CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Concoram, 10 mg + 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu, 10 mg amlodypiny (w postaci 13,95 mg amlodypiny bezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub prawie białe, bezzapachowe, okrągłe, lekko wypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie oraz wytłoczonym napisem MS po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletce tylko ułatwia przełamanie w celu ułatwienia połknięcia, nie dzieli tabletki na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Concoram jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego jako zamiennik podawanych pojedynczo składników produktu, odpowiednio kontrolujących ciśnienie krwi, stosowanych wcześniej u pacjentów w takich samych dawkach, lecz w dwóch osobnych tabletkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Concoram jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podawanymi oddzielnie składnikami tego produktu w takich samych dawkach, jak dawki zawarte w produkcie złożonym.
Zalecana dawka dobowa to 1 tabletka o mocy odpowiadającej przyjmowanej do tej pory dawce.
Concoram należy przyjmować rano, z posiłkiem lub bez posiłku, bez rozgryzania.
Leczenia nie wolno przerywać nagle, gdyż może to doprowadzić do przejściowego zaostrzenia choroby. Leczenia nie wolno przerywać nagle zwłaszcza u chorych z chorobą niedokrwienną serca. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
W przypadku zaburzenia czynności wątroby eliminacja amlodypiny może ulec wydłużeniu. Nie ustalono dokładnych zaleceń odnośnie dawkowania amlodypiny, dlatego u tych chorych produkt należy stosować ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 4.4).

W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby dobowa dawka bisoprololu nie może być większa niż 10 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Amlodypiny nie można usunąć poprzez dializę, dlatego amlodypinę należy podawać ze szczególną ostrożnością pacjentom dializowanym (patrz punkt 4.4).
W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) dobowa dawka bisoprololu nie może przekraczać 10 mg.

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

Dzieci i młodzież
Produkt Concoram nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z amlodypiną
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogenny)
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. w dużego stopnia zwężeniu zastawki aortalnej)
- Niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego

Związane z bisoprololem
- Ostra niewydolność serca lub w czasie epizodów niewydolności serca wymagających dożylnego podawania leków inotropowych
- Wstrząs kardiogenny
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (bez wszczepionego stymulatora serca)
- Zespół chorego węzła zatokowego
- Blok zatokowo-przedsionkowy
- Bradykardia (częstość pracy serca poniżej 60 uderzeń/minutę) przed rozpoczęciem terapii
- Niedociśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze < 100 mmHg)
- Ciężka astma oskrzelowa lub ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc
- Zaawansowane stadia miażdżycy zarostowej tętnic obwodowych lub ciężka postać zespołu Raynauda
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy (patrz punkt 4.4)
- Kwasica metaboliczna

Związane z produktem Concoram
- Nadwrażliwość na amlodypinę, pochodne dihydropirydyny, bisoprolol i (lub) na którąkolwiek substancję pomocniczą

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Związane z amlodypiną
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niewydolnością serca
Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień III i IV

według NYHA) opisywana częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Nie wiązało się to jednak z nasileniem niewydolności serca.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Dlatego w tej grupie pacjentów amlodypinę należy podawać ze szczególną ostrożnością.

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek
Amlodypina może być stosowana u pacjentów z niewydolnością nerek w zwykle zalecanych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie odzwierciedlają stopnia zaburzenia czynności nerek. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu podczas dializy.

Związane z bisoprololem
Szczególnie w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwienną serca nie należy przerywać leczenia bisoprololem w sposób nagły, o ile nie jest to bezwzględnie wskazane, gdyż może to doprowadzić do przejściowego zaostrzenia choroby serca (patrz punkt 4.2).
Bisoprolol należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową ze współistniejącą niewydolnością serca.

