

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Concoram, 5 mg + 5 mg, tabletki
Concoram, 5 mg + 10 mg, tabletki
Concoram, 10 mg + 5 mg, tabletki
Concoram, 10 mg + 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Concoram, 5 mg + 5 mg, tabletki: każda tabletki zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu i 5 mg amlodypiny (w postaci bezylanu).

Concoram, 5 mg + 10 mg, tabletki: każda tabletki zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu i 10 mg amlodypiny (w postaci bezylanu).

Concoram, 10 mg + 5 mg, tabletki: każda tabletki zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu i 5 mg amlodypiny (w postaci bezylanu).

Concoram, 10 mg + 10 mg, tabletki: każda tabletki zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu i 10 mg amlodypiny (w postaci bezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Concoram, 5 mg + 5 mg, tabletki: białe lub prawie białe, bezzapachowe, podłużne, lekko wypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie oraz wytłoczeniem MS po drugiej stronie.

Concoram, 5 mg + 10 mg, tabletki: białe lub prawie białe, bezzapachowe, okrągłe, płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami, z linią podziału po jednej stronie oraz wytłoczeniem MS po drugiej stronie.

Concoram, 10 mg + 5 mg, tabletki: białe lub prawie białe, bezzapachowe, owalne, lekko wypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie oraz wytłoczeniem MS po drugiej stronie.

Concoram, 10 mg + 10 mg, tabletki: białe lub prawie białe, bezzapachowe, okrągłe, lekko wypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie oraz wytłoczeniem MS po drugiej stronie.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Concoram jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zastępując jednocześnie podawane poszczególne substancje czynne w takich samych dawkach jak w produkcie leczniczym Concoram, lecz w oddzielnych tabletkach, u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Concoram jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane bisoprololem i amlodypiną podawanymi w oddzielnych tabletkach, w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Dawkowanie

Zalecana dawka dobową to jedna tabletka o mocy odpowiadającej przyjmowanej do tej pory dawce. Leczenia nie wolno przerywać nagle, gdyż może to doprowadzić do przemijającego zaostrzenia choroby. Leczenia nie wolno przerywać nagle, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

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 pacjentów produkt należy stosować ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 4.4).

W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby dobową dawkę 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 należy ją podawać ze szczególną ostrożnością pacjentom poddawany dializoterapii (patrz punkt 4.4).

W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) dobową dawkę bisoprololu nie może być większa niż 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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Concoram u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Concoram należy przyjmować rano, z posiłkiem lub bez posiłku. Nie należy żuć tabletek.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z amlodypiną:

- ciężkie niedociśnienie tętnicze,
- wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny),
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia),
- niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

Związane z bisoprololem:

- ostra niewydolność serca lub okresy niewydolności serca, które wymagają dożylnego stosowania leków o działaniu inotropowym dodatnim,
- wstrząs kardiogeny,
- blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (bez wszczepionego stymulatora serca),
- zespół chorego węzła zatokowego,
- blok zatokowo-przedsionkowy,
- bradykardia (częstość pracy serca poniżej 60 skurczów na minutę) przed rozpoczęciem leczenia,
- niedociśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze < 100 mmHg),
- ciężka astma oskrzelowa,

- ciężka postać choroby zarostowej tętnic obwodowych lub 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 wymienioną w punkcie 6.1.

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 kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa 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

Leczenia bisoprololem nie należy przerywać nagle, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, chyba, że są wyraźne wskazania, ponieważ może to spowodować przemijające pogorszenie czynności serca (patrz punkt 4.2).

Bisoprolol należy szczególnie ostrożnie stosować u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową i z współistniejącą niewydolnością serca.

Należy zachować ostrożność stosując bisoprolol u pacjentów:

- z cukrzycą, z dużymi wahaniami stężeń glukozy we krwi. Objawy hipoglikemii (np. tachykardia, kołatanie serca i pocenie) mogą być maskowane;
- w trakcie ścisłej głodówki/ diety;
- w trakcie leczenia odczulającego. Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergen, jak również ciężkość reakcji anafilaktycznych. Leczenie adrenaliną nie zawsze daje oczekiwany skutek terapeutyczny;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia;
- z dławicą Prinzmetala;
- z chorobą zarostową tętnic obwodowych. Może dojść do nasilenia objawów, zwłaszcza na początku leczenia;
- z łuszczycą lub z łuszczycą w wywiadzie - beta-adrenolityki (np. bisoprolol) można podawać jedynie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka;
- z nadczynnością tarczycy, ponieważ bisoprolol może maskować objawy tyreotoksykozy;

