

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alotendin 5 mg/5 mg tabletės
Alotendin 5 mg/10 mg tabletės
Alotendin 10 mg/5 mg tabletės
Alotendin 10 mg/10 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Alotendin 5 mg/5 mg tabletės: kiekvienoje tabletėje yra 5 mg bizoprololio fumarato ir 5 mg amlodipino (besilato pavidalu).

Alotendin 5 mg/10 mg tabletės: kiekvienoje tabletėje yra 5 mg bizoprololio fumarato ir 10 mg amlodipino (besilato pavidalu).

Alotendin 10 mg/5 mg tabletės: kiekvienoje tabletėje yra 10 mg bizoprololio fumarato ir 5 mg amlodipino (besilato pavidalu).

Alotendin 10 mg/10 mg tabletės: kiekvienoje tabletėje yra 10 mg bizoprololio fumarato ir 10 mg amlodipino (besilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Alotendin 5 mg/5 mg tabletės – baltos arba beveik baltos, bekvapės, pailgos, šiek tiek išgaubtos 9,5 mm tabletės, su vagele vienoje pusėje ir įspausta MS žyme kitoje pusėje.

Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

Alotendin 5 mg/10 mg tabletės – baltos arba beveik baltos, bekvapės, apvalios, plokščios, nuožulniais kraštais 10 mm tabletės, su vagele vienoje pusėje ir įspausta MS žyme kitoje pusėje.

Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

Alotendin 10 mg/5 mg tabletės – baltos arba beveik baltos, bekvapės, ovalo formos, šiek tiek išgaubtos 13 mm tabletės, su vagele vienoje ir įspausta MS žyme kitoje pusėje.

Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

Alotendin 10 mg/10 mg tabletės – baltos arba beveik baltos, bekvapės, apvalios, šiek tiek išgaubtos 10 mm tabletės, su vagele vienoje pusėje ir įspausta MS žyme kitoje pusėje.

Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Alotendin yra skirtas arterinės hipertenzijos pakeičiamajam gydymui tiems pacientams, kurių kraujospūdis tinkamai kontroliuojamas tuo pačiu metu vartojant atskirą bizoprololio ir amlodipino vaistinių preparatų dozes, kurios atitinka šio vaistinio preparato sudėtį.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Alotendin yra skirtas pacientams, kurių arterinis kraujospūdis pakankamai kontroliuojamas atskirai paskirtomis vienakomponenčių vaistinių preparatų dozėmis, tokiomis pačiomis, kaip ir rekomenduojamos fiksuotos dozės kombinacijos.

Dozavimas

Rekomenduojama paros dozė yra viena paskirto stiprumo tabletė.

Negalima staigiai nutraukti gydymo, nes tai gali pasunkinti klinikinę būklę, ypač tiems pacientams, kurie serga išemine širdies liga. Rekomenduojama pamažu mažinti dozę.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Esant kepenų funkcijos sutrikimui amlodipino eliminacija gali pailgėti. Tikslios amlodipino dozavimo rekomendacijos nėra nustatytos, tačiau šiems pacientams vaistinis preparatas turi būti skiriamas atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo atveju bizoprololio paros dozė negali viršyti 10 mg.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvo ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo atveju (kreatinino klirensas < 20 ml/min.) bizoprololio paros dozė negali viršyti 10 mg.

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams galima vartoti įprastines dozes; tačiau patariama vartoti atsargiai, kai dozė yra didinama (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Ar saugu ir efektyvu Alotendin vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nenustatyta. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Alotendin reikia gerti nesukramtytą ryte valgant arba nevalgus.

4.3 Kontraindikacijos

Susijusios su amlodipinu:

- sunki hipotenzija
- šokas (įskaitant kardiogeninį šoką)
- kraujo tekėjimo iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenozė)
- širdies nepakankamumas po ūminio miokardo infarkto esant nestabiliai hemodinamikai

Susijusios su bizoprololiu:

- ūminis širdies nepakankamumas ar širdies nepakankamumo epizodai, kurie gydomi į veną leidžiamais inotropikais
- kardiogeninis šokas
- II arba III laipsnio atrioventrikulinė blokada (kai nėra implantuotas širdies stimulatorius)

- sinusinio mazgo silpnumo sindromas
- sinoatrialinė blokada
- simptominė bradikardija
- simptominė hipotenzija
- sunki bronchinė astma
- sunkios okliuzinės periferinės arterijų ligos formos ir sunkios Reino (*Raynaud*) sindromo formos
- negydoma feochromocitoma (žr. 4.4 skyrių)
- metabolinė acidozė

Susijusios su Alotendin yra:

- padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba dihidropiridino dariniams ir(ar) bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Susiję su amlodipinu

Amlodipino saugumas ir veiksmingumas hipertenzinės krizės atveju nenustatytas.

Širdies nepakankamumas

Pacientus, sergančius širdies nepakankamumu, reikia gydyti atsargiai. Ilgalaikiu placebo kontroliuojamu tyrimu nustatyta, kad pacientams, kurie serga sunkiu širdies nepakankamumu (III ar IV klasės pagal NYHA), gydytų amlodipinu grupėje, palyginti su placebo, dažniau diagnozuota plaučių edema. Kalcio kanalų blokatorius, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, nes jie gali ateityje didinti kardiovaskulinių reiškinių riziką ir mirtingumą.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kurių kepenų veikla sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis ir AUC rodmenys didesni; dozavimo rekomendacijos nenustatytos. Šiems pacientams amlodipino reikia skirti atsargiai.

