

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sobycombi 5 mg/5 mg comprimate
Sobycombi 5 mg/10 mg comprimate
Sobycombi 10 mg/5 mg comprimate
Sobycombi 10 mg/10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sobycombi 5 mg/5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține fumarat de bisoprolol 5 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Sobycombi 5 mg/10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține fumarat de bisoprolol 5 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Sobycombi 10 mg/5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține fumarat de bisoprolol 10 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Sobycombi 10 mg/10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține fumarat de bisoprolol 10 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Sobycombi 5 mg/5 mg: comprimate de culoare albă, rotunde, biconvexe, cu margini teșite (diametrul: 6,9–7,1 mm, grosimea: 3,0–5,0 mm).

Sobycombi 5 mg/10 mg: comprimate de culoare albă, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite și marcate cu CS pe o față (diametrul: 10,0–10,2 mm, grosimea: 3,4–5,0 mm).

Sobycombi 10 mg/5 mg: comprimate de culoare albă, ovale, biconvexe, cu linie mediană pe o față (lungimea: 13,0–13,3 mm, lățimea: 8 mm, grosimea: 3,4–5,0 mm). Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

Sobycombi 10 mg/10 mg: comprimate de culoare albă, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite și cu linie mediană pe o față (diametrul: 10,0–10,2 mm, grosimea: 3,4–5,0 mm). Linia mediană nu este

destinată ruperii comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sobycombi este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale și/sau bolii coronariene cronice stabile, ca terapie de substituție la pacienții a căror afecțiune este controlată corespunzător prin administrarea concomitentă de bisoprolol și amlodipină, la aceleași doze.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Sobycombi este de 1 comprimat pe zi.

Combinăția în doză fixă nu este recomandată ca terapie inițială.

Înainte de trecerea la tratamentul cu Sobycombi, starea clinică a pacienților trebuie controlată adecvat prin administrarea separată a componentelor medicamentului în doze stabile. Doza de Sobycombi trebuie să fie aceeași cu doza componentelor individuale ale medicamentului administrată în momentul modificării terapiei.

Dacă este necesară modificarea dozei oricărei substanțe active din combinația fixă, indiferent de motiv (de exemplu, diagnosticarea unor afecțiuni asociate noi, modificări ale stării clinice a pacientului sau din cauza unor interacțiuni medicamentoase), trebuie utilizate din nou componentele individuale, pentru a putea fi determinate dozele necesare.

Tratamentul nu trebuie întrerupt brusc, deoarece acest lucru poate duce la deteriorarea stării clinice.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor în cazul unei insuficiențe renale ușoare până la moderată.

Amlodipina nu este dializabilă. Amlodipina trebuie administrată cu mare precauție la pacienții care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.4).

În cazul insuficienței renale severe (clearance-ul creatininei <20 ml/min) doza zilnică de bisoprolol nu trebuie să depășească 10 mg.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu au fost stabilite recomandări cu privire la doză.

Farmacocinetica amlodipinei nu a fost studiată în cazurile de insuficiență hepatică severă.

În cazuri de insuficiență hepatică gravă, doza zilnică maximă de bisoprolol nu trebuie să depășească 10 mg.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Sobycombi la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost

stabilite. Sobycombi nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Mod de administrare

Sobycombi comprimate trebuie administrat dimineța, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie administrate cu lichid, fără a fi mestecate.

4.3 Contraindicații

Legate de bisoprolol

- insuficiență cardiacă acută sau în timpul episoadelor de insuficiență cardiacă decompensată, ce necesită tratament inotrop administrat pe cale intravenoasă
- șoc cardiogen
- bloc atrio-ventricular (AV) de gradul II sau III (fără pacemaker)
- sindrom de sinus bolnav
- bloc sino-atrial
- bradicardie simptomatică
- hipotensiune arterială simptomatică
- astm bronșic sever
- forme severe de boală ocluzivă arterială periferică sau forme severe de sindrom Raynaud
- feocromocitom netratat (vezi pct. 4.4)
- acidoză metabolică.

