

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Concor Combi 5 mg/5 mg tablety

Concor Combi 5 mg/10 mg tablety

Concor Combi 10 mg/5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Concor Combi 5 mg/5 mg: 5 mg bisoprolol-fumarátu a 5 mg amlodipinu (ve formě besilátu) v jedné tabletě.

Concor Combi 5 mg/10 mg: 5 mg bisoprolol-fumarátu a 10 mg amlodipinu (ve formě besilátu) v jedné tabletě.

Concor Combi 10 mg/5 mg: 10 mg bisoprolol-fumarátu a 5 mg amlodipinu (ve formě besilátu) v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Concor Combi 5 mg/5 mg: bílé nebo téměř bílé, bez zápachu, podlouhlé, mírně konvexní tablety o délce 9,5 mm a šířce 4,5 mm s půlicí rýhou na jedné straně a s vystupujícím MS na druhé straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Concor Combi 5 mg/10 mg: bílé nebo téměř bílé, bez zápachu, kulaté, 10 mm ploché tablety se zkosenými hranami, s půlicí rýhou na jedné straně a s vystupujícím MS na druhé straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Concor Combi 10 mg/5 mg: bílé nebo téměř bílé, bez zápachu, oválné, mírně konvexní tablety o délce 13 mm a šířce 7 mm s půlicí rýhou na jedné straně a s vystupujícím MS na druhé straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Concor Combi je indikován k léčbě hypertenze jako substituční léčba u pacientů náležitě léčených jednotlivými přípravky podávanými souběžně ve stejných dávkách jako v kombinovaném přípravku, ale ve formě samostatných tablet.

4.2 Dávkování a způsob podání

Concor Combi je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak je dostatečně upraven samostatně podávanými jednosložkovými přípravky ve stejných dávkách jako v doporučeném kombinovaném přípravku.

Dávkování

Doporučená denní dávka je jedna tableta dané síly.

Léčba se nesmí náhle přerušit, protože by mohlo dojít k dočasnému zhoršení klinického stavu. Léčba nesmí být náhle přerušena zejména v případě pacientů trpících ischemickou chorobou srdeční. Doporučuje se postupné snižování dávky.

Pacienti s poruchou funkce jater

V případě poruchy funkce jater může být eliminace amlodipinu prodloužena. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nebylo stanoveno dávkování amlodipinu. Farmakokinetika amlodipinu nebyla studována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater má být proto přípravek podáván se zvláštní opatrností (viz bod 4.4).

V případě těžké poruchy funkce jater nesmí denní dávka bisoprololu překročit 10 mg.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin.

Amlodipin není dialyzovatelný (viz bod 4.4).

V případě těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu <20 ml/min) nesmí denní dávka bisoprololu překročit 10 mg.

Starší pacienti

Starším lidem lze podávat obvyklé dávky, ale při zvyšování dávky je zapotřebí opatrnosti (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Concor Combi u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Concor Combi se užívá ráno, s jídlem nebo bez něj, nekouše se.

4.3 Kontraindikace

V souvislosti s amlodipinem:

- Těžká hypotenze
- Šok (včetně kardiogenního šoku)
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. aortální stenóza vysokého stupně)
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu

V souvislosti s bisoprololem:

- Akutní srdeční selhání nebo během epizod dekompenzace srdečního selhání vyžadujících intravenózní inotropní terapii
- Kardiogenní šok
- Atrioventrikulární blokáda druhého nebo třetího stupně (bez kardiostimulátoru)
- Syndrom chorého sinu
- Sinoatriální blokáda
- Symptomatická bradykardie
- Symptomatická hypotenze
- Těžké bronchiální astma
- Těžké formy periferního arteriálního okluzivního onemocnění nebo Raynaudova syndromu
- Neléčený feochromocytom (viz bod 4.4)

- Metabolická acidóza

V souvislosti s přípravkem Concor Combi:

- Hypersenzitivita na amlodipin, deriváty dihydropyridinu, bisoprolol a/nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V souvislosti s amlodipinem:

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

Pacienti se srdečním selháním

Pacienty se srdečním selháním je třeba léčit s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů s těžkým srdečním selháním (NYHA třída III a IV) byl hlášen vyšší výskyt plicního edému ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené placebem (viz bod 5.1). Blokátory kalciového kanálu, včetně amlodipinu, mají být používány s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, protože mohou zvyšovat riziko dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater

Eliminační poločas amlodipinu je prodloužen a hodnoty AUC jsou vyšší u pacientů s poruchou funkce jater; doporučení pro dávkování nebyla stanovena. Amlodipin proto má být u těchto pacientů podáván s opatrností. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné pečlivé monitorování.

Použití u starších pacientů

U starších pacientů je třeba dávku zvyšovat s opatrností (viz bod 5.2).

Použití při selhání ledvin

Amlodipin může být u těchto pacientů používán v běžných dávkách. Změny v plazmatických koncentracích amlodipinu nesouvisí se stupněm poškození ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

V souvislosti s bisoprololem:

Zejména v případě pacientů trpících ischemickou chorobou srdeční nesmí být ukončení léčby provedeno náhle, pokud to není jasně indikováno, protože by mohlo dojít k dočasnému zhoršení srdeční choroby (viz bod 4.2).

Bisoprolol by měl být podáván se zvláštní opatrností pacientům s hypertenzí nebo anginou pectoris spojenou se srdečním selháním.

Bisoprolol se musí používat s opatrností v těchto případech:

- diabetes mellitus s velkým kolísáním hladiny cukru v krvi; příznaky hypoglykémie (např. tachykardie, palpitace nebo pocení) mohou být maskovány;
- přísná dieta;
- současná desenzibilizační terapie. Podobně jako jiné beta-blokátory může i bisoprolol zvýšit jak sensitivitu vůči alergenům, tak závažnost alergických reakcí. Léčba adrenalinem nemusí vždy poskytnout očekávaný léčebný účinek;
- AV blokáda prvního stupně;
- Prinzmetalova angina pectoris. Byly pozorované případy koronárního vazospazmu. Navzdory vysoké beta-1 selektivitě, není možné úplně vyloučit záchvaty anginy, pokud se bisoprolol podává pacientům s Prinzmetalovou anginou.
- porucha periferního oběhu (k zesílení potíží by mohlo dojít zejména při zahájení léčby);
- pacientům s psoriázou nebo s anamnézou psoriázy by měly být beta-blokátory (např. bisoprolol) podávány pouze po pečlivém zvážení poměru rizika k prospěšnosti léčby;
- při léčbě bisoprololem mohou být maskovány příznaky hypertyreózy;

- u pacientů s feochromocytomem nesmí být bisoprolol podáván dříve než po blokádě alfa-adrenergických receptorů;
- u pacientů podstupujících celkovou anestezii beta-blokátory snižují výskyt arytmií a ischemie myokardu při indukci anestezie a intubace a v pooperačním období. V současné době se doporučuje perioperativní podávání udržovací dávky beta-blokátoru. Anesteziolog musí být informován o užívání beta-blokátoru kvůli potenciálním interakcím s jinými léky, které mohou vést k bradyarytmii, oslabení reflexní tachykardie a snížení reflexní schopnosti kompenzovat ztrátu krve.

Pokud je považováno za nutné ukončit před operací léčbu beta-blokátorem, vysazení léku musí být postupné a musí být dokončeno přibližně 48 hodin před anestézií.