- z guzem chromochłonnym, którym nie wolno podawać bisoprololu, jeśli nie podano leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne;
- poddawanych znieczuleniu ogólnemu - beta-adrenolityki zmniejszają częstość występowania zaburzeń rytmu i niedokrwienia mięśnia sercowego w trakcie indukcji znieczulenia, podczas intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się podawanie beta-adrenolityków w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi zostać poinformowany o podawaniu beta-adrenolityków, ze względu na ryzyko interakcji z innymi lekami, co może prowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii oraz zmniejszonej zdolności odruchowej kompensacji układu krążenia w przypadku utraty krwi. Jeśli przed znieczuleniem zachodzi konieczność przerwania stosowania beta-adrenolityków, należy stopniowo zmniejszać ich dawkę, a leczenie zakończyć na 48 godzin przed planowanym znieczuleniem;
- mimo tego, że beta₁ adrenolityki o wybiórczym działaniu na serce mogą mieć mniejszy wpływ na czynność płuc niż beta-adrenolityki niekardiowybiórcze, należy unikać ich stosowania u pacjentów z obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych, chyba że istnieją ku temu istotne powody kliniczne. Wówczas Concoram należy stosować z ostrożnością. W przypadku astmy oskrzelowej lub innej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, która może dawać objawy – należy jednocześnie podawać leki rozszerzające oskrzela. Sporadycznie, u pacjentów z astmą może wystąpić zwiększenie oporu w drogach oddechowych, dlatego może być konieczne zwiększenie dawki beta₂-adrenomimetyku.

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, triazotanem glicerolu w postaci podjęzykowej, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami, doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

- Inhibitory CYP3A4: podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (np. inhibitory proteazy, jak indynawir, sakwinawir i rytonawir, azole przeciwgrzybicze, takie jak flukonazol i itraconazol, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) można spodziewać się istotnego klinicznie zwiększenia stężenia amlodypiny w osoczu.

- Leki indukujące CYP3A4: brak danych dotyczących wpływu leków indukujących CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne 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, glin/magnez (leki zobojętniające) oraz sylденаfil nie wpływały na farmakokinetykę amlodypiny.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze amlodypiny sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie tętnicze innych leków przeciwnadciśnieniowych.

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

Symwastatyna: stosowanie z amlodypiną może powodować zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 20 mg symwastatyny na dobę u pacjentów leczonych amlodypiną.

Amlodypina nie wpływa na wyniki badań laboratoryjnych.

Związane z bisoprololem

Leczenie skojarzone niezalecane

- *Antagoniści wapnia typu werapamilu oraz, w mniejszym stopniu, typu diltiazemu:* ujemny wpływ na kurczliwość, przewodzenie przedsionkowo-komorowe i ciśnienie tętnicze. Podanie dożylnie werapamilu u pacjentów, którym podaje się leki beta-adrenolityczne, może prowadzić do znacznego niedociśnienia oraz bloku przedsionkowo-komorowego.
- *Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo,* takie jak klonidyna, metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna: jednoczesne stosowanie ośrodkowo działających leków przeciwnadciśnieniowych może prowadzić do zwolnienia czynności serca i zmniejszenia pojemności minutowej serca oraz do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Nagłe ich odstawienie może zwiększać ryzyko „nadciśnienia z odbicia”.

Leczenie skojarzone, które należy stosować z ostrożnością

- *Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny,* np. nifedypina: jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia i nie można wykluczyć dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór u pacjentów z niewydolnością serca.
- *Leki przeciwartmyczne klasy I* (np. dyzopiramid, chinidyna, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon): może nasilić się wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i ujemne działanie inotropowe.
- *Leki przeciwartmyczne klasy III* (np. amiodaron): może wydłużyć się czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.
- *Leki parasympatykomimetyczne* jednoczesne podawanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększyć ryzyko bradykardii.
- *Beta-adrenolityki stosowane miejscowo* (np. krople do oczu stosowane w jaskrze): mogą nasilać działanie ogólnoustrojowe bisoprololu.
- *Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe* nasilenie działania hipoglikemizującego. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.
- *Leki stosowane w znieczuleniu ogólnym* osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie 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)* mogą osłabiać działanie hipotensyjne bisoprololu.
- *Leki beta-sympatykomimetyczne* (np. izoprenalina, dobutamina): jednoczesne podawanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu produktów leczniczych.
- *Leki sympatykomimetyczne działające agonistycznie na receptory alfa i beta* (np. noradrenalina, adrenalina): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może ujawnić działanie zwężające naczynia tych leków poprzez receptory alfa-adrenergiczne, prowadząc do zwiększenia ciśnienia tętniczego. Uważa się, że takie interakcje są bardziej prawdopodobne w przypadku niewybiórczych leków beta-adrenolitycznych.
- *Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych, a także innych leków obniżających ciśnienie tętnicze* (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) może zwiększać ryzyko niedociśnienia.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć

- *Meflochina*: zwiększenie ryzyka bradykardii.
- *Inhibitory monoaminooksydazy* (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B): nasilenie hipotensyjnego działania leków beta-adrenolitycznych, ale również ryzyko przełomu nadciśnieniowego.
- *Ryfampicyna*: nieznaczne skrócenie okresu półtrwania bisoprololu, możliwe, że na skutek indukcji enzymów metabolizujących lek w wątrobie. Zazwyczaj modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.
- *Pochodne ergotaminy*: nasilenie zaburzeń krążenia obwodowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bisoprolol, ze względu na swoje działanie farmakologiczne, może mieć szkodliwy wpływ na przebieg ciąży i (lub) płód/novorodka. Generalnie, beta-adrenolityki zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co było związane z opóźnieniem wzrostu płodu, śmiercią wewnątrzmaciczną, samoistnym poronieniem i z porodem przedwczesnym. U płodu lub noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeśli leczenie beta-adrenolitykami jest konieczne, zaleca się stosowanie leków działających wybiórczo na receptory beta₁-adrenergiczne.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

Badania szkodliwego wpływu na reprodukcję prowadzone na szczurach nie wykazały toksycznego działania, poza opóźnieniem i wydłużeniem porodu po dawkach 50 razy większych niż maksymalne zalecane u ludzi.

Nie należy stosować produktu Concoram w czasie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli leczenie produktem Concoram zostanie uznane za konieczne, należy starannie monitorować maciczo-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu. W przypadku stwierdzenia niekorzystnego działania leku na przebieg ciąży lub na płód, należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. Noworodek musi pozostać pod ścisłą obserwacją. Objawy hipoglikemii i bradykardii zazwyczaj występują w pierwszych trzech dobach życia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bisoprolol lub amlodypina przenikają do mleka u ludzi. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Concoram w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność produktu leczniczego zawierającego amlodypinę i bisoprolol. Zgłoszono przypadki odwracalnych zmian biochemicznych plemników u pacjentów leczonych antagonistami wapnia, jednak dane kliniczne są niewystarczające dla określenia potencjalnego wpływu amlodypiny na płodność.

Bisoprolol nie miał wpływu na płodność ani ogólne zdolności reprodukcyjne w badaniach na zwierzętach, podczas gdy dla amlodypiny, w opublikowanych badaniach klinicznych, zgłaszano działania niepożądane dotyczące wpływu na płodność u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amlodypina może mieć mały lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjenta stosującego amlodypinę wystąpią zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność reakcji może być osłabiona. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, bisoprolol nie wywierał wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów. Jednak, ze względu na indywidualną zmienność reakcji na lek, nie można wykluczyć wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Należy brać to pod uwagę zwłaszcza na początku leczenia, podczas zmiany produktów leczniczych, jak również w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

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

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (częstość nie może być określona 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, nagłe zaczerwienienie twarzy, kołatanie serca i zawroty głowy.

W tych badaniach klinicznych nie obserwowano istotnych odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych w związku ze stosowaniem amlodypiny.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: leukopenia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: hiperglikemia

Zaburzenia psychiczne

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

Rzadko: splątanie

Zaburzenia układu nerwowego

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

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

Bardzo rzadko: hipertonia, neuropatia obwodowa

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szum uszny

Zaburzenia serca

Często: kołatanie serca

Bardzo rzadko: zawał serca, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)

Zaburzenia naczyniowe

Często: nagłe zaczerwienienie twarzy

Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze

Bardzo rzadko: zapalenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, zapalenie błony śluzowej nosa

Bardzo rzadko: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, ból brzucha

Niezbyt często: wymioty, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie), suchość błony śluzowej jamy ustnej

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby*, żółtaczka*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: łysienie, plamica, przebarwienia skóry, nasilone pocenie, świąd, wysypka, wykwit

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: obrzęk okolicy kostek

Niezbyt często: ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśni, ból pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: częste oddawanie moczu, zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: impotencja, ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: obrzęk, 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

Zgłaszano sporadyczne przypadki wystąpienia zespołu pozapiramidowego.

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**, ból głowy**

Niezbyt często: zaburzenia snu

Rzadko: omdlenie

Zaburzenia oka

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

Bardzo rzadko: zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zaburzenie słuchu

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie ziębnięcia i drętwienia kończyn

Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie

Rzadko: alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd, nagłe zaczerwienienie twarzy, wysypka

Bardzo rzadko: łysienie. Beta-adrenolityki mogą wywołać lub nasilić objawy łuszczycy lub wywołać wysypkę łuszczycopodobną

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie mięśni i kurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: uczucie zmęczenia**

Niezbyt często: osłabienie**

Badania diagnostyczne

Rzadko: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT)

**Objawy te występują zazwyczaj na początku leczenia, są przeważnie łagodne i ustępują w ciągu 1 do 2 tygodni.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych

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 łozyska 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 dożylnie 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

Objawy

Najczęściej występującymi objawami po przedawkowaniu leków beta-adrenolitycznych są: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Zgłoszono tylko kilka przypadków przedawkowania bisoprololu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą niedokrwienną serca. Odnotowano bradykardię i (lub) niedociśnienie. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia. Istnieje duża zmienność osobnicza w zakresie wrażliwości na pojedynczą, dużą dawkę bisoprololu, a pacjenci z chorobą serca są oczywiście bardziej wrażliwi.

