

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**АЛОТЕНДИН**

**(ALOTENDIN<sup>o</sup>)**

## **Склад:**

*діючі речовини:* амлодипін, бісопролол;

1 таблетка Алотендину 5 мг / 5 мг містить 5 мг бісопрололу фумарату та 5 мг амлодипіну, що відповідає 6,95 мг амлодипіну бесилату;

1 таблетка Алотендину 10 мг / 5 мг містить 10 мг бісопрололу фумарату та 5 мг амлодипіну, що відповідає 6,95 мг амлодипіну бесилату;

1 таблетка Алотендину 5 мг / 10 мг містить 5 мг бісопрололу фумарату та 10 мг амлодипіну, що відповідає 13,9 мг амлодипіну бесилату;

1 таблетка Алотендину 10 мг / 10 мг містить 10 мг бісопрололу фумарату та 10 мг амлодипіну, що відповідає 13,9 мг амлодипіну бесилату;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки по 5 мг / 5 мг:* білого або майже білого кольору, продовгуваті, трохи двоопуклі таблетки без запаху, з ризкою з одного боку і з гравіруванням MS з іншого боку;

*таблетки по 10 мг / 5 мг:* білого або майже білого кольору, овальні, трохи двоопуклі таблетки без запаху, з ризкою з одного боку і з гравіруванням MS з іншого боку;

*таблетки по 5 мг / 10 мг:* білого або майже білого кольору, круглі, плоскі з фаскою таблетки, без запаху, з ризкою з одного боку і з гравіруванням MS з іншого боку;

*таблетки по 10 мг / 10 мг:* білого або майже білого кольору, круглі, трохи двоопуклі таблетки без запаху, з ризкою з одного боку і з гравіруванням MS з іншого боку.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні β-блокатори та інші гіпотензивні засоби.

Код АТХ C07 FB.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Амлодипін – антагоніст іонів кальцію (блокатор повільних кальцієвих каналів), який блокує трансмембранний потік іонів кальцію до клітин гладеньких м'язів міокарда та судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений безпосередньою релаксаційною дією на гладеньку мускулатуру судин. Антиангінальний ефект амлодипіну забезпечується двома механізмами:

- 1) розширення периферичних артеріол і, як результат, зменшення загального периферичного опору (постнавантаження). Оскільки частота серцевих скорочень не змінюється, зниження навантаження на серце зменшує споживання енергії міокардом та його потребу у кисні;
- 2) розширення основних коронарних артерій та артеріол як у незмінених, так і в ішемізованих зонах міокарда. Ця дилатація збільшує надходження кисню до міокарда у хворих на вазоспастичну стенокардію (стенокардія Принцметала або варіантна стенокардія).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією прийом амлодипіну 1 раз на добу забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску протягом 24 годин. Завдяки повільному початку дії амлодипіну різкого зниження артеріального тиску не спостерігається.

У пацієнтів зі стенокардією амлодипін подовжує загальний час можливого фізичного навантаження, час до виникнення нападу стенокардії та збільшує час до виникнення значущої депресії сегмента ST, а також знижує частоту нападів стенокардії та зменшує потребу у застосуванні нітрогліцерину.

Амлодипін не викликає небажаних метаболічних ефектів або змін рівня ліпідів у плазмі крові, тому його можна застосовувати пацієнтам з бронхіальною астмою, цукровим діабетом та подагрою.

Бісопролол – потужний, високоселективний блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторів, без внутрішньої симпатоміметичної активності та суттєвих мембраностабілізуючих властивостей.

Він демонструє тільки низьку спорідненість до  $\beta_2$ -рецепторів гладеньких м'язів бронхів і судин, а також до  $\beta$ -рецепторів, пов'язаних з метаболічним регулюванням. Таким чином, бісопролол не впливає на опір дихальних шляхів і на  $\beta_2$ -опосередковані метаболічні ефекти. Селективність  $\beta_1$ -рецепторів виходить за межі терапевтичного діапазону доз. Бісопролол не має явного негативного інотропного ефекту.

Максимальний ефект з'являється через 3–4 години після перорального застосування.

Період напіввиведення з плазми крові становить 10–12 годин, це забезпечує терапевтичний ефект протягом 24 годин після одноразового прийому добової дози.

Зазвичай максимальний гіпертензивний ефект проявляється через 2 тижні застосування.