- Ačkoli kardioselektivní (beta₁) beta-blokátory mohou mít menší vliv na plicní funkce než neselektivní betablokátory (stejně jako všechny ostatní betablokátory), měli bychom se vyhnout jejich používání u pacientů s obstrukční plicní nemocí, pokud k jejich použití není závažný klinický důvod. Pokud takový důvod existuje, je možno přípravek Concor Combi s opatrností podat. V případě bronchiálního astmatu nebo jiného chronického obstrukčního plicního onemocnění, které může vyvolat příznaky, by měla být současně aplikována bronchodilatační terapie. U pacientů s astmatem může občas dojít ke zvýšení rezistence dýchacích cest, takže může být nutné zvýšit dávku β₂-stimulancií.

Concor Combi obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V souvislosti s amlodipinem:

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

- *Inhibitory CYP3A4:* Při současném užívání amlodipinu spolu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. inhibitory proteázy jako je indinavir, saquinavir a ritonavir; azolovými antimykotiky jako flukonazol a itakonazol; makrolidy jako je erythromycin nebo klarithromycin; verapamil nebo diltiazem) může dojít k významnému zvýšení expozice amlodipinu, což vede ke zvýšenému riziku hypotenze. Klinický význam těchto farmakokinetických změn může být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné klinické monitorování a úprava dávkování.

- *Induktory CYP3A4:* Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Podávání amlodipinu s grapefruem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může dojít ke zvýšení biologické dostupnosti, což může vést ke zvýšeným hypotenzivním účinkům.

Dantrolen (infuze)

U zvířat byly pozorovány letální komorová fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu. Vzhledem k riziku hyperkalemie není u pacientů náchylných k maligní hypertermii a léčených pro maligní hypertermii doporučeno podávat současně blokátory kalciového kanálu, jako je amlodipin.

Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky

Účinek amlodipinu projevující se snížením krevního tlaku zesiluje účinky jiných léčivých přípravků s antihypertenzivními vlastnostmi.

Takrolimus

Při současném podávání s amlodipinem existuje riziko zvýšených hladin takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanismus této interakce není plně znám. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

Cyklosporin

U cyklosporinu a amlodipinu nebyly provedeny žádné studie interakcí u zdravých dobrovolníků nebo u ostatní populace s výjimkou pacientů po transplantaci ledvin, u kterých bylo pozorováno variabilní zvýšení minimální koncentrace (v průměru 0 %–40 %) cyklosporinu. U pacientů léčených amlodipinem po transplantaci ledvin je třeba zvážit monitorování hladin cyklosporinu a pokud je to nutné, snížit dávku cyklosporinu.

Simvastatin

Současné podávání více dávek amlodipinu 10 mg se simvastatinem 80 mg vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu v porovnání se simvastatinem v monoterapii. U pacientů léčených amlodipinem je třeba omezit dávku simvastatinu na 20 mg denně.

V klinických studiích interakcí nebyl zjištěn vliv amlodipinu na farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu.

V souvislosti s bisoprololem:

Nedoporučené kombinace:

- *Antagonisté kalcia typu verapamilu* a v menší míře typu diltiazemu: Negativní vliv na kontraktilitu, atrioventrikulární vedení a krevní tlak. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených beta-blokátory může vést k hluboké hypotenzi a atrioventrikulární bloádě.
- *Centrálně působící antihypertenziva* jako klonidin, methyldopa, moxonodin, rilmenidin: Současné užívání centrálně působících antihypertenziv může vést ke snížení tepové frekvence a srdečního výdeje a k vasodilataci. Náhlé vysazení léku může zvýšit riziko „rebound hypertenze“.