Leczenie

Generalnie, w przypadku przedawkowania, należy przerwać leczenie bisoprololem i rozpocząć leczenie podtrzymujące i objawowe.

Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy. Na podstawie oczekiwanych działań farmakologicznych oraz zaleceń dotyczących innych leków beta-adrenolitycznych, w razie istnienia wymienionych klinicznych wskazań powinno się zastosować następujące ogólne środki:

Bradykardia: należy podać dożylnie atropinę. Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, można podać ostrożnie izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W pewnych warunkach może okazać się konieczne zastosowanie stymulatora serca przez dojście dożylnie.

Niedociśnienie: należy podać dożylnie płyny i leki obkurczające naczynia. Pomocne może być dożylnie zastosowanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia): należy dokładnie monitorować pacjenta. Należy podać dożylnie wlew z izoprenaliny lub wszczepić stymulator serca.

Ostre nasilenie niewydolności serca: należy podawać dożylnie leki moczopędne, leki działające inotropowo dodatnio oraz rozszerzające naczynia.

Skurcz oskrzeli: należy podawać leki rozszerzające oskrzela takie, jak izoprenalinę, beta₂-sympatykomimetyki i (lub) aminofilinę.

Hipoglikemia: należy podać dożylnie glukozę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające wybiórcze beta-adrenolityki i inne leki przeciwnadciśnieniowe.

kod ATC: C07 FB 07

Mechanizm działania amlodypiny

Amlodypina hamuje przezłonowy 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 Prinzmetal'a lub odmiany dławicy).

Działanie 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 stężenie lipidów we krwi, na stężenie glukozy we krwi ani na stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może być stosowany u chorych z astmą oskrzelową.

Mechanizm działania bisoprololu

Bisoprolol jest wybiórczym lekiem blokującym receptory beta₁-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe.

Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta₂ mięśni gładkich oskrzeli i naczyń oraz receptorów związanych z regulacją metabolizmu. Dlatego na ogół bisoprolol nie wpływa na opór oskrzelowy i efekty metaboliczne zależne od receptorów beta₂. Jego wybiórczość względem receptorów beta₁-adrenergicznych wykracza 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-godziną 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.

Działanie farmakodynamiczne preparatu złożonego

Takie połączenie umożliwia zwiększenie skuteczności przeciwnadciśnieniowej i przeciwdławicowej dzięki uzupełniającym się mechanizmom działania dwóch czynnych substancji: naczyniowybiórczego antagonisty wapnia - 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 wpływa 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 eliminacja

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 7 ml/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. Amlodypiny nie można usunąć poprzez dializę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Bisoprolol

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. Bisoprolol wiąże się z białkami osocza w około 30%.

Metabolizm i eliminacja

Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwoma drogami. W 50% jest metabolizowany w wątrobie do nieczynnych metabolitów, wydalanych z organizmu przez nerki. Pozostałe 50% jest wydalone przez nerki w postaci niezmienionej. W związku z tym, że wydalenie 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.

Preparat złożony

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/m², podobna do maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, 10 mg amlodypiny na dobę. W przypadku szczurów największa dawka była, w przeliczeniu na mg/m², 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.

Płodność

Standardowe badania wpływu na płodność nie wykazały wpływu na płodność podczas doustnego podawania maleinianu amlodypiny szczurom (u samców przez 64 dni a u samic przez 14 dni przed łączeniem się w pary) w dawkach do 10 mg/kg/dobę amlodypiny (dawka 8 razy większa niż maksymalna zalecana dawka u ludzi, 10 mg/dobę, wyrażona jako mg/m²). Jednak, w opublikowanym badaniu prowadzonym na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezyłanu w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg mc. przez 30 dni, stwierdzono zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatyd oraz komórek Sertoliego.

Związane z bisoprololem

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania 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 (zmniejszenie przyjmowania pokarmu i niedostateczny przyrost masy ciała) oraz na zarodek i (lub) płód (zwiększał ryzyko resorpcji płodu, zmniejszał masę urodzeniową potomstwa i opóźniał jego rozwój fizyczny), ale nie działał teratogennie.

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.
ul. Jutrzenki 137
02-231 Warszawa
Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Concoram, 5 mg + 5 mg, tabletki: 18816
Concoram, 5 mg + 10 mg, tabletki: 18818
Concoram, 10 mg + 5 mg, tabletki: 18817
Concoram, 10 mg + 10 mg, tabletki: 18819

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.11.2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

13.02.2015