Senyviems pacientams

Didinti dozę senyviems pacientams reikia atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija Šie pacientai amlodipiną gali vartoti įprastomis dozėmis. Amlodipino koncentracijos pokyčiai plazmoje nėra susiję su inkstų funkcijos sutrikimo laipsniu. Amlodipinas nėra pašalinamas dializės metu.

Susiję su bizoprololiu

Staigiai gydymo bizoprololiu nutraukti negalima, ypač tiems pacientams, kurie serga išemine širdies liga, išskyrus atvejus, kai tikrai būtina, nes tai gali laikinai pasunkinti širdies ligą. (žr. 4.2 skyrių).

Bizoprololis turi būti atsargiai skiriamas pacientams, sergantiems arterine hipertenzija ar krūtinės angina, susijusiomis su širdies nepakankamumu.

Bizoprololį reikia vartoti atsargiai šiais atvejais:

- cukrinis diabetas su dideliais gliukozės kiekiu kraujyje svyravimais; gali būti maskuojami hipoglikemijos simptomai (pvz., tachikardija, smarkus širdies plakimas ar prakaitavimas),
- griežtas pasninkavimas/dieta,
- kartu taikant desensibilizacijos gydymą. Kaip ir vartojant kitus beta adrenoblokatorius, bizoprololis gali padidinti jautrumą alergenams ir anafilaksinių reakcijų sunkumą. Gydymas adrenalinu ne visada gali duoti norimą gydymo efektą,
- I laipsnio atrioventrikulinė blokada,

- Princmetalo (*Prinzmetal*) krūtinės angina,
 - periferinių arterinių kraujagyslių liga (gydymo pradžioje gali pasunkėti nusiskundimai),
 - pacientai, sergantys psoriaze ar anksčiau sirgę psoriaze, turėtų būti gydomi beta adrenoblokatoriais (pvz., bizoprololiu) tik po to, kai atidžiai įvertinamas naudos ir rizikos santykis,
 - gydant bizoprololiu, gali būti maskuojami hipertirozės simptomai,
 - pacientams, sergantiems feochromocitoma, bizoprololio negalima skirti tol, kol nebus blokuojami alfa receptoriai,
- pacientams, kuriems atliekama bendroji anestezija, beta adrenoreceptorių blokavimas sumažina aritmijų ir miokardo išemijos dažnį anestezijos ir intubacijos pradžioje bei pooperaciniu laikotarpiu. Šiuo metu rekomenduojama tęsti beta adrenoblokavimo palaikymą per visą operavimo laikotarpį. Anestziologas turi žinoti apie beta adrenoblokavimą, dėl tarpusavio sąveikos su kitais vaistiniais preparatais galimybės, dėl kurios gali pasireikšti bradikardija, refleksinės tachikardijos susilpnėjimas ir sumažėjęs refleksinis atsakas, kompensuojantis kraujo netekimą.
- Jeigu manoma, kad prieš chirurginę operaciją gydymas beta adrenoblokatoriais turi būti nutrauktas, nutraukimas turi būti atliekamas palaipsniui ir baigtas 48 valandos prieš anesteziją
- Nors kardioselektyvūs (beta-1 adrenoreceptoriams selektyvūs) beta adrenoreceptorių blokatoriai gali sukelti silpnesnį poveikį plaučių funkcijai, palyginti su neselektyviais beta adrenoreceptorių blokatoriais, jų nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga obstrukcinėmis plaučių ligomis, nebent yra papildomų medicininių indikacijų jų vartojimui. Jei tokių priežasčių yra, bizoprololį būtina vartoti atsargiai. Sergant astma ar kitomis lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis, galinčiomis sukelti simptomus, kartu turėtų būti duodami bronchus plečiantys vaistiniai preparatai. Retai pacientams, sergantiems astma, gali padidėti kvėpavimo takų pasipriešinimas, todėl beta-2 stimuliatorių dozę gali prireikti padidinti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Susijusi su amlodipinu

Kitų vaistinių preparatų poveikis amlodipinui:

- CYP3A4 inhibitoriai: Amlodipiną vartojant kartu su stipraus ir vidutinio stiprumo poveikio CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, makrolidų grupės antibiotikais, pavyzdžiui, eritromicinu ar klaritromicinu, verapamilium ar diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija, todėl gali padidėti hipotenzijos rizika. Klinikinė tokių farmakokinetikos (FK) pokyčių reikšmė gali būti didesnė senyviems pacientams, todėl gali prireikti stebėti paciento klinikinę būklę ir keisti dozę. Klaritromicinas yra CYP3A4 inhibitorius. Pacientams, vartojantiems klaritromiciną su amlodipinu, padidėja hipotenzijos rizika. Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus, skiriant amlodipiną kartu su klaritromicinu.
- CYP3A4 induktoriai. Kartu vartojant žinomų CYP3A4 induktorių, amlodipino koncentracija kraujo plazmoje gali kisti, todėl reikia stebėti kraujospūdį ir įvertinti dozės koregavimo poreikį vartojant šių vaistinių preparatų kartu ir po jų pavartojimo, ypač jeigu kartu vartojama stiprių CYP3A4 induktorių (pvz., rifampicino ar paprastosios jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatų).

Amlodipino nerekomenduojama vartoti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis, nes gali padidėti vaistinio preparato biologinis prieinamumas ir dėl to sustiprėti kraujospūdį mažinantis veikimas.