Kombinace, které je třeba použít se zvláštní opatrností

- *Antagonisté kalcia dihydropyridinového typu* jako např. nifedipin: Současné užívání může zvýšit riziko hypotenze a u pacientů se srdečním selháním nelze vyloučit zvýšení rizika dalšího zhoršení funkce komory jako pumpy.
- *Antiarytmika třídy I* (např. disopyramid, chinidin, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon): Účinek na dobu atrioventrikulárního vedení a negativní inotropní účinek může být zesílen.
- *Antiarytmika třídy III* (např. amiodaron): Účinek na dobu atrioventrikulárního vedení může být zesílen.
- *Parasympatomimetika*: Současné užívání může zvýšit dobu atrioventrikulárního vedení a tím i riziko bradykardie.
- *Přípravky s obsahem lokálního beta-blokátoru* (např. oční kapky pro léčbu glaukomu) mohou zvýšit systémové účinky bisoprololu.
- *Insulín a perorální antidiabetika*: Zesílení účinku na snížení hladiny cukru v krvi. Blokáda beta-adrenergických receptorů může maskovat příznaky hypoglykémie.
- *Anestetika*: Oslabení reflexní tachykardie a zvýšení rizika hypotenze (další informace o celkové anestézii viz bod 4.4).
- *Digitalisové glykosidy*: Snížení tepové frekvence, prodloužení doby atrioventrikulárního vedení.
- *Nesteroidní antiflogistika (NSAID)*: NSAID mohou snížit hypotenzní účinek bisoprololu.
- *Beta-sympatomimetika* (např. isoprenalin, dobutamin): Kombinace s bisoprololem může snížit účinek obou látek.

- *Sympatomimetika aktivující beta i alfa-adrenergní receptory* (např. norepinefrin, epinefrin): Kombinace s bisoprololem může demaskovat vazokonstrikční účinky těchto látek, zprostředkované alfa-adrenergními receptory, a vyvolat zvýšení krevního tlaku. Předpokládá se, že tyto interakce jsou pravděpodobnější při použití neselektivních beta-blokátorů.
- Současné užívání s *antihypertenzivy a s jinými léčivými přípravky, které mohou snížit krevní tlak* (např. tricyklická antidepresiva, barbituráty, fenothiaziny) může zvýšit riziko hypotenze.

Kombinace vyžadující pozornost:

- *Meflochin*: zvýšené riziko bradykardie.
- *Inhibitory monoaminoxidázy (s výjimkou inhibitorů MAO-B)*: Zvýšený hypotenzní účinek beta-blokátorů, ale také zvýšené riziko hypertenzní krize.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bisoprolol má farmakologické účinky, které mohou škodlivě ovlivnit těhotenství a/nebo plod/novorozence. Všeobecně blokátory beta-adrenergních receptorů snižují perfúzi placenty, což bylo spojováno s retardací růstu, intrauterinním úmrtím, potratem a předčasným porodem. Nežádoucí účinky (např. hypoglykémie a bradykardie) se mohou objevit u plodu i u novorozence. Je-li nutná léčba blokátory beta-adrenergních receptorů, je vhodné dát přednost beta₁-selektivním blokátorům adrenergních receptorů.

Bezpečnost podávání amlodipinu v době těhotenství u člověka nebyla zatím prokázána.

Ve studiích na zvířatech byla pozorována při vysokých dávkách reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Užívání přípravku Concor Combi během těhotenství se nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné. Je-li léčba přípravkem Concor Combi považována za nutnou, je třeba monitorovat uteroplacentální krevní průtok a fetální růst. V případě škodlivých účinků na těhotenství nebo plod je třeba zvážit alternativní léčbu. Novorozence je třeba pečlivě sledovat. Příznaky hypoglykémie a bradykardie lze obvykle očekávat v průběhu prvních 3 dnů.

Kojení

Není známo, zda se bisoprolol vylučuje do mateřského mléka. Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Proto se podávání přípravku Concor Combi během kojení nedoporučuje.

