a subnivelării segmentului ST, și scade, atât frecvența crizelor de angină, cât și numărul de comprimate de trinitrat de gliceril.

În timpul tratamentului cu amlodipină nu au fost observate efecte metabolice, de exemplu asupra metabolismului lipidelor plasmatic, metabolismului glucidic sau acidului uric plasmatic și se poate utiliza la pacienții cu astm bronșic.

Mecanismul de acțiune al bisoprololului

Bisoprololul este un blocant selectiv al receptorilor beta-1-adrenergici, lipsit de activitate stimulantă intrinsecă (ASI) și cu activitate importantă de stabilizare membranară.

Are afinitate foarte scăzută pentru receptorii beta-2-adrenergici din mușchiul neted de la nivelul bronhiilor și vaselor precum și pentru receptorii beta-2-adrenergici implicați în reglarea metabolismului. Prin urmare, nu este de așteptat ca bisoprololul să influențeze rezistența căilor respiratorii și efectele metabolice beta-2 mediate. Selectivitatea beta-1 se extinde și în cazul dozelor ce depășesc intervalul dozelor terapeutice. Bisoprololul nu are efect inotrop negativ pronunțat.

Bisoprololul își manifestă efectul terapeutic maxim după 3-4 ore de la administrare.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 10-12 ore asigură eficacitatea terapeutică pentru intervalul de 24 ore în cazul administrării unice zilnice.

Efectul antihipertensiv maxim al bisoprololului este atins, în general, după 2 săptămâni.

În cazul administrării acute la pacienții cu boală coronariană fără insuficiență cronică, bisoprololul reduce frecvența cardiacă și volumul bătaie, reducând astfel debitul cardiac și consumul de oxigen. În cazul administrării de lungă durată scade rezistența periferică crescută inițial.

Printre altele, inhibarea activității reninei plasmatică este luată în discuție ca mecanism responsabil pentru efectul antihipertensiv al beta-blocanților.

Efectul farmacodinamic al medicamentului sub formă de combinație în doză fixă

Această combinație în doză fixă permite creșterea eficacității antihipertensive și efectului anti-anginos printr-un mecanism de acțiune complementar al celor două componente: efect vasoselectiv al blocării canalelor de calciu dat de amlodipină (scade rezistența periferică) și bisoprololul care este beta-blocant selectiv (scade sarcina cardiacă).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Amlodipina:

Absorbție

După administrarea orală, amlodipina este bine absorbită cu un maxim al concentrației plasmatice cuprins între 6-12 ore după administrare. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de aportul alimentar concomitent. Biodisponibilitatea absolută este estimată la 64-80%.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Concentrația plasmatică la starea de echilibru (5-15 ng/ml) se atinge după 7-8 zile după administrarea dozei zilnice consecutive. Studiile *in vitro* au arătat că aproximativ 93-98% din amlodipină se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare și eliminare

Amlodipina este intens metabolizată (aproximativ 90%) pe cale hepatică la derivați piridinici inactivi. 10% din compusul inițial și 60% din metaboliții inactivi sunt excretați prin urină, 20-25% prin materii fecale. Scăderea concentrației plasmatice sugerează caracteristici bifazice. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 35-50 ore la administrarea unei doze zilnice unice.

Clearance-ul total este de 7 ml/min/kg (în cazul pacienților cu o greutate de 60 kg: 25 l/oră). În cazul pacienților vârstnici valoarea este de 19 l/oră.

Vârstnici

Timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime este similar la vârstnici și la pacienții mai tineri. Clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creșteri ale „ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp” (ASC) și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. În urma studiului la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă congestivă este de așteptat o creștere a ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Amlodipina este intens metabolizată în metaboliți inactivi. 10% este excretată nemodificată în urină. Modificările concentrației de amlodipină nu sunt corelate cu gradul de insuficiență renală. La acești pacienți se poate utiliza doza recomandată de amlodipină. Amlodipina nu este dializabilă.

