

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 tabletka zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu i 5 mg amlodypiny (w postaci bezylanu).

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

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

Concoram, 10 mg + 10 mg, tabletki: każda tabletka 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 o długości 9,5 mm i szerokości 4,5 mm 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, o wymiarze 10 mm 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 o długości 13 mm i szerokości 7 mm 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 o wymiarze 10 mm z linią podziału po jednej stronie oraz wytłoczeniem MS po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletkach 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 substytucyjnym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego podczas jednoczesnego podawania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w produkcie leczniczym Concoram, lecz w oddzielnych tabletkach.

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 tymczasowego 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 wydalanie amlodypiny może ulec wydłużeniu. Nie ustalono dokładnych zaleceń odnośnie dawkowania amlodypiny u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Farmakokinetyka amlodypiny nie była badana w ciężkiej niewydolności wątroby. Produkt należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z niewydolnością wątroby (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. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie odzwierciedlają stopnia niewydolności nerek. Amlodypiny nie można usunąć poprzez dializę (patrz punkt 4.4).

W przypadku ciężkiej niewydolności 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 zdekompensowanej 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-predsionkowy,
- objawowa bradykardia,
- objawowe niedociśnienie tętnicze,
- 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 (patrz punkt 5.1).

Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ może dojść do zwiększenia ryzyka przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony i wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Dlatego, w tej grupie pacjentów amlodypinę należy podawać ze szczególną ostrożnością. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby może być konieczne ostrożne monitorowanie.

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 niedokrwienną serca, chyba że są wyraźne wskazania, ponieważ może to spowodować tymczasowe 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 odczułającego. Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny, jak również ciężkość reakcji anafilaktycznych. Leczenie adrenaliną nie zawsze daje oczekiwany skutek terapeutyczny;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia;
- z dławicą Prinzmetala. Obserwowano przypadki skurczu naczyń wieńcowych. Pomimo wysokiej selektywności bisoprololu względem receptorów β_1 nie można całkowicie wykluczyć napadów bólu dławicowego podczas stosowania u pacjentów z dławicą Prinzmetala;
- z chorobą zarostową tętnic obwodowych (może dojść do nasilenia objawów, zwłaszcza na początku leczenia);
- z łuszczycą lub z łuszczyką 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. 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;
- pomimo, że β_1 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 β_2 -adrenomimetyku.

Związane ze składnikami pomocniczymi

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z amlodypiną

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) mogą powodować istotny wzrost ekspozycji na amlodypinę, co skutkuje zwiększonym ryzykiem niedociśnienia. Kliniczne konsekwencje zmian PK mogą być bardziej widoczne u osób w podeszłym wieku. W związku z tym może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego, a w razie potrzeby modyfikowanie dawek.
- Leki indukujące CYP3A4: stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele

dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Nie zaleca się podawania amlodypiny jednocześnie z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, ponieważ u niektórych pacjentów biodostępność tego leku może się zwiększać, co może prowadzić do nasilenia efektu hipotensyjnego.

Dantrolen (we wlewie)

U zwierząt obserwowano migotanie komór ze skutkiem śmiertelnym i zapaść sercowo-naczyniową w związku z hiperkaliemią po podaniu werapamilu oraz dożylnym podaniu dantrolenu. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikania jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów narażonych na hipertermię złośliwą, jak też w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działania hipotensyjne amlodypiny sumują się z działaniami hipotensyjnymi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny, lecz mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest do końca wyjaśniony. Aby uniknąć toksyczności takrolimusu, stosowanie amlodypiny u pacjenta leczonego takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi oraz w razie potrzeby odpowiedniego korygowania dawki tego leku.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji cyklosporyny i amlodypiny u zdrowych ochotników ani w innych populacjach z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerek, u których zaobserwowano zmienne wzrosty najmniejszego stężenia cyklosporyny (średnio o 0% – 40%). Należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących amlodypinę, a w razie konieczności zredukować dawkę cyklosporyny.

Symwastatyna

Jednoczesne stosowanie wielu dawek 10 mg amlodypiny oraz 80 mg symwastatyny powodowało wzrost ekspozycji na symwastatynę o 77% w porównaniu ze stosowaniem samej symwastatyny. U pacjentów otrzymujących amlodypinę należy ograniczyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

W badaniach klinicznych interakcji amlodypina nie wpływała na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

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 przeciwartymiczne klasy I* (np. dyzopiramid, chinidyna, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon): może nasilić się wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i ujemne działanie inotropowe.
- *Leki przeciwartymiczne 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*: mogą nasilać działanie hipoglikemizujące. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.
- *Leki stosowane w znieczuleniu ogólnym*: mogą osłabiać odruchową tachykardię i zwiększać ryzyko 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 monoaminoooksydazy* (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B): nasilenie hipotensyjnego działania leków beta-adrenolitycznych, ale również ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

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 β_1 -adrenergiczne.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

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 maciczno-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 bradykardia zazwyczaj występują w pierwszych trzech dobach życia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bisoprolol przenika do mleka ludzkiego. Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Concoram w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego zawierającego amlodypinę i bisoprolol na płodność. Zgłoszono przypadki odwracalnych zmian biochemicznych plemników u pacjentów leczonych antagonistami wapnia. Dane kliniczne są niewystarczające aby określić potencjalny wpływ amlodypiny na płodność. W jednym badaniu prowadzonym na szczurach zaobserwowano niekorzystny wpływ na płodność osobników męskich (patrz punkt 5.3).

Bisoprolol nie miał wpływu na płodność ani ogólne zdolności reprodukcyjne w badaniach na zwierzętach (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

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia obejmują senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, uderzenia gorąca, bóle brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, inne obrzęki oraz uczucie zmęczenia.

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: depresja, zmiany nastroju (w tym niepokój), bezsenność.