Fertilita

Nejsou dostupná žádná data o fertilitě pro kombinovaný přípravek. U některých pacientů léčených blokátory kalciového kanálu byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermatozoí. Klinické údaje v souvislosti s potenciálním účinkem amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii u potkanů byly zjištěny nežádoucí účinky na samčí fertilitu (viz bod 5.3). Bisoprolol neměl ve studiích na zvířatech vliv na fertilitu nebo na obecnou schopnost rozmnožování. (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Amlodipin může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacienti užívající amlodipin trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, jejich schopnost reagovat může být narušena. Ve studii s pacienty s ischemickou chorobou srdeční bisoprolol nenarušil schopnost řídit motorové vozidlo. Avšak vzhledem k individuálně rozdílné reakci na přípravek nelze vyloučit účinek na schopnost řídit motorové vozidlo a obsluhovat stroje.

Platí to zejména na začátku léčby, při její změně a při souběžném užití alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované v průběhu samostatného užívání účinných látek jsou uvedeny v následujících skupinách podle frekvence výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V souvislosti s amlodipinem

Mezi nejčastější nežádoucí účinky hlášené během léčby patří somnolence, závratě, bolest hlavy, palpitace, zrudnutí, bolest břicha, nauzea, otok kotníků, edém a únava.

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: Leukopenie, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: alergická reakce

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné: Hyperglykemie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: Deprese, změny nálady (včetně úzkosti), nespavost

Vzácné: Zmatenost

Poruchy nervového systému

Časté: Somnolence, závratě, bolesti hlavy, ospalost (zejména na počátku léčby)

Méně časté: Třes, dysgeuzie, synkopa, hypestézie, parestézie

Velmi vzácné: Hypertonie, periferní neuropatie

Poruchy oka

Časté: Poruchy vidění (včetně diplopie)

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: Tinnitus

Srdeční poruchy

Časté: Palpitace

Méně časté: Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní)

Velmi vzácné: Infarkt myokardu

Cévní poruchy

Časté: Zrudnutí

Méně časté: Hypotenze

Velmi vzácné: Vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: Dušnost

Méně časté: Kašel, rýma

Gastrointestinální poruchy

Časté: Bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy)

Méně časté: Zvracení, sucho v ústech

Velmi vzácné: Pankreatitida, gastritida, gingivální hyperplazie

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: Hepatitida, žloutenka, zvýšení hladiny jaterních enzymů*

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: Alopecie, purpura, změny zabarvení kůže, hyperhidróza, svědění, vyrážka, exantém, kopřivka

Velmi vzácné: Angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita

Není známo: Toxická epidermální nekrolýza

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: Otoky kotníků, svalové křeče

Méně časté: Artralgie, myalgie, bolesti zad

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Porucha močení, nykturie, zvýšená frekvence močení

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté: Erektální dysfunkce, gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Edém

Časté: Únava, astenie

Méně časté: Bolest na hrudi, bolest, malátnost

Vyšetření

Méně časté: Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti

*Ve většině případů s cholestázou

Výjimečně byly hlášeny případy extrapyramidového syndromu.

V souvislosti s bisoprololem

Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné: Zvýšené hladiny triglyceridů

Psychiatrické poruchy

Méně časté: Deprese, poruchy spánku

Vzácné: Noční můry, halucinace

Poruchy nervového systému

Časté: Závratě **, bolesti hlavy**

Vzácné: Synkopa

Poruchy oka

Vzácné: Snížená sekrece slz (to je třeba vzít v úvahu, pokud pacient nosí kontaktní čočky)

Velmi vzácné: Zánět spojivek

Poruchy ucha a labyrintu

Vzácné: Poruchy sluchu

Srdeční poruchy

Méně časté: Poruchy AV vedení, zhoršení stávajícího srdečního selhání, bradykardie

Cévní poruchy

Časté: Pocit chladu a necitlivosti v končetinách

Méně časté: Hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Bronchospasmus u pacientů s bronchiálním astmatem nebo s anamnézou obstrukční plicní nemoci

Vzácné: Alergická rýma

Gastrointestinální poruchy

Časté: Gastrointestinální potíže, jako je nevolnost, zvracení, průjem, zácpa

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné: Reakce přecitlivělosti jako svědění, zčervenání, vyrážka