Insuficiență hepatică

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei scăzut, ceea ce determină un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung și o creștere a ASC de aproximativ 40-60%.

Bisoprolol:

Absorbție

După administrarea orală bisoprololul este absorbit aproape complet (> 90%) din tractul gastro-intestinal. Din cauza metabolizării sale reduse la primul pasaj hepatic (aproximativ 10%), are o biodisponibilitate absolută de aproximativ 90% după administrare orală.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de 3,5 l/kg greutate corporală. Procentul de legare de proteinele plasmatice este de aproximativ 30%.

Metabolizare și eliminare

Bisoprololul este eliminat din organism pe 2 căi: 50% este transformat la nivel hepatic în metaboliți inactivi, care sunt eliminați pe cale renală. Restul de 50% este excretată sub formă nemodificată pe cale renală. Având în vedere că eliminarea are loc în rinichi și ficat în aceeași măsură, nu este necesară o ajustare a dozei de bisoprolol la pacienții cu tulburări ușoare sau moderate ale funcției hepatice sau renale. Clearance-ul total al medicamentului este de aproximativ 15 l/oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 10-12 ore.

Bisoprololul are o cinetică lineară, independentă de vârstă.

Medicamentul sub formă de combinație în doză fixă:

Nu au fost făcute studii de interacțiune farmacocinetică între cei 2 compuși. Chiar dacă există o interacțiune – conform rezultatelor studiilor de bioechivalență-extinderea acestei ipotetice interacțiuni trebuie să fie aceeași în cazul administrării comprimatelor de Alotendin ca și în cazul administrării separate a celor două substanțe în aceleași doze ca și în combinația în doză fixă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Legate de amlodipină:

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan și șoarece au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Carcinogenitate

Studiile la șobolani și șoareci tratați cu maleat de amlodipină pe o perioadă de până la 2 ani la concentrații calculate la nivelul dozei zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 amlodipină mg/kg/zi nu au pus în evidență efecte carcinogene ale medicamentului.

Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu, doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare, exprimată în mg/m³) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoarece, dar nu și pentru șobolan.

Mutagenitate

Studiile de mutagenitate efectuate cu maleat de amlodipină nu au pus în evidență efecte ale medicamentului la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

Fertilitate

Investigațiile standard de fertilitate nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității șobolanilor tratați cu maleat de amlodipină (masculi tratați 64 zile și femele tratate timp de 14 zile înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg/zi (de 8 ori maximul dozei recomandate la om având ca bază de calcul mg/m²*). Cu toate acestea, într-un studiu publicat, în care șobolanii de sex masculin au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 de zile, la o doză similară cu doza recomandată la om, pe baza calculului mg/kg, s-a evidențiat o scădere a concentrației hormonului foliculostimulant (HFS) plasmatic și a concentrației de testosteron, precum și scăderea densității spermei și a numărului de spermatozoide mature și celule Sertoli.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Legate de bisoprolol:

Datele preclinice nu indică vreun risc special pentru om, pe baza studiilor obișnuite de toxicitate a dozei unice sau a dozelor repetate, genotoxicitate, carcinogenitate, toxicitate asupra funcției de reproducere. Testele privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au arătat că bisoprololul nu a influențat fertilitatea sau abilitatea de reproducere.

Ca și alte beta-blocante, bisoprololul a determinat toxicitate maternă (diminuarea aportului alimentar și a creșterii ponderale) și embrio/fetală (creștere a incidenței resorbțiilor, greutate scăzută a puilor la naștere, întârziere a dezvoltării fizice), dar nu a avut efect teratogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu
Amidon glicolat de sodiu (tip A)
Celuloză microcristalină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie de carton cu blistere din OPA-Al-PVC/Al conținând 28, 30, 56 sau 90 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106, Budapesta,
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12279/2019/01-04

12280/2019/01-04

12281/2019/01-04

12282/2019/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2023