Bisoprolol należy stosować ostrożnie w następujących sytuacjach

- Cukrzyca z dużymi wahaniami stężeń glukozy we krwi; objawy hipoglikemii (np. tachykardia, kołatanie serca i nasilone pocenie) mogą ulec zamaskowaniu.
- Głodówka i (lub) dieta.
- Jednoczesne stosowanie terapii odczulającej. Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, bisoprolol może zwiększać wrażliwość na alergeny oraz ciężkość reakcji anafilaktycznych. Leczenie adrenaliną nie zawsze może przynieść spodziewany efekt terapeutyczny.
- Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia.
- Dławica Prinzmetala.
- Miażdżyca zarostowa tętnic obwodowych (nasilenie dolegliwości jest możliwe szczególnie na początku leczenia).
- Chorzy na łuszczycę lub z łuszczycą w wywiadzie mogą otrzymywać leki beta-adrenolityczne (np. bisoprolol) wyłącznie po starannym ocenieniu korzyści w stosunku do ryzyka.
- Leczenie bisoprololem może maskować objawy nadczynności tarczycy.
- U pacjentów z guzem chromochłonnym nie wolno podawać bisoprololu do czasu zablokowania receptorów alfa.
- U pacjentów znieczulanych ogólnie, zastosowanie leków beta-adrenolitycznych zmniejsza częstość występowania zaburzeń rytmu i niedokrwienia mięśnia sercowego podczas wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji, jak również w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się, by podtrzymującą blokadę receptorów beta stosować w całym okresie okołooperacyjnym. Anestezjolog musi być świadomy zastosowanej blokady receptorów beta, ze względu na możliwość interakcji z innymi lekami, mogących prowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii i zmniejszenia możliwości kompensacji utraty krwi. Jeśli odstawienie leku beta-adrenolitycznego przed operacją zostanie uznane za konieczne, należy to przeprowadzić stopniowo, a odstawianie leku zakończyć na około 48 godzin przed znieczuleniem.
- W astmie oskrzelowej lub przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, która może dawać objawy, należy stosować jednocześnie leki rozszerzające oskrzela. W bardzo rzadkich przypadkach u

pacjentów z astmą może wystąpić zwiększenie oporu w drogach oddechowych i tym samym konieczne może być zwiększenie dawki leku β_2-adrenomimetycznego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z amlodypiną

- Amlodypina była bezpiecznie stosowana z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami beta-adrenolitycznymi, długo działającymi azotanami, podjęzykowymi produktami nitrogliceryny, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Wpływ innych leków na amlodypinę

- Inhibitory CYP3A4: Podczas stosowania inhibitorów CYP3A4 - erytromycyny u młodych pacjentów oraz diltiazemu u pacjentów w podeszłym wieku stężenie amlodypiny wzrastało odpowiednio o 22% i 50 %. Jednakże, znaczenie kliniczne tego odkrycia jest niepewne. Niewykluczone, że silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir) mogą zwiększać stężenia osoczowe amlodypiny w większym stopniu niż diltiazem. Amlodypinę należy ostrożnie stosować jednocześnie z inhibitorami CYP3A4. Jednak, jak dotąd, nie odnotowano żadnych przypadków wystąpienia działań niepożądanych związanych z wyżej wymienioną interakcją.

- Leki indukujące CYP3A4: Brak danych dotyczących wpływu leków indukujących CYP3A4. Równoczesne stosowanie (np. z ryfampicyną, zielem dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i leków indukujących CYP3A4.

W badaniach klinicznych interakcji sok z grejpfruta, cymetydyna, aluminium i (lub) magnez (leki zobojętniające) oraz syldenafil nie wpływały na farmakokinetykę amlodypiny.

Wpływ amlodypiny na inne leki

Działanie przeciwnadciśnieniowe amlodypiny nasila działanie innych substancji obniżających ciśnienie tętnicze.

W badaniach klinicznych interakcji amlodypina nie wpływała na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, etanolu (alkohol), warfaryny ani cyklosporyny.

Amlodypina nie wpływa na wyniki badań laboratoryjnych.

Związane z bisoprololem

Leczenie skojarzone niezalecane

- *Antagoniści kanału wapniowego typu werapamil* i w mniejszym stopniu typu diltiazem: ujemny wpływ na kurczliwość, przewodzenie przedsionkowo-komorowe i ciśnienie tętnicze. Dożylne podawanie werapamilu u pacjentów leczonych lekiem beta-adrenolitycznym może spowodować głębokie niedociśnienie i blok przedsionkowo-komorowy.

- *Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo,* takie jak klonidyna, metyldopa, moksonidyna, rylmenidyna: jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych działających ośrodkowo może prowadzić do zwolnienia częstości pracy serca, zmniejszenia objętości wyrzutowej serca i rozszerzenia naczyń. Nagłe odstawienie leku może zwiększać ryzyko „nadciśnienia z odbicia".