Dantroleno (infuzija)

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, pavartojus verapamilio ir dantroleno į veną, pasireiškė su hiperkalemija susijęs mirtinas skilvelių virpėjimas ir ūminis kardiovaskulinės funkcijos nepakankamumas. Dėl

hiperkalemijos rizikos rekomenduojama vengti vartoti kalcio kanalų blokatorius (pvz., amlodipiną) pacientams, kurie yra piktybinės hipertermijos rizika, ir piktybinei hipertermijai gydyti.

Amlodipino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Amlodipino ir kitų vaistinių preparatų su antihipertenziniu poveikiu kraujospūdį mažinantis veikimas sumuojasi.

Takrolimuzas

Yra rizika, kad vartojant kartu su amlodipinu gali padidėti takrolimuzo koncentracija kraujyje. Siekiant išvengti toksinio takrolimuzo poveikio, skiriant amlodipino pacientams, gydomiems takrolimuzu, būtina stebėti takrolimuzo koncentraciją kraujyje ir, kai reikia, pakoreguoti takrolimuzo dozę.

Ciklosporinas

Ciklosporino ir amlodipino sąveikos tyrimų su sveikais savanoriais ar kitose populiacijose, išskyrus pacientus po inkstų transplantacijos, neatlikta. Pacientams po inkstų transplantacijos pastebėtas įvairus mažiausių ciklosporino koncentracijų padidėjimas (vidutiniškai 0 % – 40 %). Amlodipino vartojantiems pacientams po inkstų transplantacijos reikėtų apsvarstyti ciklosporino koncentracijos stebėjimo galimybę ir, jei reikia, mažinti ciklosporino dozę.

Simvastatinas

Kartotines 10 mg amlodipino dozes vartojant kartu su 80 mg simvastatino doze, simvastatino ekspozicija padidėjo 77 %, palyginti su ekspozicija, vartojant vieną simvastatiną. Pacientams, vartojantiems amlodipiną, reikia skirti ne didesnę kaip 20 mg simvastatino paros dozę.

Klinikinių sąveikos tyrimų duomenimis, amlodipinas neveikė atorvastatino, digoksino ar varfarino farmakokinetikos.

Susijusi su bizoprololiu

Nerekomenduojama vartoti kartu su:

- *verapamilio tipo kalcio kanalų blokatoriai* ir, mažesniu mastu, diltiazemo tipo: neigiama įtaka susitraukimui, atrioventrikuliniam laidumui ir kraujospūdžiui. Pacientams, gydomiems β adrenoblokatoriais, verapamilio vartojimas intraveniniu būdu gali sukelti visišką hipotenziją ir atrioventrikulinę blokadą
- *centrinio poveikio antihipertenziniais vaistiniais preparatais, tokiais kaip klonidinas, metildopa, moksonidinas, rilmenidinas*: kartu vartojant centrinio poveikio antihipertenzinių vaistinių preparatų, dėl centrinio simpatinės nervų sistemos tonuso sumažėjimo (širdies susitraukimų suretėjimo, širdies išstumiamo kraujo tūrio sumažėjimo ir vazodilatacijos) gali pasunkėti širdies nepakankamumas. Staigus vaistinio preparato nutraukimas, ypač jei anksčiau jau buvo nutrauktas beta adrenoreptorių blokatorių vartojimas, gali padidinti atoveiksmio arterinės hipertenzijos riziką.

Ypač atsargiai vartoti kartu su:

- *dihidropiridino tipo kalcio kanalų blokatoriai*, tokiais kaip nifedipinas: juos vartojant kartu gali padidėti hipotenzijos rizika ir padidėjusi širdies skilvelio išstūmimo funkcijos pablogėjimo rizika pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, negali būti atmesta;

- *I klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais* (pvz., dizopiramidas, chinidinas, lidokainas, fenitoinas, flekainidas, propafenonas): gali stiprėti poveikis jaudinimo plitimo prieširdžiais į skilvelius laikui ir neigiamas inotropinis poveikis;
- *III klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais* (pvz., amjodaronas): gali stiprėti poveikis jaudinimo plitimo prieširdžiais į skilvelius laikui;
- *parasimpatomimetiniais vaistiniais preparatais*: vartojant kartu gali stiprėti poveikis jaudinimo plitimo prieširdžiais į skilvelius laikui ir kartu – bradikardijos rizika;
- *vietiniais beta adrenoblokatorių preparatais* (pvz., akių lašai glaukomai gydyti): gali prisidėti prie sisteminio bizoprololio poveikio;
- *insulinu ir per burną vartojamais antidiabetiniais vaistiniais preparatais*: padidėjęs cukraus kiekio kraujyje mažinimo efektas. Beta adrenoreptorių blokavimas gali maskuoti hipoglikemijos simptomus;
- *anestetiniais vaistiniais preparatais*: refleksinės tachikardijos susilpnėjimas ir hipotenzijos rizikos padidėjimas (daugiau informacijos apie bendrąją anesteziją žr. 4.4 skyrių);
- *rusmenės glikozidais*: širdies ritmo suretėjimas, jaudinimo plitimo prieširdžiais į skilvelius laiko pailgėjimas;
- *nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (NVNU)*: NVNU gali sumažinti hipotenzinį bizoprololio poveikį;
- *Beta simpatomimetikais* (pvz., izoprenalinas, dobutaminas): kartu vartojant juos su bizoprololiu, gali sumažėti abiejų vaistinių preparatų poveikis;
- *simpatomimetikais, stimuliuojančiais tiek beta, tiek alfa adrenoreceptorius* (pvz., norepinefrinas, epinefrinas): vartojant juos kartu su bizoprololiu, gali išryškėti alfa adrenoreptorių sukeliamas vazokonstriktinis poveikis, dėl kurio gali padidėti arterinis kraujospūdis. Tokia sąveika labiau būdinga su neselektyviais beta adrenoblokatoriais;
- *antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kaip ir su kitais, galinčiais mažinti arterinį kraujospūdį* (pvz., tricikliai antidepresantai, barbitūratai, fenotiazinai): vartojant kartu gali padidėti hipotenzijos rizika.