Legate de amlodipină

- hipotensiune arterială severă
- șoc (inclusiv șoc cardiogen)
- obstrucție la nivelul căii de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică cu grad mare)
- insuficiență cardiacă hemodinamic instabilă după infarct miocardic acut.

Legate de asocierea Sobycombi

- hipersensibilitate la bisoprolol, amlodipină, derivați de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu Sobycombi nu trebuie întrerupt brusc, mai ales la pacienții cu boală cardiacă ischemică, decât dacă este clar indicat acest lucru, deoarece poate determina o agravare a afecțiunii cardiace, cauzată de bisoprolol.

Inițierea și întreruperea tratamentului cu Sobycombi necesită monitorizare regulată, din cauza componentei bisoprolol.

Din cauza componentei bisoprolol, Sobycombi trebuie utilizat cu precauție în:

- bronhospasm (astm bronșic, boală obstructivă a căilor respiratorii)
- diabet zaharat cu variații mari ale valorilor glicemiei. Simptomele hipoglicemiei pot fi mascate.
- regim alimentar strict
- tratament de desensibilizare în desfășurare. Similar altor beta-blocante, bisoprololul poate crește atât sensibilitatea la alergeni cât și severitatea reacțiilor anafilactice. Tratamentul cu epinefrină nu dă întotdeauna rezultatele terapeutice așteptate.
- bloc atrio-ventricular de gradul I

- angină Prinzmetal: Au fost observate cazuri de vasospasm coronarian. Deși este înalt beta 1-selectiv, atacurile de angina nu pot fi complet excluse atunci când bisoprololul este administrat la pacienții cu angină Prinzmetal.
- boală ocluzivă arterială periferică. Agravarea simptomelor poate apărea în special la începutul tratamentului.
- anestezie generală.

Utilizarea concomitentă a bisoprololului cu antagoniști de calciu, de tipul verapamilului sau diltiazemului, cu medicamente antiaritmice din clasa I și cu medicamente antihipertensive cu acțiune centrală nu este, în general, recomandată; pentru detalii, vezi pct. 4.5.

Pacienți cărora urmează să li se efectueze anestezie generală

La pacienții cărora li se efectuează anestezie generală, blocarea receptorilor beta reduce incidența aritmiilor și a ischemiei miocardice în timpul inducției și intubării și în perioada post-operatorie. Perioperator, este recomandată în mod frecvent menținerea blocării receptorilor beta. Medicul anestezist trebuie să știe de blocarea receptorilor beta, din cauza potențialelor interacțiuni cu alte medicamente, din care pot rezulta bradiaritmii, atenuarea tahicardiei reflexe și scăderea capacității reflexe de compensare a pierderii de sânge. Dacă se consideră necesară întreruperea tratamentului cu beta-blocante înainte de intervenția chirurgicală, aceasta trebuie făcută treptat și încheiată cu 48 de ore înainte de anestezie.

Pacienți cu astm bronșic sau altă boală pulmonară obstructivă cronică

Cu toate că beta-blocantele selective (beta 1) pot avea un efect mai mic asupra funcției pulmonare decât β -blocantele neselective, la fel ca toate β -blocantele, acestea ar trebui evitate la pacienții cu boli obstructive ale căilor respiratorii, cu excepția cazului în care există motive clinice întemeiate pentru utilizarea lor. În cazul în care astfel de motive există, bisoprololul poate fi utilizat cu precauție. La pacienții cu boli obstructive ale căilor respiratorii, tratamentul cu bisoprolol trebuie inițiat cu cea mai mică doză posibilă, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru simptome noi (de exemplu, dispnee, intoleranță la efort, tuse). În astmul bronșic sau altă boală pulmonară obstructivă cronică simptomatică, este recomandat tratament concomitent cu bronhodilatatoare. Ocazional, la pacienții cu astm bronșic poate apărea o creștere a rezistenței căilor respiratorii, prin urmare poate fi necesară creșterea dozei de beta2- stimulante.

Pacienți cu psoriazis

Pacienților cu psoriazis sau cu antecedente de psoriazis nu trebuie să li se administreze beta-blocante (de exemplu bisoprolol), decât după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu.