Velmi vzácné: Alopecie. Beta-blokátory mohou vyvolat nebo zhoršit psoriázu nebo způsobit kožní onemocnění podobné psoriáze

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: Svalová slabost a křeče

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Vzácné: Erektální dysfunkce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: Únava**

Méně časté: Astenie**

Vyšetření

Vzácné: Zvýšené hodnoty jaterních enzymů (ALT, AST)

**Tyto příznaky se vyskytují zvláště na začátku léčby. Jsou obvykle mírné a často vymizí během 1-2 týdnů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

V souvislosti s amlodipinem:

Existují jen omezené zkušenosti s úmyslným předávkováním u lidí.

Príznaky

Dostupné údaje naznačují, že silné předávkování může způsobit nadměrnou periferní vasodilataci a pravděpodobně i reflexní tachykardii. Byl hlášen případ výrazné a pravděpodobně dlouhodobé systémové hypotenze se šokem a fatálním koncem.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštěcí faktory.

Léčba

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí, včetně monitorování srdeční a respirační funkce, elevace dolních končetin a zvýšenou pozornost cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči.

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vasokonstrikční látky, pokud ovšem jejich aplikace není kontraindikována. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů je užitečné podat intravenózně glukonan vápenatý.

V některých případech může být užitečný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že užití živočišného uhlí až do 2 hodin po podání 10 mg amlodipinu snižuje absorpci amlodipinu.

Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny krevní plazmy, dialýza nemá při předávkování větší význam.

V souvislosti s bisoprololem:

Príznaky

Nejčastějšími příznaky, které lze očekávat po předávkování beta-blokátory, jsou bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, akutní srdeční nedostatečnost a hypoglykémie. Dosud bylo ohlášeno jen málo případů předávkování bisoprololem u pacientů trpících hypertenzí a/nebo ischemickou srdeční chorobou, s projevy bradykardie a/nebo hypotenze. Všichni pacienti se zotavili. Existuje široká interindividuální variabilita citlivosti na jednorázově podanou vysokou dávku bisoprololu a pacienti se srdečním onemocněním jsou na účinky bisoprololu samozřejmě citlivější.

Léčba

Obecně platí, že pokud dojde k předávkování, je třeba ukončit léčbu bisoprololem a zavést podpůrnou a symptomatickou léčbu. Omezené údaje naznačují, že bisoprolol je obtížně dialyzovatelný.

Na základě očekávaných farmakologických účinků a doporučení pro jiné beta-blokátory je třeba uvážit následující všeobecná opatření, pokud jsou klinicky oprávněná.

Bradykardie: Podat intravenózně atropin. Není-li reakce dostatečná, je možné opatrně podat isoprenalin nebo jinou látku s pozitivně chronotropními vlastnostmi. Za určitých okolností může být nutné zavést transvenózně kardiostimulátor.

Hypotenze: Je třeba podat intravenózně tekutiny a vasopresory. Užitečný může být intravenózně podaný glukagon.

AV blokáda (druhého a třetího stupně): Pacienty je třeba pečlivě monitorovat a léčit infuzí isoprenalinu nebo transvenózním zavedením kardiostimulátoru.

Akutní zhoršení srdečního selhání: Podat i.v. diuretika, látky s pozitivně inotropním účinkem, vasodilatancia.

Bronchospasmus: Zavést terapii bronchodilátory, např. isoprenalinem, beta₂-sympatomimetiky a/nebo aminofylinem.

Hypoglykémie: Podat i.v. glukosu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: beta-blokátory selektivní a jiná antihypertenziva

ATC kód: C07FB07

Mechanismus účinku amlodipinu:

Amlodipin je inhibitor influxu kalciových iontů dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kalciových kanálů nebo antagonist kalciových iontů) a inhibuje transmembránový influx kalciových iontů do srdečních a cévních hladkých svalů

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela poznán, ale amlodipin snižuje celkovou ischemickou zátěž následujícími dvěma způsoby:

1) Amlodipin dilatuje periferní arterioly, a tak redukuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti které pracuje srdce. Protože srdeční frekvence zůstává stabilní, toto snížení zátěže pro srdce snižuje spotřebu energie myokardem a požadavky na kyslík.