Apsvarstyti derinant su:

- *meflokvinu*: didėja bradikardijos rizika;
- *monoamino oksidazės inhibitoriais* (išskyrus MAO-B inhibitorius): stiprėja beta adrenoblokatorių sukeliamas hipotenzinis poveikis, tačiau didėja hipertenzinės krizės rizika;
- *rifampicinu*: galimas nedidelis bizoprololio pusinės eliminacijos laiko sumažėjimas dėl kepenų fermentų, metabolizuojančių vaistinių preparatų, indukcijos. Paprastai dozės keisti nereikia;
- *ergotamino dariniais*: sunkėja periferinės kraujotakos sutrikimas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Bizoprololiui būdingas poveikis, kuris gali būti žalingas nėštumo eigai ir/ar vaisiui ir/ar naujagimiui. Paprastai beta adrenoblokatoriai silpnina placentos perfuziją. Tai siejama su vaisiaus augimo sulėtėjimu ir jo žūtimi gimdoje bei savaiminiu abortu arba priešlaikiniu gimdymu. Vaisiui ir naujagimiui galimos nepageidaujamos reakcijos (pvz., hipoglikemija, bradikardija). Jeigu gydyti beta adrenoblokatoriais būtina, reikia skirti selektyviai beta 1 adrenoreceptorius blokuojančių preparatų.

Amlodipino vartojimo nėštumo metu saugumas neištirtas.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai vartojant dideles vaistinio preparato dozes (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Alotendin vartoti nerekomenduojama, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jeigu gydyti Alotendin būtina, reikia stebėti gimdos ir placentos kraujotaką bei vaisiaus augimą gimdoje. Pasireiškus žalingam poveikiui nėštumo eigai arba vaisiui, reikia skirti kitokį gydymą. Naujagimį būtina atidžiai prižiūrėti. Hipoglikemija ir bradikardija paprastai tikėtina pirmųjų 3 parų laikotarpiu po gimimo.

Žindymas

Amlodipinas išsiskiria į motinos pieną. Apskaičiuota motinos suvartotos dozės dalis, kurią gauna kūdikis, atitinka 3–7 % intervalą tarp kvartilų, o maksimalią dozę sudaro 15 %. Amlodipino poveikis kūdikiams nėra žinomas. Ar bizoprololio išsiskiria su moters pienu nežinoma, todėl nerekomenduojama Alotendin vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Duomenų apie šio vaistinio preparato poveikį žmonių vaisingumui nėra. Buvo pranešta apie kai kurių kalcio kanalų blokatoriais gydomų vyrų spermatozoidų galvutės pokyčius. Nepakanka klinikinių duomenų, kad būtų galima nustatyti amlodipino įtaką vaisingumui. Vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis vyrų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Bizoprololis neturi įtakos vaisingumui arba bendrai dauginimosi funkcijai atliktuose tyrimuose su gyvūnais. (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Amlodipinas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Jeigu amlodipiną vartojančiam pacientui pasireiškia svaigulys, galvos skausmas, nuovargis arba pykinimas, gebėjimas reaguoti gali sutrikti. Koronarine širdies liga sergantiems tyrime dalyvavusiems pacientams gebėjimo vairuoti bizoprololis neveikė. Tačiau priklausomai nuo individualios kiekvieno paciento reakcijos į gydymą, poveikis gebėjimui vairuoti transporto priemonės ar valdyti mechanizmus negali būti atmetamas. Šis poveikis daugiausia pasireiškia gydymo pradžioje, keičiant gydymą ir kartu vartojant alkoholį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Stebėtas nepageidaujamas poveikis, vartojant veikliąsias medžiagas atskirai, rašomas šia dažnumo tvarka:

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Susiję su amlodipinu

Gydymo metu dažniausiai buvo pranešama apie šiuos nepageidaujamus poveikius: mieguistumą, galvos svaigimą, galvos skausmą, stiprų širdies plakimą, paraudimą, pilvo skausmą, pykinimą, kulkšnių tinimą, edemą ir nuovargį.