При невідкладному введенні у пацієнтів з ішемічною хворобою серця без хронічної серцевої недостатності бісопролол знижує частоту серцевих скорочень і ударний об'єм, а отже, серцевий викид і споживання кисню. При постійному прийомі спочатку підвищена

периферична резистентність знижується.

Антигіпертензивний ефект  $\beta$ -блокаторів обумовлений зниженням активності реніну.

#### Комбінація амлодипіну/бісопрололу

Ця комбінація дозволяє підвищити антигіпертензивну і антиангінальну ефективність за рахунок комплементарного механізму дії двох активних речовин: вазоселективної дії блокатора кальцієвих каналів амлодипіну (знижує периферичний опір) і кардіоселективного  $\beta$ -блокатора бісопрололу (знижує серцевий викид).

#### *Фармакокінетика.*

##### Амлодипін

##### *Всмоктування*

Після перорального прийому у терапевтичних дозах амлодипін добре всмоктується і досягає максимальної концентрації у крові через 6–12 годин після прийому. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну. Абсолютна біодоступність становить від 64 % до 80 %.

##### *Розподіл*

Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Рівноважна концентрація у плазмі крові (5–15 нг/мл) досягається після 7–8 днів безперервного застосування препарату. Дослідження *in vitro* показали, що приблизно 97,5 % циркулюючого амлодипіну зв'язується з білками плазми крові.

##### *Біотрансформація та виведення*

Амлодипін метаболізується (близько 90 %) у печінці з утворенням неактивних метаболітів. 10 % препарату виводиться з сечею у незміненому стані, 60 % – у вигляді метаболітів, 20–25 % – з калом. Зниження концентрації плазми має біфазні характеристики.

Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 35–50 годин, що дозволяє призначати препарат 1 раз на добу.

Загальний кліренс — 7 мл/хв/кг (якщо вага пацієнта становить 60 кг, — 25 л/год, у пацієнтів літнього віку — 19 л/год).

##### *Пацієнти літнього віку*

Час досягнення пікових концентрацій амлодипіну в плазмі крові у літніх і молодих людей однаковий. У літніх пацієнтів кліренс амлодипіну має тенденцію до зниження, що веде до збільшення AUC та періоду напіввиведення. Збільшення AUC і періоду напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю відповідало очікуванням у досліджуваній віковій групі (див. розділ «Особливості застосування»).

##### *Пацієнти із нирковою недостатністю*

Амлодипін інтенсивно перетворюється в неактивні метаболіти. 10 % незміненої сполуки виділяється з сечею. Зміни концентрації амлодипіну в плазмі крові не пов'язані зі ступенем ниркової недостатності. Цим пацієнтам можна назначати звичайні дози амлодипіну. Амлодипін не виводиться шляхом діалізу.

#### *Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки*

Доступні дуже обмежені клінічні дані щодо застосування амлодипіну пацієнтам із печінковою недостатністю. У пацієнтів із печінковою недостатністю кліренс амлодипіну знижений, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та AUC приблизно на 40–60 %.

#### Бісопролол

##### *Всмоктування*

Бісопролол майже повністю (до 90 %) всмоктується зі шлунково-кишкового тракту.

Абсолютна біодоступність бісопрололу становить приблизно 90 % після перорального прийому — ефект першого проходження через печінку дуже незначний (приблизно 10 %).

##### *Розподіл*

Об'єм розподілу – 3,5 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові – 30 %.

##### *Біотрансформація та виведення*

Бісопролол виводиться з організму двома шляхами. 50 % метаболізується печінкою до неактивних метаболітів, які потім виводяться нирками. Решта 50 % виводиться нирками у незміненому стані.

Оскільки бісопролол однаковою мірою виводиться нирками і через печінку, для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого чи помірного ступеня або нирковою недостатністю не потрібно коригування дози. Загальний кліренс становить приблизно 15 л/год. Період напіввиведення становить 10–12 годин.

Кінетика бісопрололу лінійна і не залежить від віку.

#### Комбінація амлодипіну/бісопрололу

Дослідження фармакокінетичної взаємодії між цими двома сполуками не проводилося. Навіть якщо така взаємодія існує, — згідно з результатами дослідження біоеквівалентності — у разі застосування Алотендину вона повинна бути такою ж, як і в разі застосування амлодипіну і бісопрололу окремо в тих же дозах, що й в комбінації.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Артеріальна гіпертензія, як монотерапія або у комбінації з іншими антигіпертензивними засобами.