Pacienți cu feocromocitom

La pacienții cu feocromocitom, bisoprololul nu trebuie administrat înainte de blocarea receptorilor alfa.

Tireotxicoză

În timpul tratamentului cu bisoprolol, simptomele tireotxicozei pot fi mascate.

Crize hipertensive

Siguranța și eficacitatea amlodipinei în crizele hipertensive nu au fost stabilite.

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu de lungă durată, controlat cu placebo, la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasă NYHA III și IV), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai mare la grupul tratat cu amlodipină decât la cel tratat cu placebo. Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipină, trebuie administrate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece pot crește riscul unor evenimente ulterioare cardiovasculare și mortalitatea cardiovasculară.

Utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit, iar valorile ASC sunt crescute la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost încă stabilite recomandări de doză, prin urmare, amlodipina trebuie administrată în doze inițiale scăzute și este necesară precauție atât în timpul tratamentului inițial, cât și la creșterea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară creșterea încetă a dozelor și monitorizare atentă.

Utilizare în insuficiență renală

La acești pacienți, amlodipina poate fi administrată în doze normale. Modificările concentrațiilor plasmatice de amlodipină nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu este dializabilă.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Legate de bisoprolol

Asocieri nerecomandate

Antagoniști ai canalelor de calciu de tip verapamil și, într-o măsură mai mică, de tip diltiazem: Influență negativă asupra contractilității și conducerii atrio-ventriculare. Administrarea intravenoasă de verapamil la pacienții sub tratament cu beta-blocante poate determina hipotensiune arterială marcată și bloc atrio-ventricular.

Medicamentele ce acționează la nivel central (de exemplu clonidina, metildopa, moxonidina, rilmenidina) Utilizarea concomitentă a medicamentelor antihipertensive cu acțiune centrală poate scădea tonusul central simpatic (reducerea ritmului și debitului cardiac, vasodilatație). Întreruperea bruscă a acestora, mai ales dacă este efectuată înaintea întreruperii beta-blocantelor, poate crește riscul efectului de "rebound" al hipertensiunii arteriale.

Asocieri care trebuie utilizate cu precauție

Antagoniști ai canalelor de calciu de tip dihidropiridină (de exemplu: nifedipină, felodipină și amlodipină): Administrarea concomitentă poate crește riscul de hipotensiune arterială și nu poate fi exclusă o creștere a riscului de deteriorare ulterioară a funcției de pompă a ventriculului la pacienții cu insuficiență cardiacă..

Medicamente antiaritmice din clasa I (de exemplu, chinidină, disopiramidă; lidocaină, fenitoină; flecainidă, propafenonă): efectul asupra timpului de conducere atrio-ventricular poate fi potențat și efectul inotrop negativ poate crește.

Medicamente antiaritmice din clasa a III-a (de exemplu, amiodaronă): efectul asupra timpului de conducere atrio-ventricular poate fi potențat.

Beta-blocanții topici (de exemplu picături de ochi pentru tratamentul glaucomului): pot potența efectul sistemic al bisoprololului.

Medicamente parasimpatomimetice: utilizarea concomitentă poate crește timpul de conducere atrio-ventricular și riscul de bradicardie.

Insulină și medicamente antidiabetice orale: crește efectul scăderii glicemiei. Blocada beta-adrenoreceptorilor poate masca simptomele hipoglicemiei.

Anestezice: atenuarea tahicardiei reflexe și creșterea riscului de hipotensiune arterială (pentru informații suplimentare despre anestezia generală vezi pct. 4.4).

Glicozide digitale: scăderea ritmului cardiac, creșterea timpul de conducere atrio-ventricular.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS): AINS pot reduce efectul hipotensiv al bisoprololului.

Medicamente beta-simpatomimetice (de exemplu: isoprenalina, dobutamina): utilizarea concomitentă cu bisoprolol poate scădea efectul ambelor medicamente..