Leczenie skojarzone wymagające szczególnej ostrożności

- *Antagoniści kanału wapniowego typu pochodnych dihydropirydyny,* jak nifedypina: jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego, a u chorych z niewydolnością serca nie można wykluczyć ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej serca.

- *Leki przeciwarytmiczne klasy I* (np. dyzopyramid, chinidyna, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon): Wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i działanie inotropowe ujemne mogą ulec nasileniu.

- *Leki przeciwarytmiczne klasy III* (np. amiodaron): wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego może ulec nasileniu.

- *Leki parasympatykomimetyczne:* jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i tym samym zwiększać ryzyko bradykardii.

- *Produkty zawierające beta-adrenolityki stosowane miejscowo* (np. krople do oczu stosowane w leczeniu jaskry) mogą nasilać układowe działanie bisoprololu.

- *Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe:* nasilenie działania obniżającego stężenie glukozy we krwi. Zablokowanie receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.

- *Leki znieczulające:* osłabienie odruchowej tachykardii i wzrost ryzyka niedociśnienia (dodatkowe informacje dotyczące znieczulenia ogólnego patrz punkt 4.4).

- *Glikozydy naparstnicy:* zwolnienie czynności serca, wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

- *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):* leki z grupy NLPZ mogą osłabiać działanie hipotensyjne bisoprololu.

- *Leki beta-sympatykomimetyczne* (np. izoprenalina, dobutamina): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu leków.

- *Leki sympatykomimetyczne pobudzające zarówno receptory beta jak i alfa* (np. noradrenalina, adrenalina)*:* jednoczesne stosowanie z bisoprololem może ujawnić działanie naczyniokurczące tych leków zależne od receptorów alfa, prowadząc do wzrostu ciśnienia krwi. Uważa się, że ryzyko tego typu interakcji jest większe w przypadku nieselektywnych leków beta-adrenolitycznych.

- Jednoczesne stosowanie z *lekami przeciwnadciśnieniowymi i z innymi lekami mogącymi obniżać ciśnienie tętnicze* (jak np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) może zwiększać ryzyko niedociśnienia.

Leczenie skojarzone wymagające rozważenia

- *Meflochina:* zwiększone ryzyko bradykardii.

- *Inhibitory monoaminooksydazy* (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B): Nasilone działanie hipotensyjne leków beta-adrenolitycznych, ale również ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

- *Ryfampicyna*: możliwe niewielkie skrócenie okresu półtrwania bisoprololu ze względu na pobudzenie metabolizujących leki enzymów wątrobowych. Zwykle nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania.

- *Pochodne ergotaminy*: nasilenie zaburzeń krążenia obwodowego.

4.6 Wpływ na ciąż, płodność i laktację

Związane z amlodypiną:
Ciąża
Bezpieczeństwo stosowania amlodypiny w okresie ciąży u ludzi nie zostało ustalone.
Badania szkodliwego wpływu na reprodukcję prowadzone na szczurach nie wykazały szkodliwego działania, poza opóźnieniem i wydłużeniem porodu po dawkach 50 razy większych niż maksymalne zalecane u ludzi.
Stosowanie w ciąży jest zalecane wyłącznie wtedy, gdy nie ma bezpieczniejszej alternatywy i gdy sama choroba stanowi większe ryzyko dla matki i płodu.

Laktacja
Nie wiadomo, czy amlodypina przenika do mleka. Decyzja o tym, czy przerwać, czy też kontynuować karmienie piersią, czy też kontynuować czy przerwać leczenie amlodypiną powinna zostać podjęta po rozważeniu korzyści karmienia piersią dla niemowlęcia w stosunku do korzyści leczenia amlodypiną dla matki.