Хронічна стабільна стенокардія, як монотерапія або у комбінації з іншими антиангінальними

засобами.

Як замісна терапія у пацієнтів, у яких артеріальний тиск та/або хронічна стабільна стенокардія адекватно контролюється одночасним застосуванням амлодипіну і бісопрололу у тих самих дозуваннях.

### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до активних речовин або похідних дигідропіридину, або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

*Протипоказання для застосування амлодипіну:*

- Артеріальна гіпотензія тяжкого ступеня.
- Шок (включаючи кардіогенний шок).
- Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад стеноз аорти тяжкого ступеня).
- Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.
- Нестабільна стенокардія.

*Протипоказання для застосування бісопрололу:*

- Гостра серцева недостатність або серцева недостатність у стані декомпенсації, що потребує інотропної терапії.
- Кардіогенний шок.
- Атріовентрикулярна (АВ) блокада II-III ступенів.
- Синдром слабкості синусного вузла.
- Синоатріальна блокада, брадикардія (частота серцевих скорочень менше 60 на хвилину), артеріальна гіпотензія перед початком лікування (сistolічний артеріальний тиск < 100 мм рт. ст.).
- Симптоматична гіпотензія.
- Бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легенів.
- Виражені порушення периферичного кровообігу, синдром Рейно.
- Нелікована феохромоцитома.
- Метаболічний ацидоз.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Амлодипін

Препарати, одночасне застосування з якими потребує обережності: тіазидні діуретики, бета-блокатори, нітрати пролонгованої дії, сублінгвальний нітрогліцерин, нестероїдні протизапальні засоби, антибіотики та пероральні цукрознижувальні препарати.

Одночасне застосування амлодипіну з дигоксином не призводить до зміни концентрації дигоксину у плазмі крові та не впливає на його нирковий кліренс.

Одночасне застосування амлодипіну з циметидином не впливає на фармакокінетику амлодипіну.

Одночасне застосування амлодипіну з варфарином суттєво не впливає на протромбіновий час.

*Вплив інших лікарських засобів на амлодипін.*

- *Інгібітори CYP3A4.* Одночасне застосування амлодипіну та інгібіторів CYP3A4 потужної або помірної дії (інгібітори протеаз, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин чи кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значущого підвищення експозиції амлодипіну, що підвищує ризик виникнення гіпотензії. Клінічне значення таких змін може бути більш вираженим у пацієнтів літнього віку. Може бути необхідним клінічне спостереження за станом пацієнта та підбір дози.

- *Індуктори CYP3A4.* При одночасному застосуванні індукторів CYP3A4 концентрація амлодипіну в плазмі крові може змінюватися. Тому слід контролювати артеріальний тиск і регулювати дозу як під час, так і після супутнього лікування, особливо при застосуванні сильних індукторів CYP3A4 (наприклад, рифампіцину, звіробою звичайного).

Не рекомендується застосовувати амлодипін разом із грейпфрутом або з грейпфрутовим соком, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність може бути збільшена, що призведе до посилення гіпотензивного ефекту препарату.

- *Дантролен (інфузії).*

У тварин спостерігалися шлуночкові фібриляції з летальним наслідком та серцево-судинний колапс, що асоціювалися з гіперкаліємією, після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендовано уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, при схильності пацієнта до злоякісної гіпертермії та при лікуванні злоякісної гіпертермії.

*Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби.*

Гіпотензивний ефект амлодипіну потенціює гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних засобів.

*Такролімус.*

Існує ризик підвищення рівня такролімусу в крові при одночасному застосуванні з амлодипіном. Щоб уникнути токсичності такролімусу при супутньому застосуванні амлодипіну, потрібен моніторинг рівня такролімусу в крові та, у разі необхідності, корекція дозування.

*mTOR-інгібітори (mammalian target of rapamycin — мішень рапаміцину в ссавців)*

Такі mTOR-інгібітори, як сиролімус, темсиролімус і еверолімус, є субстратами CYP3A. Амлодипін є слабким інгібітором CYP3A. При одночасному застосуванні амлодипіну з

mTOR-інгібіторами він може посилювати вплив останніх.