Simpatomimetice care activează adrenoreceptorii alfa și beta (de exemplu: noradrenalina, adrenalina): asocierea cu bisoprolol poate determina efecte vasoconstrictoare mediate prin receptorii alfa-adrenergici, ce pot determina creșterea tensiunii arteriale și exacerbarea claudicației intermitente. Aceste interacțiuni pot apărea mai ales în cazul beta-blocantelor neselective.

Administrarea concomitentă cu medicamente antihipertensive sau cu alte medicamente cu efect potențial de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu: antidepresive triciclice, barbiturice, fenotiazine) poate crește riscul de hipotensiune arterială.

Asocieri ce trebuie luate în considerare

Meflochină

Risc crescut de bradicardie.

Inhibitori ai monoaminoxidazei (cu excepția inhibitorilor MAO-B)

Efect hipotensor accentuat al beta-blocantelor dar, de asemenea, risc de producere al puseului hipertensiv.

Legate de amlodipină

Efectele altor medicamente asupra amlodipinei

Inhibitorii CYP3A4: la utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai enzimei CYP3A4 (inhibitori ai proteazelor, antifungice de tip azolic, macrolide, cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem), pot determina creșterea concentrației plasmatice a amlodipinei, ceea ce crește riscul hipotensiunii arteriale. Aceste modificări farmacocinetice pot fi mai mari la vârstnici. Prin urmare, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

Inductorii CYP3A4: La administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai CYP3A4, concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și trebuie luată în considerare ajustarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă, în special în cazul unor inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, sunătoare - *Hypericum perforatum*).

Efectele amlodipinei asupra altor medicamente

Efectele hipotensive ale amlodipinei se adaugă efectelor de reducere ale tensiunii arteriale ale altor medicamente cu proprietăți antihipertensive.

Tacrolimus: există un risc de creștere a concentrațiile plasmatice de tacrolimus în cazul administrării concomitente cu amlodipină, dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin cunoscut. Pentru a evita apariția toxicității la un pacient tratat cu tacrolimus, administrarea concomitentă

de amlodipină necesită monitorizarea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus și ajustarea dozei acestuia atunci când este cazul.

Inhibitori ai mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin): Inhibitorii mTOR, cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus, sunt substraturi ale enzimei CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. În cazul utilizării concomitente cu inhibitori mTOR, amlodipina poate crește concentrația plasmatică a inhibitorilor mTOR.

Claritromicină

Claritromicina este un inhibitor al CYP3A4. La pacienții tratați cu claritromicină și amlodipină există un risc crescut de hipotensiune arterială. La administrarea concomitentă de amlodipină și claritromicină se recomandă monitorizarea atentă a pacienților.

Ciclosporină: nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase la administrarea de ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau la alte grupe de populație, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate variații ale concentrației plasmatice a ciclosporinei (în medie cu 0% până la 40%). Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei la pacienții cu transplant renal în tratament cu amlodipină, și reducerea dozei de ciclosporină, dacă este necesar.

Simvastatină: administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg în asociere cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere de 77% a concentrațiilor simvastatinei, comparativ cu monoterapia cu simvastatină. La pacienții în tratament cu amlodipină, doza de simvastatină trebuie limitată la 20 mg pe zi.

În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a avut efect asupra farmacocineticii atorvastatinului, digoxinei sau warfarinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Sobycombi nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, dacă nu există o alternativă de tratament mai sigur și când boala reprezintă un risc crescut pentru mamă și făt.

Efectele farmacologice ale bisoprololului pot fi dăunătoare asupra sarcinii și/sau asupra fătului/nou-născutului. În general, blocații receptorilor beta adrenergici reduc irigarea placentei, efect asociat cu retard de creștere, deces intrauterin, avort sau naștere prematură. La făt sau la nou născut pot apărea reacții adverse (de exemplu hipoglicemia și bradicardia). Dacă tratamentul cu blocante ale receptorilor beta adrenergici este necesar, se preferă blocați selectivi ai receptorilor beta-1.

Bisoprololul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Dacă tratamentul este indicat, trebuie monitorizat fluxul sanguin uteroplacentar și creșterea fetală.