2) Mechanismus účinku amlodipinu také pravděpodobně zahrnuje dilataci hlavních koronárních tepen a koronárních arteriol, v normálních i ischemických oblastech. Tato dilatace zvyšuje dodávku kyslíku k myokardu u pacientů s koronárními spazmy (Prinzmetalovou čili variantní anginou pectoris).

Farmakodynamické účinky:

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jedenkrát denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po dobu 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku nevede podání amlodipinu k akutní hypotenzi.

U pacientů s anginou pectoris zvyšuje jedna denní dávka amlodipinu celkovou dobu tolerance fyzické zátěže, oddaluje nástup anginózních bolestí a depresí úseku ST o 1 mm a snižuje jak frekvenci anginózních atak, tak spotřebu nitroglycerinu.

Amlodipin nesouvisel s žádnými nežádoucími metabolickými účinky nebo změnami plazmatické koncentrace lipidů, a je vhodný u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

Mechanismus účinku bisoprololu:

Bisoprolol je vysoce účinný beta₁-selektivní blokátor adrenoreceptorů bez vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA) a membrány stabilizující aktivity.

Vyazuje pouze malou afinitu k beta₂-receptoru hladkého svalstva průdušek a cév a rovněž k beta₂-receptorům účastnících se metabolické regulace. U bisoprololu se tudíž obecně neočekává vliv na odpor dýchacích cest a na metabolické účinky zprostředkované beta₂-receptory. Jeho beta₁-selektivita přesahuje terapeutické rozmezí dávkování. Bisoprolol nemá výrazný negativně inotropní účinek.

Bisoprolol dosahuje svého maximálního účinku za 3-4 hodiny po perorálním podání.

Eliminační poločas 10–12 hodin poskytuje 24hodinový účinek po dávkování v jedné denní dávce.

Maximálního antihypertenzního účinku bisoprololu je obecně dosaženo po 2 týdnech.

Při akutním podání pacientům s ischemickou chorobou srdeční bez chronického srdečního selhání snižuje bisoprolol srdeční frekvenci a tepový objem, čímž snižuje srdeční výdej a spotřebu kyslíku. Při chronickém podávání se úvodní zvýšená periferní rezistence snižuje.

Antihypertenzní účinek beta-blokátorů je mimo jiné způsoben poklesem plasmatické aktivity reninu.

Farmakodynamické účinky kombinovaného přípravku

Tato kombinace umožňuje zvýšení antihypertenzního a antianginózního účinku doplňkovým mechanismem účinků dvou účinných látek: vazoselektivním účinkem amlodipinu jako blokátoru kalciových kanálů (snížení periferní rezistence) a kardioselektivním účinkem bisoprololu jako beta-blokátoru (snížení srdečního výdeje).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Amlodipin:

Absorpce, distribuce, vazba na plazmatické proteiny:

Po perorálním podání terapeutických dávek je amlodipin dobře absorbován, s dosažením maximální plasmatické koncentrace za 6-12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 64 až 80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu je vázáno na plazmatické bílkoviny.

Konzumace potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu.

Biotransformace/eliminace:

Terminální plasmatický eliminační poločas je přibližně 35–50 hodin a odpovídá dávkování jednou denně. Amlodipin je ve značné míře metabolizován v játrech na neaktivní metabolity, 10 % původní látky a 60 % metabolitů je vyloučeno močí.

Porucha funkce jater:

Údaje týkající se podání amlodipinu u pacientů s poruchou funkce jater jsou velmi omezené. Pacienti s poruchou funkce jater mají sníženou clearance amlodipinu, což vede k delšímu biologickému poločasu a ke zvýšení AUC o přibližně 40–60 %.