#### *Кларитроміцин.*

Підвищується ризик виникнення артеріальної гіпотензії у пацієнтів, які одночасно застосовують кларитроміцин та амлодипін, оскільки кларитроміцин є інгібітором CYP3A. Рекомендується клінічне спостереження за станом таких пацієнтів.

#### *Циклоспорин.*

Дослідження взаємодій циклоспорину та амлодипіну проводили тільки під час застосування пацієнтам із трансплантованою ниркою, у яких спостерігалось змінне підвищення залишкової концентрації циклоспорину (в середньому на 0–40 %). Для пацієнтів із трансплантованою ниркою, які застосовують амлодипін, слід розглянути можливість моніторингу концентрацій циклоспорину та, у разі необхідності, зменшити дозу циклоспорину.

#### *Симвастатин.*

Одночасне застосування багаторазових доз амлодипіну 10 мг та симвастатину в дозі 80 мг призводило до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із застосуванням лише симвастатину. Для пацієнтів, які застосовують амлодипін, дозу симвастатину слід обмежити до 20 мг на добу.

Клінічні дослідження взаємодії препарату показали, що амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину або варфарину.

#### Бісопролол

##### Не рекомендується одночасне призначення:

- Антагоністи кальцію (верапаміл і меншою мірою – дилтіазем): негативно впливають на скорочення, передсердно-шлуночкову провідність та артеріальний тиск. Внутрішньовенне введення верапамілу пацієнтам, які застосовують β-блокатори, може призвести до значної артеріальної гіпотензії та атріовентрикулярної блокади.
- Гіпертензивні препарати центральної дії (клонідин, метилдопа, моксонодин, рилменідин): одночасне призначення цих препаратів може призвести до зменшення ЧСС (частота серцевих скорочень), хвилинного об'єму серця і вазодилатації. Раптова відміна препарату підвищує ризик синдрому відміни у вигляді артеріальної гіпертензії.

##### Препарати, одночасне застосування з якими потребує обережності:

- Антагоністи кальцію типу дигідропіридину, такі як фелодипін, ніфедипін: супутнє застосування з бісопрололом підвищує ризик артеріальної гіпотензії, і не можна виключати ризик подальшого погіршення насосної функції шлуночків у пацієнтів із серцевою недостатністю.
- Антиаритмічні препарати класу I (наприклад, дизопірамід, хінідин, лідокаїн, фенітоїн, флекаїнід, пропафенон): вплив на АВ-провідність та негативний вплив на інотропну функцію міокарда.
- Антиаритмічні препарати класу III (наприклад, амідарон): вплив на АВ-провідність може бути посилений.

- *Парасимпатоміметики*: при одночасному застосуванні з бісопрололом можуть викликати збільшення часу передсердно-шлуночкової провідності і тим самим підвищувати ризик брадикардії.
- *Місцеві засоби, що містять β-блокатори* (очні краплі для лікування глаукоми) можуть доповнювати системну дію бісопрололу.
- *Інсулін та пероральні протидіабетичні засоби*: посилення гіпоглікемічного ефекту. Блокада β-аренорецепторів може маскувати ознаки гіпоглікемії.
- *Знеболювальні засоби*: загасання рефлекторної тахікардії і підвищення ризику виникнення гіпотензії (більш детально про загальну анестезію див. у розділі «Особливості застосування»).
- *Серцеві глікозиди*: зниження ЧСС, подовження атріовентрикулярної провідності.
- *Нестероїдні протизапальні засоби*: зниження антигіпертензивного ефекту.
- *β-симпатоміметики (ізопреналін, добутамін)*: комбінація з бісопрололом може знизити ефекти обох препаратів.
- *Симпатоміметики, які активують α- і β-адренорецептори* (наприклад адреналін, норадреналін): при застосуванні з бісопрололом може проявитися опосередкований α-адренорецепторами вазоконстрикторний ефект цих препаратів, що призведе до підвищення артеріального тиску. Подібна взаємодія більш імовірна при застосуванні неселективних β-блокаторів.
- *Антигіпертензивні засоби, а також інші лікарські засоби, що мають потенціал зниження артеріального тиску* (наприклад, трициклічні антидепресанти, барбітурати, фенотіазини), при застосуванні з бісопрололом підвищують ризик виникнення гіпотензії.