În cazul efectelor dăunătoare asupra sarcinii sau fătului, trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Nou-născutul trebuie atent monitorizat. În primele 3 zile de tratament, pot apărea simptome de hipoglicemie și bradicardie.

Nu a fost stabilită siguranța utilizării amlodipinei în timpul sarcinii la om. În studiile la animale, toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost observată la administrarea unor doze mari, (vezi pct. 5.3). Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai dacă nu există alternative mai sigure și dacă boala prezintă un risc crescut pentru mamă și făt.

Alăptarea

Amlodipina se excretă în laptele uman. Din doza maternă, cantitatea primită de către sugari a fost estimată la un interval interquartilat de 3 - 7%, cu un maxim de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugariilor nu este cunoscut. Nu există date disponibile cu privire la excreția bisoprololului în laptele matern uman. În timpul administrării Sobycombi, alăptarea nu este recomandată.

Fertilitatea

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost observate modificări biochimice reversibile în capul spermatozoidelor. Datele clinice privind efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu la șobolan, au fost observate efecte adverse asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sobycombi poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi si utilaje.

Într-un studiu efectuat la pacienți cu boală coronariană, bisoprololul nu a afectat capacitatea de a conduce vehicule. Cu toate acestea, în funcție de răspunsul individual al pacienților la tratament, nu pot fi excluse efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acestea trebuie luate în considerare mai ales la inițierea tratamentului și după schimbarea medicației, precum și în cazul consumului concomitent de alcool etilic.

Amlodipina poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Dacă la pacienții care iau amlodipină apar amețeli, cefalee, astenie sau greață, capacitatea de reacție poate fi afectată. Se recomandă precauție.

4.8 Reacții adverse

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10,000$ la $< 1/1,000$)
- Foarte rare ($< 1/10,000$).
- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Bisoprolol	Amlodipină
Tulburări hematologice și limfatice	Leucocitopenie, trombocitopenie	–	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice	–	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie	–	Foarte rare
Tulburări psihice	Tulburări ale somnului (insomnie), depresie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Coșmaruri, halucinații	Rare	–
	modificări ale dispoziției (incluzând	–	Mai puțin

	anxietate)		frecvente
	Confuzie	–	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli, cefalee	Frecvente	Frecvente
	Sincopă	Rare	Mai puțin frecvente
	Somnolență	–	Frecvente
	Tremor, disgeuzie, hipoestezie, parestezie	–	Mai puțin frecvente
	Hipertonie, neuropatie periferică	–	Foarte rare
	Tulburări extrapiramidale	–	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Reducerea secreției lacrimale (trebuie luată în considerare dacă pacientul poartă lentile de contact)	Rare	–
	Conjunctivită	Foarte rare	–
	Tulburări vizuale (incluzând diplopie)	–	Frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Tulburări de auz	Rare	–
	Tinitus	–	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Bradicardie	Mai puțin frecvente	–
	Agravarea insuficienței cardiace	Mai puțin frecvente	–
	Tulburări ale conducerii AV	Mai puțin frecvente	–
	Palpitații	–	Frecvente
	Aritmie (incluzând bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	–	Mai puțin frecvente
	Infarct miocardic	–	Foarte rare
Tulburări vasculare	Senzație de frig sau amorțeală a extremităților	Frecvente	–
	Eritem facial tranzitoriu	–	Frecvente
	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Vasculită	–	Foarte rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronhospasm la pacienții cu astm bronșic sau antecedente de boală pulmonară obstructivă	Mai puțin frecvente	–
	Rinită alergică	Rare	–
	Dispnee	–	Frecvente
	Tuse, rinită	–	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere abdominală, dispepsie	–	Frecvente
	Greață, tulburări ale motilității intestinale (inclusiv diaree și constipație)	Frecvente	Frecvente
	Xerostomie	–	Mai puțin frecvente