<u>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</u>	<i>Labai retas</i>	Leukopenija, trombocitopenija.
<u>Imuninės sistemos sutrikimai</u>	<i>Labai retas</i>	Alerginė reakcija.
<u>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</u>	<i>Labai retas</i>	Hiperglikemija.
<u>Psichikos sutrikimai</u>	<i>Nedažnas</i>	Nemiga, nuotaikų kaita (įskaitant nerimą), depresija.
	<i>Retas</i>	Sumišimas.
<u>Nervų sistemos sutrikimai</u>	<i>Dažnas</i>	Galvos skausmas, svaigulys, mieguistumas (ypač gydymo pradžioje).
	<i>Nedažnas</i>	Apalpinimas, hipestezija, parestezija, skonio pakitimas, tremoras.
	<i>Labai retas</i>	Hipertonija, periferinė neuropatija.
<u>Akių sutrikimai</u>	<i>Dažnas</i>	Regos sutrikimai (įskaitant diplopiją).
<u>Ausų ir labirintų sutrikimai</u>	<i>Nedažnas</i>	Spengimas ausyse.
<u>Širdies sutrikimai</u>	<i>Dažnas</i>	Stiprus širdies plakimas.
	<i>Nedažnas</i>	Aritmija (įskaitant bradikardiją, skilvelinę tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą).
	<i>Labai retas</i>	Miokardo infarktas.
<u>Kraujagyslių sutrikimai</u>	<i>Dažnas</i>	Veido ir kaklo paraudimas.
	<i>Nedažnas</i>	Hipotenzija.
	<i>Labai retas</i>	Kraujagyslių uždegimas.
<u>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</u>	<i>Dažnas</i>	Dusulys.
	<i>Nedažnas</i>	Kosulys, rinitas.
<u>Virškinimo trakto sutrikimai</u>	<i>Dažnas</i>	Pykinimas, pilvo skausmas, dispepsija, pakitusi žarnyno veikla (įskaitant viduriavimą ir vidurių užkietėjimą).
	<i>Nedažnas</i>	Vėmimas, burnos džiūvimas.
	<i>Labai retas</i>	Gastritas, dantenų hiperplazija, pankreatitas.
<u>Kepenų, tulžies pūslės ir lataku sutrikimai</u>	<i>Labai retas</i>	Hepatitis, gelta, kepenų fermentų suaktyvėjimas *.
<u>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</u>	<i>Nedažnas</i>	Plikimas, raudonis, odos spalvos pakitimas, hiperhidrozė, niežėjimas, bėrimas, egzantema, dilgėlinė.
	<i>Labai retas</i>	Angioneurozinė edema, daugiaformė eritema, eksfoliacinis dermatitas, Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>)

		sindromas, Kvinkės (<i>Quincke</i>) edema, padidėjęs jautrumas šviesai.
	<i>Nedažnas</i>	Toksinė epidermio nekrolizė
<u>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</u>	<i>Dažnas</i> <i>Nedažnas</i>	Kulkšnių patinimas, mėšlungis. Sąnarių skausmas, mialgija, nugaros skausmas.
<u>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</u>	<i>Nedažnas</i>	Šlapinimosi sutrikimas, nikturija, šlapinimosi padažnėjimas.
<u>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</u>	<i>Nedažnas</i>	Impotencija, ginekomastija.
<u>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</u>	<i>Labai dažnas</i> <i>Dažnas</i> <i>Nedažnas</i>	Edema. Nuovargis, astenija. Krūtinės skausmas, skausmas, negalavimas.
<u>Tyrimai</u>	<i>Nedažnas</i>	Svorio padidėjimas, svorio sumažėjimas.
*Daugiausia su cholestaze		
<u>Susiję su bizoprololiu</u>		
<u>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</u>	<i>Retas</i>	Padidėjęs trigliceridų kiekis.
<u>Psichikos sutrikimai</u>	<i>Nedažnas</i> <i>Retas</i>	Depresija. Košmariški sapnai, haliucinacijos.
<u>Nervų sistemos sutrikimai</u>	<i>Dažnas</i> <i>Nedažnas</i> <i>Retas</i> <i>Dažnis</i> <i>nežinomas</i>	Svaigulys**, galvos skausmas**. Miego sutrikimai. Apalpinimas. Ekstrapiramidinis sutrikimas.
<u>Akių sutrikimai</u>	<i>Retas</i> <i>Labai retas</i>	Ašarų išsiskyrimo sumažėjimas (tai reikia apsvarstyti gydant pacientus, nešiojančius kontaktinius lęšius). Konjunktyvitas.
<u>Ausų ir labirintų sutrikimai</u>	<i>Retas</i>	Klausos pažeidimai.
<u>Širdies sutrikimai</u>	<i>Nedažnas</i>	Jaudinimo plitimo per atrioventrikulinį mazgą sutrikimai, esamo širdies nepakankamumo pablogėjimas, bradikardija.
<u>Kraujagyslių sutrikimai</u>	<i>Dažnas</i>	Galūnių šalimo arba tirpimo pojūtis.

	<i>Nedažnas</i>	Hipotenzija.
<u>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</u>	<i>Nedažnas</i>	Bronchospazmas pacientams, sergantiems bronchine astma ar anksčiau sirgusiems obstrukcine plaučių liga.
	<i>Retas</i>	Alerginis rinitas.
<u>Virškinimo trakto sutrikimai</u>	<i>Dažnas</i>	Virškinimo trakto nusiskundimai, tokie kaip pykinimas, vėmimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas.
<u>Kepenų, tulžies pūslės ir lataku sutrikimai</u>	<i>Retas</i>	Hepatitis.
<u>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</u>	<i>Retas</i>	Padidėjusio jautrumo reakcijos, tokios kaip niežėjimas, paraudimas, bėrimas.
	<i>Labai retas</i>	Plikimas; beta adrenoblokatoriai gali išprovokuoti ar pasunkinti psoriazė, ar gali sukelti į psoriazė panašų odos sutrikimą.
<u>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</u>	<i>Nedažnas</i>	Raumenų silpnumas ar mėšlungis.
<u>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</u>	<i>Retas</i>	Impotencija.
<u>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</u>	<i>Dažnas</i>	Nuovargis**.
	<i>Nedažnas</i>	Išsekimas.
<u>Tyrimai</u>	<i>Retas</i>	Padidėjęs kepenų fermentų kiekis (alaninaminotransferazės, aspartataminotransferazės).