#### Препарати, щодо одночасного застосування яких є застереження:

- *Мефлохін*: підвищується ризик брадикардії.
- *Інгібітори моноаміноксидази* (за винятком інгібіторів MAO-B): посилення гіпотензивного ефекту β-блокаторів, а також підвищення ризику гіпертензивного кризу.
- *Рифампіцин*: можливе незначне зменшення періоду напіввиведення бісопрололу у зв'язку з впливом на метаболізм препарату печінкових ферментів. Але коригування дози не потрібно.
- *Похідні ерготаміну*: загострення порушень периферичного кровообігу.

### **Особливості застосування.**

#### Амлодипін

Безпечність та ефективність застосування амлодипіну при гіпертонічному кризі не оцінювали.

*Пацієнти із серцевою недостатністю.*

Даній категорії пацієнтів амлодипін слід застосовувати з обережністю. У ході довготривалого плацебоконтрольованого дослідження у пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня

[клас III та IV за класифікацією NYHA (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація)] при застосуванні амлодипіну частота випадків розвитку набряку легень була вищою порівняно із застосуванням плацебо. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони підвищують ризик серцево-судинних ускладнень та летальних випадків у майбутньому.

#### *Пацієнти із порушенням функції печінки.*

Період напіввиведення амлодипіну та параметри AUC вищі у пацієнтів із порушенням функції печінки; рекомендацій стосовно доз препарату немає. Тому даній категорії пацієнтів слід розпочинати застосування амлодипіну із найнижчої дози. Слід бути обережними як на початку застосування препарату, так і під час збільшення дози. Пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю може бути необхідним повільний підбір дози та ретельне спостереження.

#### *Пацієнти літнього віку.*

Збільшувати дозу препарату даній категорії пацієнтів слід з обережністю.

#### *Пацієнти із нирковою недостатністю.*

Цій категорії пацієнтів слід застосовувати звичайні дози препарату. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушень функцій нирок. Амлодипін не видаляється шляхом діалізу.

#### Бісопролол

Пацієнтам з ішемічною хворобою серця лікування не слід припиняти раптово без нагальної потреби, тому що це може призвести до транзиторного погіршення стану. Бісопролол слід призначати з обережністю пацієнтам з артеріальною гіпертензією або стенокардією, яка пов'язана з серцевою недостатністю.

Бісопролол слід застосовувати з обережністю у таких випадках:

- цукровий діабет зі значним коливанням рівня глюкози крові — симптоми гіпоглікемії (наприклад тахікардія, прискорене серцевиття або пітливість) можуть маскуватися;
- суворе голодування або дієта;
- супутня десенсибілізуюча терапія. Бісопролол може підвищувати чутливість до алергенів і вираженість анафілактоїдних реакцій. У таких випадках лікування адреналіном не завжди дає позитивний ефект;
- АВ-блокада першого ступеня;
- стенокардія Принцметала; спостерігалися випадки коронарного спазму судин. Незважаючи на високу бета 1 селективність, напади стенокардії не можуть бути повністю купіровані при призначенні бісопрололу пацієнтам зі стенокардією Принцметала;
- облітеруюче захворювання периферичних артерій (на початку терапії можливе посилення скарг);
- псоріаз. Хворим на псоріаз або при наявності псоріазу в анамнезі бісопролол потрібно

застосовувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користі/ризиків;

- тиреотоксикоз. При лікуванні бісопрололом симптоми тиреотоксикозу можуть приховуватися;

- феохромоцитома. Пацієнтам з феохромоцитомою бісопролол можна застосовувати тільки після терапії блокаторами  $\alpha$ -адренорецепторів;

- загальна анестезія. Перед проведенням загальної анестезії необхідно обов'язково попередити лікаря-анестезіолога про прийом блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів. Застосування  $\beta$ -блокаторів знижує ризик аритмії та ішемії міокарда протягом наркозу, інтубації та післяопераційного періоду. Рекомендовано продовжувати застосування  $\beta$ -блокаторів під час інтраопераційного періоду. Анестезіолог повинен враховувати потенційну взаємодію з іншими ліками, яка може призвести до брадіаритмії, рефлекторної тахікардії та зниження можливостей рефлекторного механізму компенсації зниження тиску. У разі відміни бісопрололу перед оперативними втручаннями дозу слід поступово знизити та припинити прийом препарату за 48 годин до загальної анестезії;