	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală	–	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Hepatită	Rare	Foarte rare
	Icter, creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice (cel mai adesea în asociere cu colestaza)	–	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacții de hipersensibilitate (prurit, eritem facial tranzitoriu)	Rare	–
	Alopecie	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Beta-blocantele pot determina agravare a psoriazisului sau pot induce o erupție asemănătoare psoriazisului	Foarte rare	
	Purpură, decolorarea pielii, hiperhidroză, prurit, exantem, urticarie	–	Mai puțin frecvente
	Angioedem, eritem polimorf, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate	–	Foarte rare
	Erupție cutanată tranzitorie	Rare	Mai puțin frecvente
	Necroliză epidermică toxică	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Slăbiciune musculară	Mai puțin frecvente	–
	Tumefacție a gleznei	–	Frecvente
	Artralgie, mialgie, durere de spate	–	Mai puțin frecvente
	Crampe musculare	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Tulburări ale micțiunii, nicturie, creșterea frecvenței urinare	–	Mai puțin frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă	Rare	Mai puțin frecvente
	Ginecomastie	–	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Fatigabilitate	Frecvente	Frecvente
	Edem	–	Foarte frecvente
	Durere toracică, durere, indispoziție	–	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	creșterea trigliceridemieii, creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice (ALAT, ASAT).	Rare	–
	Creșterea greutateii corporale, scăderea greutateii corporale	–	Mai puțin frecvente

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

În cazul supradozajului cu bisoprolol (de exemplu, doze zilnice de 15 mg în locul dozei de 7,5 mg) au fost raportate bloc AV de gradul III, bradicardie și amețeli. În general, cele mai frecvente semne ale supradozajului sunt bradicardia, hipotensiunea arterială, bronhospasmul, insuficiența cardiacă acută și hipoglicemia. Până în prezent, s-au raportat câteva cazuri de supradozaj (doză maximă: 2000 mg) cu bisoprolol, la pacienți cu hipertensiune arterială și/sau ischemie coronariană, care au prezentat bradicardie și/sau hipotensiune arterială; toți pacienții s-au recuperat.

Există o variație mare de sensibilitate individuală la administrarea unei doze unice mari de bisoprolol, iar pacienții cu insuficiență cardiacă sunt, probabil, foarte sensibili.

Datele disponibile sugerează că supradozajul poate determina o vasodilatație periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. A mai fost raportată o hipotensiune arterială sistemică marcată și, probabil, prelungită, care poate ajunge/determina șoc cu risc vital.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile de resuscitare precoce (inclusiv supraîncărcarea cu lichide) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj se recomandă întreruperea tratamentului cu Sobycombi și administrarea unei terapii simptomatice și de susținere.

Pe baza acțiunilor farmacologice și ale recomandărilor pentru alte beta-blocante, trebuie luate în considerare măsurile generale de susținere, când sunt justificate din punct de vedere clinic:

Bradycardie: administrarea intravenoasă de atropină. Dacă răspunsul nu este adecvat, poate fi administrată ca măsură de precauție isoprenalina sau alt medicament cu efect cronotrop pozitiv. În unele situații, inserția transvenoasă a unui pacemaker poate fi necesară.

Hipotensiune arterială: trebuie administrate intravenos fluide și vasopresoare. Administrarea intravenoasă de glucagon poate fi utilă. Hipotensiunea arterială clinic semnificativă necesită suport cardiovascular activ, incluzând monitorizarea frecventă a funcției cardiace și respiratorii, ridicarea extremităților și echilibrarea volumului circulator și a volumului urinar. Pentru restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, dacă nu există contraindicații, se poate utiliza un vasoconstrictor. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi utilă pentru contracararea efectelor blocării canalelor de calciu.

Bloc atrio-ventricular de gradul II sau III: Pacienții trebuie atent monitorizați și tratați cu isoprenalina în perfuzie sau aplicarea temporară a unui pacemaker.

Agravarea temporară a insuficienței cardiace: Administrarea intravenoasă de diuretice, medicamente inotrope, medicamente vasodilatatoare.

Bronhospasm: Administrarea de medicamente bronhodilatatoare, cum sunt isoprenalina, beta2-simpatomimeticele sau aminofilina.