**Šie simptomai ypač pasireiškia gydymo pradžioje. Jie paprastai yra lengvi ir dažnai išnyksta per 1–2 savaites.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

4.9 Perdozavimas

Susijęs su amlodipinu

Tyčinio perdozavimo patirtis su žmonėmis yra ribota.

Simptomai

Turimi duomenys rodo, kad labai perdozavus, pernelyg išsiplečia periferinės kraujagyslės ir gali pasireikšti refleksinė tachikardija. Pranešta apie žymią ir, greičiausiai, ilgalaikę sisteminę hipotenziją, įskaitant šoką, lėmusį mirtį.

Gydymas

Dėl amlodipino perdozavimo pasireiškus kliniškai reikšmingai hipotenzijai, būtina skubiai sunormalinti širdies ir kraujagyslių sistemos veiklą: dažnai stebėti širdies ir kvėpavimo funkciją, pakelti aukščiau galūnes ir stebėti cirkuliuojančio skysčio tūrį bei šlapimo išsiskyrimą.

Norint atstatyti kraujagyslių tonusą ir kraujospūdį, rekomenduojama skirti kraujagysles sutraukiančių vaistinių preparatų, jeigu tam nėra kontraindikacijų. Į veną suleistas kalcio gliukonatas šalina kalcio kanalų blokados sukeltą poveikį.

Kai kuriais atvejais gali būti veiksmingas skrandžio plovimas. Sveikiems savanoriams per 2 valandas po 10 mg amlodipino išgėrimo pavartojus aktyvintosios anglies, amlodipino absorbcijos greitis sumažėjo. Kadangi daug amlodipino prisijungia prie kraujo baltymų, dializė greičiausiai nebus veiksminga.

Susijęs su bizoprololiu

Simptomai

Dažniausi tikėtini beta adrenoblokatorių perdozavimo simptomai yra bradikardija, hipotenzija, bronchų spazmas, ūminis širdies nepakankamumas ir hipoglikemija.

Jautrumas ir reakcijos į didelę vienkartinę bizoprololio dozę tarp atskirų asmenų labai varijuoja; pacientai, sergantys širdies ligomis, yra kur kas jautresni bizoprololio poveikiui.

Gydymas

Perdozavus bizoprololio, jo vartojimą būtina nutraukti ir pradėti palaikomąjį ir simptominį gydymą.

Ribotais duomenimis, bizoprololis sunkiai pašalinamas dializės metu.

Remiantis tikėtiniu farmakologiniu poveikiu ir kitų β adrenoblokatorių rekomendacijomis, turi būti imamasi šių bendrųjų priemonių, remiantis klinika.

Bradikardija. Skiriamas atropinas į veną. Jeigu atsakas neadekvatus, gali būti atsargiai skiriamas izoprenalinas ar kitas vaistinis preparatas, turintis teigiamą chronotropinį poveikį. Tam tikromis aplinkybėmis gali prireikti implantuoti širdies stimuliatorių.

Hipotenzija. Turi būti skiriami intraveniniai skysčiai ir kraujagysles sutraukiantys vaistiniai preparatai. Gali būti naudingas gliukagonas į veną.

Atrioventrikulinio mazgo blokada (antro ar trečio laipsnio). Pacientai turi būti atidžiai stebimi ir gydomi izoprenalino infuzija ar implantuojant širdies stimuliatorių.

Ūmus širdies nepakankamumo pablogėjimas. Turi būti skiriami intraveniniai diuretikai, teigiamą inotropinį poveikį turintys ir kraujagysles plečiantys vaistiniai preparatai.

Bronchospazmas. Turi būti skiriami bronchus plečiantys vaistiniai preparatai, tokie kaip izoprenalinas, beta₂ simpatomimetiniai vaistiniai preparatai ir/ar aminofilinas.

Hipoglikemija. Turi būti skiriama gliukozės į veną.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: selektyvūs beta adrenoblokatoriai ir kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai.
ATC kodas: C07 FB 07

Amlodipino veikimo mechanizmas

Amlodipinas stabdo kalcio jonų patekimą per membraną į širdies ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles (lėtas kanalų blokatorius arba kalcio jonų antagonistas).

Jo antihipertenzinio veikimo mechanizmas pagrįstas tiesioginiu kraujagyslių lygiuosius raumenis atpalaiduojančiu poveikiu, dėl kurio sumažėja periferinių kraujagyslių pasipriešinimas.

Tikslus mechanizmas, kuriuo jis palengvina krūtinės anginą, nėra visai nustatytas, jis gali turėti du poveikius:

1) plečia periferines arterioles ir taip mažina bendrą periferinį pasipriešinimą (pokrūvi).

Kadangi jis nesukelia refleksinės tachikardijos, sumažinamas miokardo energijos suvartojimas ir deguonies poreikis.

2) plėsdamas pagrindines koronarines arterijas ir arterioles sveikoje ir išeminėje zonose, gerina aprūpinimą deguonimi. Abiem mechanizmais jis didina deguonies pristatymą miokarde, netgi vainikinės arterijos spazmo atveju (Princmetalo (*Prinzmetal*) arba variantinės krūtinės anginos atveju).