- бронхіальна астма та інші хронічні обструктивні захворювання дихальних шляхів. Незважаючи на те, що кардіоселективні  $\beta$ -блокатори ( $\beta_1$ ) мають менший вплив на функцію легень порівняно із неселективними  $\beta$ -блокаторами, слід уникати їх застосування, як і всіх  $\beta$ -блокаторів, при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів, якщо немає вагомих причин для проведення терапії. У разі необхідності бісопролол слід застосовувати з обережністю. При бронхіальній астмі та інших хронічних обструктивних захворюваннях дихальних шляхів, які можуть викликати симптоми, бронхолітичну терапію слід застосовувати супутньо. Іноді у пацієнтів, які страждають на астму, може підвищуватися опір дихальних шляхів, тому дозу  $\beta_2$ -стимуляторів, можливо, доведеться збільшити.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### ***Вагітність.***

Бісопролол має фармакологічні властивості, які можуть спричинити шкідливий вплив на перебіг вагітності та/або розвиток плода/новонародженого.

$\beta$ -адреноблокатори зменшують плацентарну перфузію, що спричиняє затримку росту, замирання плода, спонтанний аборт, дострокові пологи. У плода і новонародженого можуть спостерігатися гіпоглікемія і брадикардія. Якщо лікування  $\beta$ -блокаторами є необхідним, то переважають селективні  $\beta_1$ -адреноблокатори.

Безпечність застосування амлодипіну жінкам у період вагітності не встановлена.

Застосовувати амлодипін у період вагітності рекомендується лише у тих випадках, коли немає безпечнішої альтернативи, а ризик, пов'язаний із самим захворюванням, перевищує можливу шкоду від лікування для матері та плода.

У ході досліджень на тваринах при застосуванні високих доз спостерігалася репродуктивна токсичність.

Лікарський засіб не слід застосовувати у період вагітності, якщо для цього не має чітких показань. Якщо лікування Алотендином вважається необхідним, слід проводити моніторинг

матковоплацентарного кровообігу і росту плода. У разі негативного впливу на вагітність або плід слід вирішити питання щодо альтернативного лікування. Новонароджені повинні знаходитися під ретельним контролем. Гіпоглікемія та брадикардія зазвичай можуть очікуватися у перші 3 дні.

#### *Годування груддю.*

Амлодипін проникає в грудне молоко. Частка вихідної дози, прийнятої матір'ю, яку отримує немовля, оцінювалася в інтерквартильному діапазоні як 3–7 %, максимум 15 %. Вплив амлодипіну на немовлят невідомий.

Невідомо, чи проникає бісопролол у грудне молоко.

У зв'язку з цим застосовувати таблетки амлодипіну/бісопрололу у період годування груддю не рекомендується.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

Амлодипін може чинити незначний або помірний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Якщо пацієнти, що приймають амлодипін, страждають від запаморочення, головного болю, втоми або нудоти, здатність реагувати може бути порушена.

У дослідженні пацієнтів з ішемічною хворобою серця бісопролол не впливав на швидкість реакції.

Під впливом лікарського засобу Алотендин здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами може порушуватися, що залежить від індивідуальної реакції пацієнта. Такий вплив можливий в основному на початку терапії, під час зміни терапії і при одночасному вживанні алкоголю.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Рекомендована добова доза лікарського засобу Алотендин становить 1 таблетку відповідного дозування, приймати незалежно від прийому їжі, бажано вранці. Таблетки ковтати не розжовуючи.

Лікування не слід припиняти раптово, тому що це може призвести до тимчасового погіршення клінічного стану. Особливо це стосується пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Рекомендується поступове зниження дози.

#### *Порушення функції печінки*

У разі печінкової недостатності елімінація амлодипіну уповільнюється. Спеціальні рекомендації щодо дозування амлодипіну відсутні, тому пацієнтам з порушенням функції печінки препарат необхідно призначати з обережністю. У разі тяжкої печінкової недостатності добова доза

бісопрололу не повинна перевищувати 10 мг.

#### *Пацієнти із нирковою недостатністю*

Для пацієнтів з легкою або середньою нирковою недостатністю не потрібно змінювати дозування. Амлодипін не виводиться шляхом діалізу. У разі тяжкої ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 20 мл/хв) добова доза бісопрололу не повинна перевищувати 10 мг.