Hipoglicemie: Administrare intravenoasă de glucoză.

Lavajul gastric poate fi util în anumite cazuri de supradozaj. La voluntarii sănătoși s-a observat că utilizarea cărbunelui activat într-o perioadă de până la 2 ore de la ingestia amlodipinei în doză de 10 mg, reduce viteza de absorbție a amlodipinei.

Datele limitate indică faptul că bisoprololul este greu dializabil.

Amlodipina se leagă de proteinele plasmatică în proporție mare, prin urmare nu poate fi eliminată prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Betablocante; betablocante, alte combinații, codul ATC: C07FB07.

Mecanism de acțiune

Bisoprolol

Bisoprololul este un blocant selectiv potent al receptorilor beta₁ adrenergici, lipsit de activitate simpatomimetică intrinsecă și fără activitate relevantă de stabilizare membranară. Are afinitate scăzută pentru receptorii beta₂ din mușchii netezi de la nivelul bronhiilor și vaselor, precum și pentru receptorii beta₂ implicați în reglarea metabolismului. Prin urmare, nu este de așteptat ca bisoprololul să influențeze rezistența căilor respiratorii și efectele metabolice mediate beta₂. Selectivitatea beta₁ depășește intervalul dozelor terapeutice.

Amlodipină

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din grupa dihidropiridinei (blocant al canalelor lente sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu în fibrele musculare netede cardiace și vasculare.

Mecanismul principal de acțiune antihipertensivă se datorează unui efect direct relaxant asupra musculaturii netede vasculare. Mecanismul exact al acțiunii antianginoase a amlodipinei nu este cunoscut pe deplin, însă sunt recunoscute următoarele două efecte antiischemice:

1. Amlodipina dilată arteriolele periferice și, astfel, scade rezistența periferică totală (postsarcina), împotriva căreia acționează inima. Deoarece frecvența cardiacă nu se modifică, scăderea sarcinii cardiace reduce consumul miocardic de energie și necesarul de oxigen.
2. Mecanismul de acțiune implică probabil și dilatarea arterelor coronare principale și arteriolelor coronare atât în zonele normale, cât și în cele ischemice. Dilatarea determină și creșterea aportului de oxigen către miocard la pacienții cu spasm al arterelor coronare (angină Prinzmetal).

La pacienții cu hipertensiune arterială, administrarea o dată pe zi asigură reduceri semnificative clinic ale tensiunii arteriale (atât în poziție culcată, cât și în poziție șezând) pentru o perioadă de 24 ore. Datorită acțiunii lente, la administrarea amlodipinei nu apare hipertensiune arterială.

La pacienții cu angină pectorală, administrarea zilnică în doză unică a amlodipinei prelungeste timpul total de efort și întârzie apariția crizei de angină pectorală și a subdenivelării segmentului ST cu 1mm și scade atât frecvența crizelor anginoase cât și consumul de comprimate de nitroglicerină.

Amlodipina nu a fost asociată cu niciun efect advers metabolic sau modificări ale lipidemiei și se poate utiliza la pacienții cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Efectul farmacodinamic al combinației în doză fixă

Combinația în doză fixă determină creșterea efectului antihipertensiv prin acțiunea complementară a celor două componente active: efect vasoselectiv al blocantului canalelor de calciu - amlodipină (scăderea rezistenței periferice) și beta-blocantul selectiv bisoprolol (scăderea debitului cardiac).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție, distribuție

Bisoprolol

După administrare orală, bisoprololul este bine absorbit și are o biodisponibilitate de aproximativ 90%. Volumul aparent de distribuție este de 3,5 l/kg. Legarea de proteinele plasmatică a bisoprololului este de aproximativ 30%.

Amlodipină

După administrarea orală a unor doze terapeutice, amlodipina este bine absorbită din tractul gastro-intestinal, cu valori maxime ale concentrației plasmatică la 6-12 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată la 64 până la 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg greutate corporală. Studiile *in vitro* au arătat că amlodipina se leagă de proteinele plasmatică în proporție de până la 97,5%.