Związane z bisoprololem
Ciąża
Bisoprolol wywiera działania farmakologiczne, które mogą mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód i (lub) noworodka. Generalnie, leki β-adrenolityczne zmniejszają perfuzję łożyska, co może wiązać się z opóźnieniem wzrostu płodu, śmiercią wewnątrzmaciczną, samoistnym poronieniem i porodem przedwczesnym. Mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia) u płodu i noworodka. Jeśli leczenie lekiem β-adrenolitycznym jest konieczne, preferowane są leki selektywnie blokujące receptory β_1-adrenergiczne.
Nie należy stosować bisoprololu w czasie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli leczenie bisoprololem zostanie uznane za konieczne, należy starannie monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. W razie szkodliwego wpływu na ciążę lub płód należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. Noworodek musi być starannie obserwowany. Objawy hipoglikemii i bradykardia występują zwykle w ciągu pierwszych 3 dni.

Laktacja
Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka kobiecego i czy ekspozycja na bisoprolol może być niebezpieczna dla dziecka. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Concoram w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Amlodypina może mieć mały lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwania maszyn. Jeśli pacjent zażywający amlodypinę skarży się na zawroty i bóle głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność reakcji może być osłabiona. W badaniu pacjentów z chorobą niedokrwienną serca bisoprolol nie zaburzał zdolności prowadzenia pojazdów, jednakże ze względu na indywidualną reakcję na leczenie, nie można wykluczyć wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.
Może to wystąpić zwłaszcza na początku terapii, podczas zmiany leczenia lub jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

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

Bardzo często ≥1/10

Często ≥1/100 - <1/10
Niezbyt często ≥1/1000 - <1/100
Rzadko ≥1/10 000 - <1/1000
Bardzo rzadko <1/10 000, o nieznanej częstości występowania (niemożliwej do oszacowania na podstawie dostępnych danych)

Związane z amlodypiną
W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dławicą piersiową do najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych należały: ból głowy, obrzęki (szczególnie obrzęki wokół kostek), silne zmęczenie, senność, nudności, ból brzucha, uderzenia gorąca, kołatanie serca i zawroty głowy.
W badaniach klinicznych nie obserwowano istotnych odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych w związku ze stosowaniem amlodypiny.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Bardzo rzadko: Leukopenia, trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego
Bardzo rzadko Reakcje alergiczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Bardzo rzadko: Hiperglikemia

Zaburzenia psychiczne
Niezbyt często: Bezsenność, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja
Rzadko: Splątanie

Zaburzenia układu nerwowego
Często: Bóle głowy, zawroty głowy, senność (zwłaszcza na początku leczenia)
Niezbyt często: Omdlenia, niedoczulica, parestezje, zaburzenia smaku, drżenie
Bardzo rzadko: Hipertonia, neuropatia obwodowa

Zaburzenia oka
Niezbyt często: Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)

Zaburzenia ucha i błędnika
Niezbyt często: Szumy uszne

Zaburzenia serca
Często: Kołatanie serca
Bardzo rzadko: Zawał serca, arytmia (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)

Zaburzenia naczyniowe
Często: Uderzenia gorąca
Niezbyt często: Niedociśnienie tętnicze
Bardzo rzadko: Zapalenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: Duszność, zapalenie błony śluzowej nosa
Niezbyt często: Kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: Nudności, ból brzucha

Niezbyt często: Wymioty, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunki i zaparcia), suchość w ustach
Bardzo rzadko: Zapalenie błony śluzowej żołądka, przerost dziąseł, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby*, żółtaczka*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt często: Łysienie, wybroczyny skórne, przebarwienia skóry, nasilone pocenie, świąd, wysypka, rumień
Bardzo rzadko: Obrzęk naczyniowo-ruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevens-Johnsona, obrzęk Quinkego, nadwrażliwość na światło

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: Obrzęk stawów
Niezbyt często: Bóle stawów, bóle mięśni, kurcze mięśni, bóle pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Niezbyt często: Częste parcie na mocz, zaburzenia mikcji, nykturia

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Niezbyt często: Impotencja, ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: Obrzęki, uczucie zmęczenia
Niezbyt często: Ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból, złe samopoczucie

Badania diagnostyczne
Niezbyt często: Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
Bardzo rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*

*W większości przypadków z cholestazą

Związane z bisoprololem

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Rzadko: Zwiększenie stężenia triglicerydów

Zaburzenia psychiczne
Niezbyt często: Depresja
Rzadko: Koszmary senne, omamy

Zaburzenia układu nerwowego
Często: Zawroty głowy**, bóle głowy**
Niezbyt często: Zaburzenia snu
Rzadko: Omdlenia