Farmakodinaminės amlodipino savybės

Pacientams, sergantiems arterine hipertenzija, vieną kartą per parą skiriama dozė kliniškai reikšmingai sumažina kraujospūdį pacientui esant tiek ir gulimoje, tiek ir stovimoje padėtyje per visą 24 valandų laikotarpį. Amlodipinas nesukelia staigios hipotenzijos, nes jis pradeda veikti lėtai.

Krūtinės angina sergantys pacientai, amlodipino vartojantys kartą per parą, ilgiau toleruoja fizinę krūvį, jiems ilgiau nepasireiškia krūtinės anginos priepuolis, vėliau įvyksta ST segmento nusileidimas, rečiau pasireiškia krūtinės anginos priepuoliai ir mažiau suvartojama nitroglicerino tablečių.

Amlodipinas nėra susijęs nė su vienu šių medžiagų apykaitos sutrikimų: jis nedaro poveikio lipidų koncentracijai plazmoje, cukrui kraujyje ir šlapimo rūgščiai serume, ir jis yra tinkamas vartoti astma sergantiems pacientams.

Bizoprololio veikimo mechanizmas

Bizoprololis yra stiprus, labai selektyvus beta-1 adrenoreptorių blokatorius, kuriam vidinis simpatomimetinis aktyvumas (VSA) nebūdingas ir be svarbaus membranas stabilizuojančio poveikio. Jis rodo mažą afinitetą bronchų ir kraujagyslių lygiųjų raumenų beta-2 adrenoreptoriams taip, kaip ir beta adrenoreptoriams, susijusiems su metabolizmo reguliacija. Dėl to paprastai nesitikima, kad bizoprololis turėtų įtakos kvėpavimo takų rezistentiškumui ir beta-2 sukeliams metabolizmo poveikiams. Jo beta-1 selektyvumas pasireiškia ir už gydomosios dozės ribų. Bizoprololis neturi aiškaus neigiamo inotropinio poveikio.

Bizoprololio, suvartoto per burną, maksimalus poveikis pasireiškia per 3–4 valandas.

Pusinis eliminacijos laikas plazmoje (10–12 valandų) suteikia 24 valandų trukmės poveikį po vienkartinės paros dozės.

Paprastai jo maksimalus antihipertenzinis poveikis pasireiškia po 2 savaičių.

Trumpą laiką vartojant pacientams, sergantiems koronarine širdies liga, nesant lėtinio širdies nepakankamumo, bizoprololis retina širdies plakimą, mažina išstumiamo kraujo tūrį ir taip sumažina širdies išstumiamo kraujo tūrį bei deguonies suvartojimą. Ilgą laiką vartojant, iš pradžių padidėjęs periferinis pasipriešinimas sumažėja.

Beta adrenoblokatorių antihipertenzinis poveikis priklauso tokiems, kurie pasireiškia dėl renino aktyvumo sumažėjimo.

Farmakodinaminis poveikis

Ši kombinacija didina antihipertenzinį ir antiangininį poveikį, vienas kitą papildančiais dviejų veiklių vaistinių medžiagų mechanizmais: kalcio kanalų blokatoriaus amlodipino vazoselektyviu poveikiu (sumažina periferinį pasipriešinimą) ir kardioselektyviu beta adrenoblokatoriaus bizoprololio poveikiu (mažina širdies išstumiamo kraujo tūrį).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Amlodipinas

Absorbcija

Per burną pavartotas amlodipinas – gerai absorbuojamas, didžiausia koncentracija kraujyje atsiranda po 6–12 valandų. Maistas neveikia amlodipino absorbcijos. Absolūtus biologinis įsisavinimas yra 64–80 %.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris: 21 l/kg. Pastovi koncentracija plazmoje (5–15 ng/ml) pasiekama po 7–8 parų vartojant kasdien. Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad 97,5 % cirkuliuojančio amlodipino yra surišama su plazmos baltymais.

Biotransformacija ir eliminacija

Amlodipinas yra gausiai metabolizuojamas (apie 90 %) kepenyse į neaktyvius piridino darinius. 10 % nepakitusio vaistinio preparato ir 60 % neaktyvių metabolitų yra pašalinama su šlapimu, 20–25 % – su išmatomis.

Koncentracijos mažėjimas serume yra dvifazis. Galutinis pusinis eliminacijos laikas yra apie 35–50 valandų, todėl vaistinio preparato reikia vartoti vieną kartą per parą.

Bendras klirensas yra 7ml/min./kg (25 litrai/val. 60 kg sveriančiam žmogui). Senyviems pacientams bendras klirensas yra 19 litrų/val.

Senyviems pacientams

Laikas, per kurį pasiekama didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje, yra panašus kaip ir jaunesnių asmenų. Senyviems pacientams amlodipino klirensas linkęs sumažėti, dėl ko padidėja AUC ir pusinis eliminacijos laikas. Tirta amžiaus pacientų, sergančių staziniu širdies nepakankamumu, organizme, kaip ir tikėtasi, AUC buvo didesnis, o pusinės eliminacijos periodas ilgesnis (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Amlodipinas yra gausiai metabolizuojamas į neaktyvius metabolitus. 10 % nepakitusio vaistinio preparato yra pašalinama su šlapimu. Amlodipino koncentracijos plazmoje pokyčiai nėra susiję su inkstų funkcijos sutrikimo laipsniu. Šie pacientai gali būti gydomi įprasta amlodipino doze.