#### *Пацієнти літнього віку*

Літнім людям можна призначати звичайні дози препарату, однак при збільшенні дози рекомендується дотримуватися обережності (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

#### *Діти.*

Ефективність і безпека застосування лікарського засобу дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені.

Алотендин не рекомендується застосовувати дітям.

### ***Передозування.***

#### Амлодипін

Досвід навмисного передозування препарату обмежений.

**Симптоми:** наявна інформація дає підстави вважати, що значне передозування амлодипіну призведе до надмірної периферичної вазодилатації та, можливо, до рефлекторної тахікардії. Повідомлялося про розвиток значної та тривалої системної артеріальної гіпотензії, включаючи шок із летальним наслідком.

**Лікування:** клінічно значуща артеріальна гіпотензія, зумовлена передозуванням амлодипіну, вимагає активної підтримки діяльності серцево-судинної системи, включаючи моніторинг функцій серця та дихання, моніторинг об'єму циркулюючої рідини та сечовиділення. Пацієнт повинен перебувати у положенні лежачи з піднятими нижніми кінцівками.

Для відновлення тону судин та артеріального тиску можна застосувати судинозвужувальні препарати, упевнившись у відсутності протипоказань до їх застосування. Застосування кальцію глюконату внутрішньовенно може сприяти нівелюванню ефектів блокади кальцієвих каналів.

У деяких випадках може бути корисним промивання шлунка. Застосування активованого вугілля здоровим добровольцям протягом 2 годин після введення 10 мг амлодипіну значно зменшувало рівень його всмоктування.

Оскільки амлодипін значною мірою зв'язується з білками, ефект діалізу незначний.

#### Бісопролол

#### *Симптоми*

Найчастішими симптомами передозування є брадикардія, артеріальна гіпотензія, гостра серцева недостатність, бронхоспазм, гіпоглікемія. Існує широка варіабельність індивідуальної чутливості до однократної високої дози бісопрололу, пацієнти з серцевою недостатністю можуть бути більш чутливі до препарату.

### *Лікування*

У випадку передозування необхідно негайно звернутися до лікаря.

Залежно від ступеня передозування слід припинити лікування препаратом та проводити підтримуючу і симптоматичну терапію. За деякими даними, бісопролол важко піддається діалізу. Нижче наведено загальні заходи при передозуванні, що ґрунтуються на очікуваній фармакологічній дії і рекомендаціях для лікування передозування інших бета-блокаторів.

*При брадикардії:* внутрішньовенне введення атропіну. Якщо реакція відсутня, з обережністю слід вводити ізопреналін або інший препарат з позитивним хронотропним ефектом. У виняткових випадках може знадобитися кардіостимулятор.

*При артеріальній гіпотензії:* прийом судинозвужувальних препаратів, внутрішньовенне введення глюкагону.

*При атріовентрикулярній блокаді II і III ступеня:* за пацієнтами потрібно уважно спостерігати і лікувати за допомогою інфузійного введення ізопреналіну або встановлення кардіостимулятора.

*При загостренні хронічної серцевої недостатності:* слід застосовувати внутрішньовенні діуретики, засоби з позитивною інотропною дією, вазодилататори.

*При бронхоспазмі:* слід призначати бронхолітичні препарати (наприклад ізопреналін),  $\beta_2$ -адреноміметики та/або амінофілін.

*При гіпоглікемії:* внутрішньовенне введення глюкози.

### ***Побічні реакції.***

Нижче наведено побічні реакції, які можуть бути зумовлені діючими речовинами амлодипіном і бісопрололом.

Частоту побічних реакцій визначено таким чином:

дуже часто ( $\geq 1/10$ );

часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ );

нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ );

рідко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ );

дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ );

частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

При застосуванні амлодипіну найчастіше виникають такі побічні реакції: сонливість, запаморочення, головний біль, посилене серцебиття, припливи крові, біль у животі, нудота, набряки (особливо в ділянці гомілок), підвищена втомлюваність.

#### *З боку крові та лімфатичної системи*

Дуже рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія.

#### *З боку імунної системи*

Дуже рідко: алергічні реакції.

#### *Метаболічні порушення*

Дуже рідко: гіперглікемія.

#### *Психічні розлади*

Нечасто: безсоння, зміни настрою (включаючи тривожність), депресія.