Rzadko: splątanie.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Niezbyt często: drżenia, zaburzenia smaku, omdlenia, osłabienie czucia, parestezje.

Bardzo rzadko: hipertonia, neuropatia obwodowa.

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie).

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szum uszny.

Zaburzenia serca

Często: kołatanie serca.

Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków).

Bardzo rzadko: zawał serca.

Zaburzenia naczyńiowe

Często: nagłe zaczerwienienie twarzy.

Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze.

Bardzo rzadko: zapalenie naczyń krwionośnych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność.

Niezbyt często: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiany rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcia).

Niezbyt często: wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło.
Częstość nieznana: toksyczne martwicze oddzielenie naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni.
Niezbędnie często: ból stawów, ból mięśni, ból pleców.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbędnie często: zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstości oddawania moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbędnie często: zaburzenia erekcji, ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: obrzęk.
Często: uczucie zmęczenia, astenia.
Niezbędnie często: ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie.

Badania diagnostyczne

Niezbędnie często: zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała.

*W większości przypadków z cholestazą.

Zgłaszano sporadyczne przypadki wystąpienia zespołu pozapiramidowego.

Związane z bisoprololem

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: zwiększenie stężenia triglicerydów.

Zaburzenia psychiczne

Niezbędnie często: depresja, zaburzenia snu.
Rzadko: koszmary senne, omamy.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy**, ból głowy**.
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

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

Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie ziębnienia i drętwienia kończyn.
Niezbędnie 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: zaburzenia erekcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: uczucie zmęczenia**.
Niezbyt często: astenia**.

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 Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Związane z amlodypiną

Doświadczenie kliniczne dotyczące celowego przedawkowania jest ograniczone.

Objawy

Dostępne dane dotyczące amlodypiny sugerują, że poważne przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i prawdopodobnie odruchową tachykardię. Zgłaszano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie ogólnoustrojowe, aż do wstrząsu ze skutkiem śmiertelnym włącznie.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

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, które odwraca blokadę kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach pomocne może być płukanie żołądka. U zdrowych ochotników podanie węgla aktywnego do dwóch godzin od przyjęcia 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 ogólne środki opisane poniżej.

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 dojskie 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 jest inhibitorem napływu jonów wapnia z grupy dihydropirydyny (bloker wolnego kanału, czyli antagonistą wapnia), który hamuje przez błonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie tętnic. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej przez amlodypinę nie został w pełni wyjaśniony, jednak wiadomo, że amlodypina redukuje sumaryczne obciążenie niedokrwienne poprzez następujące dwa rodzaje działań:

1) amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, zmniejszając w ten sposób całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi pokonać praca serca. Częstość akcji serca pozostaje stabilna, dlatego takie odciążenie serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen;

2) mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje również rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych oraz tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach prawidłowej perfuzji, jak i w strefach niedokrwienia. Działanie to powoduje zwiększenie podaży tlenu w mięśniu sercowym u pacjentów z napadami skurczu tętnicy wieńcowej (dławicą piersiową typu Prinzmetala).

Działanie farmakodynamiczne

U chorych z nadciśnieniem tętniczym dawkowanie raz na dobę zapewnia istotne klinicznie obniżenie ciśnienia krwi, zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej, przez 24 godziny. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny ostra hipotonia nie zdarza się przy stosowaniu tego leku. U chorych z dławicą piersiową stosowanie amlodypiny raz na dobę pozwala wydłużyć całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia bólu dławicowego i czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, jak również zmniejsza częstość występowania bólów dławicowych i stosowania tabletek nitrogliceryny. Stosowanie amlodypiny nie wiąże się z żadnymi niepożądanymi działaniami metabolicznymi ani ze zmianami stężenia lipidów w osoczu. Lek może być stosowany u chorych z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

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-godzinną skuteczność leku przy dawkowaniu raz na dobę.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe obserwuje się zwykle po 2 tygodniach.

Po doraźnym podaniu u chorych z chorobą niedokrwinną 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, dystrybucja, wiązanie się z białkami osocza

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych amlodypina dobrze się wchłania, osiągając maksymalne stężenie we krwi między 6. a 12. godziną po podaniu. Szacuje się, że całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%.

Objętość dystrybucji wynosi ok. 21 l/kg mc. Badania *in vitro* wykazały, że amlodypina wiąże się z białkami osocza w około 97,5 %. Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Biotransformacja/wydalanie

Okres półtrwania eliminacji amlodypiny w fazie końcowej wynosi 35–50 godzin i umożliwia podawanie leku raz na dobę. Amlodypina jest intensywnie metabolizowana przez wątrobę do nieczynnych metabolitów, około 10% produktu i 60% metabolitów jest wydalanych z moczem.

Niewydolność wątroby

Dostępne są jedynie bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie wartości AUC o około 40–60%.

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.

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 wydalane przez nerki w postaci niezmiennionej. 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.

Preparat złożony

Badania interakcji farmakokinetycznych nie wykazały interakcji między dwoma składnikami produktu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Związane z amlodypiną

Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50-krotnie wyższych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu opartym na mg/kg mc.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg na dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, co stanowi dawkę 8-krotnie* większą od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, wynoszącej 10 mg) na płodność szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed łąčeniem się w pary). W innym badaniu prowadzonym na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezylanu w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg, przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia oraz liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących z pokarmem amlodypinę przez okres 2 lat w stężeniach obliczonych tak, aby zapewnić dawki dobowe 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę nie wykazano żadnych dowodów działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki u myszy, ale nie u szczurów.

Badania mutagenności nie wykazały żadnego działania zależnego od leku ani na poziomie genów ani na poziomie chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

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 samice (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

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
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 specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 142B
02-305 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
Data przedłużenia pozwolenia: 19.01.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Lipiec 2022