Amlodipinas nėra pašalinamas dializės metu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Klinikinių tyrimų duomenys apie amlodipino vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, yra labai riboti. Amlodipino klirensas iš pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos nepakankamumas, organizmo sumažėjo, dėl to pailgėjo pusinės eliminacijos periodas ir maždaug 40-60% padidėjo AUC.

Bizoprololis

Absorbcija

Bizoprololis beveik visiškai (> 90%) absorbuojamas iš virškinimo trakto. Kadangi pirmojo prisiskverbimo per kepenis metu preparato metabolizuojama labai mažai (apie 10%), biologinis jo prieinamumas yra didelis: maždaug 90 po pavartojimo per burną.

Pasiskirstymas

Jo pasiskirstymo tūris yra 3,5 l/kg. Prie plazmos baltymų prisijungia maždaug 30 % bizoprololio.

Biotransformacija ir eliminacija

Bizoprololis iš organizmo išskiriamas dviem būdais. 50 % metabolizuojama kepenyse į neaktyvius metabolitus, kurie išskiriami pro inkstus. Likę 50 % išskiriami pro inkstus nepakitusia forma. Kadangi eliminacija vyksta inkstuose ir kepenyse tokiu pat mastu, pacientams, sergantiems lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu ar inkstų nepakankamumu, dozės keisti nereikia. Bendras klirensas yra apie 15 l/h.

Pusinės eliminacijos laikas plazmoje yra 10–12 valandų.

Bizoprololio kinetika yra linijinė ir nepriklausoma nuo amžiaus.

Sudėtinio produkto

Nebuvo atlikta jokių farmakokinetinės sąveikos tarp šių dviejų komponentų tyrimų. Netgi jeigu tokia sąveika ir egzistuoja, pagal bioekvivalentiškumo tyrimų gautus rezultatus šios hipotetinės sąveikos dydis vartojant Alotendin tabletes turėtų būti toks pat, kaip ir vartojant du komponentus atskirai (abiem atvejais vartojant tokiomis pat dozėmis).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Susiję su amlodipinu

Toksinis poveikis reprodukcijai

Reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis parodė vėlesnį atsivedimo laiką, atsivedimo pailgėjimą ir jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą vartojant maždaug 50 kartų didesnes už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuojant mg/kg, dozes.

Kancerogenėzė

Pelėms ir žiurkėms, 2 metus vartojusioms amlodipino maleatą, atitinkantį 0,5, 1,25 ar 2,5 mg/kg kūno svorio amlodipino paros dozę, kancerogeninio vaistinio preparato poveikio nenustatyta.

Didžiausia vartota dozė (ši dozė pelėms, panašiai kaip ir žiurkėms, buvo 2 kartus* didesnė už didžiausią rekomenduojamą 10 mg gydymą dozę žmogui, apskaičiuojant mg/m² kūno paviršiaus) buvo artima didžiausiai toleruojamai dozei pelėms, bet ne žiurkėms.

* Apskaičiuota pacientui, kurio kūno masė yra 50 kg.

Mutagenėzė

Mutageniškumo tyrimais su amlodipino maleatu nustatyta, kad vaistinis preparatas nedaro poveikio nei genams, nei chromosomoms.

Vaisingumas

Žiurkėms duodant (patinams 64 paras ir patelėms 14 parų prieš susiporavimą) iki 10 mg/kg/per parą amlodipino dozes (tokia dozė yra 8 kartus didesnė* už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiuojant mg/m² kūno paviršiaus), poveikio vislumui nebuvo. Kito tyrimo su žiurkėmis, kurio metu žiurkių patinai 30 parų buvo gydyti amlodipino besilato doze, panašia į žmogui vartojamą dozę, apskaičiuojant mg/kg, duomenimis, buvo išmatuotos mažesnės folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje ir nustatytas mažesnis spermatozoidų bei *Sertoli* ląstelių kiekis.

Susiję su bizoprololiu

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Reprodukcijos toksikologinių tyrimų metu bizoprololis neturėjo įtakos vaisingumui ar dauginimuisi. Kaip ir kiti beta adrenoblokatoriai, bizoprololis turėjo toksinį poveikį motinai (sumažino maisto suvartojimą ir kūno svorį) ir embrionui/vaisiui (padidino rezorbcijų dažnį, mažino jauniklių kūno svorį, lėtino jų fizinių vystymąsi), tačiau neturėjo teratogeninio poveikio.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Mikrokristalinė celiuliozė

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

28, 30, 56, ar 90 tablečių OPA/Al/PVC//Al lizdinėse plokštelėse kartono dėžutėje.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

EGIS Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
H-1106 Budapest
Vengrija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Alotendin 5 mg/5 mg

N28 – LT/1/14/3607/001

N30 – LT/1/14/3607/002

N56 – LT/1/14/3607/003

N90 – LT/1/14/3607/004

Alotendin 5 mg/10 mg

N28 – LT/1/14/3607/005

N30 – LT/1/14/3607/006

N56 – LT/1/14/3607/007

N90 – LT/1/14/3607/008

Alotendin 10 mg/5 mg

N28 – LT/1/14/3607/009

N30 – LT/1/14/3607/010

N56 – LT/1/14/3607/011

N90 – LT/1/14/3607/012

Alotendin 10 mg/10 mg

N28 – LT/1/14/3607/013

N30 – LT/1/14/3607/014

N56 – LT/1/14/3607/015

N90 – LT/1/14/3607/016

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. rugsėjo 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2018 m. kovo 27 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt/>