Рідко: спантеличеність.

#### *З боку нервової системи*

Часто: головний біль, запаморочення, сонливість (особливо на початку лікування).

Нечасто: синкопе, зниження чутливості, парестезія, дисгевзія, тремор.

Дуже рідко: гіпертонус, периферична нейропатія.

Частота невідома: розлад екстрапірамідної системи.

#### *З боку органів зору*

Часто: порушення зору (включаючи диплопію).

#### *З боку органів слуху та лабіринту*

Нечасто: тинітус (шум у вухах).

#### *З боку серцевої системи*

Часто: підвищене серцебиття.

Нечасто: аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію та мерехтіння передсердь).

Дуже рідко: інфаркт міокарда.

#### *З боку судинної системи*

Часто: припливи.

Нечасто: артеріальна гіпотензія.

Дуже рідко: васкуліт.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*

Часто: задишка.

Нечасто: кашель, риніт.

*З боку шлунково-кишкового тракту*

Часто: нудота, біль у животі, диспепсія, порушення перистальтики кишечника (включаючи діарею та запор).

Нечасто: блювання, сухість у роті.

Дуже рідко: гастрит, гіперплазія ясен, панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи*

Дуже рідко: гепатит, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів (в більшості випадків з холестазом).

*З боку шкіри та підшкірних тканин*

Нечасто: алопеція, пурпура, зміна забарвлення шкіри, підвищене потовиділення, свербіж, висип, екзантема, кропив'янка.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, ексфолюативний дерматит, синдром Стівенса — Джонсона, набряк Квінке, світлочутливість.

Частота невідома: токсичний епідермальний некроліз.

*З боку опорно-рухового апарату*

Часто: набряк гомілок, судоми м'язів.

Нечасто: артралгія, міалгія, біль у спині.

*З боку нирок та сечовиділення*

Нечасто: порушення сечовиділення, ніктурія, підвищена частота сечовипускання.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз*

Нечасто: імпотенція, гінекомастія.

*Загальні порушення та побічні реакції у місці введення*

Дуже часто: набряки.

Часто: втома, астенія.

Нечасто: біль у грудях, біль, нездужання.

*Дослідження*

Нечасто: збільшення маси тіла, зменшення маси тіла.

При застосуванні бісопрололу

*Порушення метаболізму та розлади харчування*

Рідко: підвищення рівня тригліцеридів у крові.

*Психічні розлади*

Нечасто: депресія.

Рідко: нічні жахіття, галюцинації.

*З боку нервової системи*

Часто: запаморочення\*, головний біль\*.

Нечасто: розлади сну.

Рідко: синкопе.

*З боку органів зору*

Рідко: зниження сльозовиділення (необхідно враховувати, якщо пацієнт носить контактні лінзи).

Дуже рідко: кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху та лабіринту*

Рідко: порушення слуху.

*З боку серцевої системи*

Нечасто: порушення АВ-провідності, загострення наявної серцевої недостатності, брадикардія.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*

Нечасто: бронхоспазм (особливо у хворих на бронхіальну астму або з обструктивними захворюваннями бронхів в анамнезі).

Рідко: алергічний риніт.

*З боку шлунково-кишкового тракту*

Часто: нудота, блювання, діарея, запор.

*З боку гепатобіліарної системи*

Рідко: гепатит.

*З боку шкіри та підшкірних тканин*

Рідко: реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, почервоніння, висипання,

ангіоневротичний набряк.

Дуже рідко: алопеція, псоріаз або загострення псоріазу.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини*

Нечасто: м'язова слабкість і судом.

*З боку судинної системи*

Часто: погіршення периферичного кровообігу (відчуття холоду в кінцівках).

Нечасто: артеріальна гіпотензія (особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю).

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз*

Рідко: імпотенція, еректильна дисфункція.

*Загальні порушення*

Часто: втомлюваність\*.

Нечасто: виснаження.

*Дослідження*

Рідко: підвищення рівня печінкових ферментів [аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ)].

\* Ці симптоми виникають насамперед на початку терапії. Зазвичай вони легкі і часто зникають протягом 1-2 тижнів.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 7 таблеток у блістері; по 4 або 8 блістерів у картонній упаковці.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або 9 блістерів у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

1165, м. Будапешт, вул. Бекенфелді, 118-120, Угорщина.