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingestia de alimente.

Metabolizare/Eliminare

Bisoprolol

Bisoprololul este eliminat din organism pe 2 căi: 50% este metabolizat la nivel hepatic în metaboliți inactivi, care sunt eliminați pe cale renală; restul de 50% este excretat sub formă nemodificată pe cale renală. Clearance-ul total este de aproximativ 15 l/oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare (10-12 ore) asigură o eficacitate de 24 de ore după administrarea unei doze zilnice unice.

Amlodipină

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore, corespunzător administrării zilnice unice. La nivel hepatic, amlodipina este metabolizată extensiv în metaboliți inactivi și este eliminată pe cale renală sub formă nemodificată (10%) și sub formă de metaboliți (60%).

Linearitate/non-linearitate

Cinetica bisoprololului este lineară și independentă de vârstă.

Utilizare în insuficiență hepatică și renală

Deoarece eliminarea se face în aceeași proporție pe cale renală și hepatică, la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală nu este necesară ajustarea dozei.

Datele clinice privind administrarea amlodipinei la pacienții cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă o scădere a clearance-ului amlodipinei, ceea ce determină prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și creșterea ASC cu aproximativ 40-60%.

Utilizare la vârstnici

Timpul de atingere a concentrațiilor plasmatică maxime al amlodipinei este similar la pacienții vârstnici și pacienții mai tineri. La pacienții vârstnici clearance-ul amlodipinei tinde să fie mai scăzut decât la pacienții mai tineri, ceea ce determină creșterea ariei de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

În studiul efectuat, creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu

insuficiență cardiacă congestivă au fost cele așteptate pentru grupa de vârstă respectivă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Bisoprolol

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea sau carcinogenitatea. Similar altor beta-blocante, bisoprololul a determinat toxicitate maternă (diminuarea aportului alimentar și scăderea în greutate) și embrio/fetală (creșterea incidenței resorbțiilor, greutate scăzută a puilor la naștere, întârziere a dezvoltării fizice) în cazul utilizării dozelor mari, dar nu a avut efect teratogen.

Amlodipină

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Studiile asupra funcției de reproducere la șobolani și șoareci au arătat întârzierea fătării, prelungirea travaliului și scăderea viabilității puilor la doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, calculată la mg pe kg greutate corporală.

Afectarea fertilității

Nu s-au observat efecte asupra fertilității la șobolani tratați cu amlodipină (masculii timp de 64 zile și femelele, timp de 14 zile înainte de coit) la doze de până la 10 mg/kg greutate corporală și zi (de 8 ori* mai mult decât doza maximă recomandată la om de 10 mg, calculată la mg pe m² suprafață corporală). Într-un alt studiu la șobolani în care masculii au fost tratați cu amlodipină besilat timp de 30 zile, cu o doză comparabilă cu doza terapeutică la om, calculată la mg pe kg greutate corporală, a fost observată scăderea concentrațiilor hormonului foliculo-stimulant și a testosteronului, precum și scăderea densității spermei și a numărului de spermii adulte și a celulelor Sertoli.

Carcinogeneza, mutageneza

Șobolani și șoareci tratați cu amlodipină administrată în alimente pentru o perioadă de 2 ani, la concentrații calculate pentru valori zilnice ale dozelor de 0,5, 1,25 și 2,5 mg pe kg greutate corporală și zi, nu au evidențiat apariția vreunui efect carcinogen. Doza cea mai mare administrată (la șoareci similară, iar la șobolani de două ori mai mare * decât doza maximă recomandată la om de 10 mg, calculată la mg pe m² suprafață corporală) a fost apropiată de doza maximă tolerată de șoareci, dar nu și de șobolani. Studiile de evaluare a mutagenității nu au evidențiat efecte care depind de medicament la nivel de gene sau cromozomi.

*în funcție de greutatea pacientului de 50 kg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină 112 (E460)
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu (E470b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 28, 30, 56, 60, 84 și 90 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru păstrare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12717/2019/01-06

12718/2019/01-06

12719/2019/01-06

12720/2019/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.