Zaburzenia oka
Rzadko: Zmniejszone wydzielanie łez (należy o tym pamiętać, jeśli pacjent nosi soczewki kontaktowe)
Bardzo rzadkie: Zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: Zaburzenie słuchu

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

Zaburzenia naczyniowe
Często: Uczucie marznięcia i drętwienia kończyn
Niezbyt często: Niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: Skurcz oskrzeli u pacjentów z astma oskrzelową lub z obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie
Rzadko: Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Rzadko: Zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: Reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd skóry, uderzenia gorąca, wysypka
Bardzo rzadko: Łysienie. Leki beta-adrenolityczne mogą wywołać lub nasilić łuszczycę, lub spowodować łuszczycopodobne zmiany skórne

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Niezbyt często: Osłabienie i kurcze mięśni

Zaburzenia układu rozroczego i piersi
Rzadko: Impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: Uczucie zmęczenia**
Niezbyt często: Wyczerpanie**

Badania diagnostyczne
Rzadko: Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT)

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

4.9 Przedawkowanie

Związane z amlodypiną

Doświadczenie kliniczne dotyczące celowego przedawkowania jest ograniczone.

Objawy
Z dostępnych danych wynika, że znaczne przedawkowanie może wywołać silne poszerzenie obwodowego łożyska naczyniowego, jak również odruchową tachykardię. Opisywano znaczne i prawdopodobnie utrzymujące się niedociśnienie tętnicze prowadzące do wstrząsu i zgonu.

Leczenie

Klinicznie znaczące niedociśnienie wywołane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego leczenia podtrzymującego czynność układu sercowo-naczyniowego, w tym częstej kontroli oddechu i czynności serca, uniesienia kończyn dolnych i monitorowania objętości krwi krążącej oraz wydalania moczu.
Pomocny może być lek obkurczający naczynia w celu przywrócenia napięcia naczyń i normalizacji ciśnienia tętniczego, o ile nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Korzystne może być dożylne podanie glukonianu wapnia, co odwraca blokadę kanałów wapniowych.
W niektórych przypadkach pomocne może być płukanie żołądka. U zdrowych ochotników podanie węgla aktywowanego do dwóch godzin od zażycia 10 mg amlodypiny zmniejszało szybkość wchłaniania.
W związku z tym, że amlodypina silnie wiąże się z białkami, dializa najprawdopodobniej nie przyniesie korzyści.

Związane z bisoprololem

Do najczęstszych objawów, jakich można spodziewać się po przedawkowaniu β-adrenolityku należą: bradykardia, hipotonia, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dotychczas opisano kilka przypadków przedawkowania bisoprololu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą niedokrwienną serca: odnotowano występowanie bradykardii i (lub) niedociśnienia. Stan wszystkich chorych wrócił do normy. Istnieje duża zmienność międzyosobnicza dotycząca wrażliwości i reakcji organizmu na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu. Osoby z chorobą serca są oczywiście bardziej wrażliwe na działanie bisoprololu.

Leczenie przedawkowania
Generalnie, jeśli dojdzie do przedawkowania, należy zaprzestać podawania bisoprololu i zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe. Ograniczone dane sugerują, że bisoprolol prawie zupełnie nie poddaje się dializie.
Na podstawie oczekiwanych działań farmakologicznych i zaleceń dla innych β-adrenolityków, w klinicznie uzasadnionych sytuacjach należy rozważyć zastosowanie następujących środków:
Bradykardia: Podać dożylnie atropinę. Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W niektórych przypadkach konieczne może być wszczepienie stymulatora serca przez dojście dożylne.
Niedociśnienie: Należy podawać płyny dożylne i leki wazopresyjne. Przydatne może być dożylne podanie glukagonu.
Blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia): Pacjenci muszą być starannie monitorowani i leczeni izoprenaliną we wlewie lub wszczepieniem stymulatora serca.
Zaostrzenie niewydolności serca: Należy podawać dożylnie leki moczopędne, leki działające inotropowo dodatnio, leki rozszerzające naczynia.
Skurcz oskrzeli: Należy podawać leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, β_2-sympatykomimetyki i (lub) aminofilina.
Hipoglikemia: Należy podać dożylnie glukozę.