Starší populace:

Doba potřebná k dosažení maximálních plasmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších osob stejná. U starších osob se clearance amlodipinu snižuje spolu se zvýšením AUC a eliminačního poločasu. Podle očekávání došlo v závislosti na věku studované skupiny u pacientů s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

Bisoprolol:

Absorpce:

Bisoprolol je téměř úplně absorbován (>90 %) z trávicího ústrojí. Vzhledem k velmi malému účinku prvního průchodu (cca 10 %), je absolutní biologická dostupnost bisoprololu po perorálním podání přibližně 90 %.

Distribuce:

Distribuční objem bisoprololu je 3,5 l/kg. Vazba bisoprololu na plazmatické bílkoviny je asi 30 %.

Metabolismus a eliminace:

Bisoprolol se z těla vylučuje dvěma způsoby. 50 % je metabolizováno v játrech na neaktivní metabolity, které jsou pak vyloučeny ledvinami. Zbývajících 50 % je vyloučeno ledvinami v nezměněné podobě. Vzhledem k tomu, že eliminace probíhá v ledvinách a játrech ve stejném rozsahu, není nutná úprava dávkování u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nebo ledvin. Celková clearance je přibližně 15 l/h.

Eliminační poločas v plazmě je 10-12 hodin.

Kinetika bisoprololu je lineární a nezávislá na věku.

Kombinovaný přípravek

Farmakokinetické interakční studie prokázaly, že není interakce mezi těmito dvěma sloučeninami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V souvislosti s amlodipinem:

Reprodukční toxicita

Reprodukční studie u potkanů a myší prokázaly zpoždění data porodu, prodloužené trvání porodu a snížené přežití mláďat v dávkách přibližně 50krát vyšších, než je maximální doporučená dávka u člověka v mg/kg.

Porucha fertility

U potkanů, kterým byl podáván amlodipin (samci 64 dnů a samice 14 dnů před pářením) se nevyskytl žádný účinek na fertilitu v dávkách až 10 mg/kg/den (8násobek* maximální doporučené dávky u člověka 10 mg udávané v mg/m²). V jiné studii u potkanů, ve které byl samcům potkanů podáván amlodipin-besylát po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou podávanou lidem udávané v mg/kg, byla zjištěna snížená hladina folikulostimulačního hormonu a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze, mutagenní potenciál:

U potkanů a myší, kterým byl v potravě podáván amlodipin po dobu až dva roky v koncentraci vypočtené tak, aby dostali denní dávku amlodipinu 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, se neprokázaly žádné karcinogenní účinky. Nejvyšší dávka (u myší podobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg udávaná v mg/kg) byla podobná maximální tolerované dávce u myší, ale nikoli u potkanů. Studie mutagenity neodhalily žádné účinky závislé na dávce jak na genové, tak i na chromozomálních úrovních.

*Na základě hmotnosti pacienta vážícího 50 kg.

V souvislosti s bisoprololem:

Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity.

Ve studiích reprodukční toxicity neměl bisoprolol žádný vliv na fertilitu nebo reprodukci.

Podobně jako ostatní beta-blokátory způsobuje bisoprolol maternální (snížení příjmu potravy a snížení tělesné hmotnosti) a embryo/fetální toxicitu (zvýšený výskyt resorpcí, snížená porodní hmotnost novorozenců, zpomalený fyzický vývoj). Není však teratogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Mikrokrytalická celulóza

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

28, 30, 56 nebo 90 tablet v OPA/Al/PVC//Al blistru a papírové krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck spol. s r.o.

Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Concor Combi 5 mg/5 mg: 41/975/10-C

Concor Combi 5 mg/10 mg: 41/976/10-C

Concor Combi 10 mg/5 mg: 41/977/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8.12.2010

Datum posledního prodloužení registrace: 28.11.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 7. 2022