Ograniczone dane sugerują, że bisoprolol trudno usunąć za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: beta-adrenolityki i inne leki przeciwnadciśnieniowe
Kod ATC: C07 FB 07

Mechanizm działania amlodypiny

Amlodypina hamuje przezbłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśni gładkich naczyń i komórek mięśnia sercowego (antagonista wolnych kanałów wapniowych lub „antagonista wapnia”). Mechanizm działania hipotensyjnego wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie naczyń, co powoduje zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego.
Dokładny mechanizm działania w dławicy piersiowej nie został dokładnie określony; możliwe są 2 następujące mechanizmy:
1) Rozszerzenie tętniczek obwodowych i tym samym zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego (obciążenie następcze).
W związku z tym, że lek nie powoduje odruchowej tachykardii, zużycie energii przez mięsień sercowy i zapotrzebowanie na tlen ulegają zmniejszeniu.
2) Rozszerzanie dużych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych, zarówno w regionach prawidłowo ukrwionych jak i niedokrwionych, lek poprawia zaopatrzenie w tlen. W tym mechanizmie zwiększa dostarczanie tlenu do mięśnia sercowego nawet w przypadku skurczu tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetala lub odmiany dławicy).

Właściwości farmakodynamiczne
U chorych z nadciśnieniem dawkowanie raz na dobę zapewnia istotne klinicznie obniżenie ciśnienia tętniczego, zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej, przez 24 godziny. Z uwagi na powolny początek działania ostra hipotonia nie zdarza się przy stosowaniu tego leku.
U chorych z dławicą piersiową dawkowanie raz na dobę pozwala wydłużyć całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia bólu dławicowego i czas do istotnego obniżenia odcinka ST oraz zmniejsza częstość występowania bólów dławicowych i stosowania tabletek nitrogliceryny.
Stosowanie nie wiąże się z żadnymi niepożądanymi działaniami metabolicznymi: nie ma wpływu na stężenia lipidów we krwi, na stężenie glukozy we krwi ani na stężenie kwasu moczowego w surowicy i może być stosowany u chorych z astmą oskrzelową.

Mechanizm działania bisoprolololu
Bisoprolol jest silnym lekiem β_1-adrenolitycznym o wysokiej wybiórczości, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i bez istotnych właściwości stabilizujących błonę komórkową. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów β_2 w mięśniach gładkich oskrzeli i naczyń oraz receptorów uczestniczących w regulacji metabolizmu. Generalnie bisoprolol nie powinien więc mieć wpływu na opór w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne z udziałem receptorów β_2. Jego β_1-selektywność wykracza daleko poza zakres dawek terapeutycznych. Bisoprolol nie ma wyraźnego ujemnego działania inotropowego.
Maksymalne działanie bisoprololu występuje po 3-4 godzinach po podaniu doustnym.
Okres półtrwania w fazie eliminacji (10-12 godzin) zapewnia 24-godzinną skuteczność leku przy dawkowaniu raz na dobę.
Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe obserwuje się zwykle po 2 tygodniach.
Po doraźnym podaniu u chorych z chorobą niedokrwienną serca bez przewlekłej niewydolności serca bisoprolol zwalnia częstość pracy serca i zmniejsza objętość wyrzutową, a tym samym pojemność minutową serca i zużycie tlenu. Podczas przewlekłego podawania początkowy zwiększony opór obwodowy ulega zmniejszeniu.
Przeciwnadciśnieniowe działanie leków beta-adrenolitycznych wynika między innymi ze zmniejszenia aktywności reninowej osocza.
Takie połączenie umożliwia zwiększenie skuteczności przeciwnadciśnieniowej i przeciwdławicowej dzięki uzupełniającym się mechanizmom działania dwóch czynnych substancji: naczyniowybiórczego antagonisty kanału wapniowego - amlodypiny (zmniejsza opór obwodowy) i kardioselektywnego beta-adrenolityku - bisoprololu (zmniejsza pojemność minutową serca).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Amlodypina
Wchłanianie

Po podaniu doustnym amlodypina dobrze się wchłania, osiągając maksymalne stężenie we krwi między 6. a 12. godziną po podaniu. Pokarm nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny. Szacuje się, że całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%.
Dystrybucja:
Objętość dystrybucji wynosi 21 l/kg mc. Stężenie w stanie stacjonarnym w osoczu (5-15 ng/ml) jest osiągane po 7-8 dniach stosowania. Badania *in vitro* wykazały, że 93-98% krążącej amlodypiny jest związane z białkami osocza.
Metabolizm i wydalanie:
Amlodypina jest intensywnie metabolizowana (w ok. 90%) przez wątrobę do nieczynnych pochodnych pirydyny. 10% związku macierzystego i 60% nieczynnych metabolitów jest wydalanych z moczem, 20-25% z kałem.
Zmniejszanie stężenia w osoczu ma przebieg dwufazowy. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 35-50 godzin, co pozwala na dawkowanie raz na dobę.
Klirens całkowity wynosi 7ml/min/kg mc. (w przypadku pacjenta o masie ciała 60 kg: 25 litrów/godzinę. U pacjentów w podeszłym wieku wartość ta wynosi 19 litrów/godzinę.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny zarówno u ludzi w podeszłym wieku jak i młodych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny zwykle bywa obniżony z następowym zwiększeniem AUC i wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie wartości AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca było zgodne z oczekiwaniami wobec pacjentów w danej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

<u>Bisoprolol</u>
Wchłanianie
Bisoprolol wchłania się prawie całkowicie (> 90%) z przewodu pokarmowego. Ze względu na bardzo mały efekt pierwszego przejścia (około 10%) jego całkowita biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 90%.
Dystrybucja
Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg mc. Biosoprolol wiąże się z białkami osocza w około 30%.
Metabolizm i eliminacja
Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwoma drogami. 50% ulega zmetabolizowaniu w wątrobie do nieczynnych metabolitów, wydalanych następnie przez nerki. Pozostałe 50% wydalane jest przez nerki w postaci niezmienionej. W związku z tym, że wydalanie odbywa się w takim samym stopniu przez wątrobę i przez nerki, nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania u osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby lub niewydolności nerek. Klirens całkowity wynosi około 15 l/h.
Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 10-12 godzin.
Kinetyka bisoprololu jest liniowa i nie zależy od wieku.
Nie przeprowadzono żadnych badań interakcji farmakokinetycznych między dwoma składnikami produktu. Jednak nawet gdyby – zgodnie z wynikami badania biorównoważności – taka interakcja miała miejsce, jej nasilenie musi być identyczne dla produktu Concoram, jak dla obu składników przyjmowanych osobno w takich samych dawkach jakie występują w preparacie złożonym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Związane z amlodypiną
Rakotwórczość
U szczurów i myszy otrzymujących z pokarmem maleinian amlodypiny przez okres do 2 lat w stężeniach obliczonych tak, aby zapewnić dawki dobowe na poziomie 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę amlodypiny, nie wykazano żadnych dowodów działania rakotwórczego. W przypadku myszy największa dawka była, w przeliczeniu na mg/m^2, podobna do maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, 10 mg amlodypiny na dobę. W przypadku szczurów największa dawka była, w przeliczeniu na mg/m^2, około 2 razy większa od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi.
Mutagenność
Badania mutagenności prowadzone z maleinianem amlodypiny nie wykazały żadnego działania zależnego od leku ani na poziomie genów ani na poziomie chromosomów.

Zaburzenia płodności
Nie stwierdzono wpływu na płodność podczas doustnego podawania maleinianu amlodypiny szczurom (u samców przez 64 dni a u samic przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę amlodypiny (dawka 8 razy większa niż maksymalna zalecana dawka u ludzi, 10 mg/dobę, wyrażona jako mg/m^2).

Związane z bisoprololem
Dane niekliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję bisoprolol nie miał wpływu na płodność ani ogólne zdolności reprodukcyjne.
Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, bisoprolol wykazywał toksyczny wpływ na samicę (zmniejszone przyjmowanie pokarmu i niedostateczny przyrost masy ciała) oraz na zarodek i (lub) płód (częstsze występowanie resorpcji płodu, mniejsza masa urodzeniowa potomstwa, opóźnienie rozwoju fizycznego), ale nie był teratogenny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28, 30, 56 lub 90 tabletek w blistrach z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w sprzedaży.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
02-486 Warszawa
Polska

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18819

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

04.11.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.04.2012