

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Concor AM 5 mg/5 mg comprimate
Concor AM 5 mg/10 mg comprimate
Concor AM 10 mg/5 mg comprimate
Concor AM 10 mg/10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Concor AM 5 mg/5 mg comprimate: fiecare comprimat conține fumarat de bisoprolol 5 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat).

Concor AM 5 mg/10 mg comprimate: fiecare comprimat conține fumarat de bisoprolol 5 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat).

Concor AM 10 mg/5 mg comprimate: fiecare comprimat conține fumarat de bisoprolol 10 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat).

Concor AM 10 mg/10 mg comprimate: fiecare comprimat conține fumarat de bisoprolol 10 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Concor AM 5 mg/5 mg: comprimate albe sau aproape albe, fără miros, având forma alungită, ușor convexe cu lungimea de 9,5 mm și lățimea de 4,5 mm, cu o linie mediană pe una din fețe și marcate cu MS pe cealaltă față.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Concor AM 5 mg/10 mg: comprimate albe sau aproape albe, fără miros, rotunde, aplatizate, cu margini teșite, cu diametrul de 10 mm, cu o linie mediană pe una din fețe și marcate cu MS pe cealaltă față.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Concor AM 10 mg/5 mg: comprimate albe sau aproape albe, fără miros, având forma ovală, ușor convexe, cu lungimea de 13 mm și lățimea de 7 mm, cu o linie mediană pe una din fețe și marcate cu MS pe cealaltă față.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Concor AM 10 mg/10 mg: comprimate albe sau aproape albe, fără miros, rotunde ușor convexe, cu diametrul de 10 mm, cu o linie mediană pe una din fețe și marcate cu MS pe cealaltă față. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Concor AM este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale ca tratament de substituție pentru pacienții la care s-au administrat separat medicamentele individuale în aceleași doze ca și în combinația în doză fixă.

4.2 Doze și mod de administrare

Concor AM este indicat la pacienții a căror tensiune arterială este adecvat controlată prin administrarea separată a componentelor medicamentului în aceleași doze ca și combinația în doză fixă recomandată.

Doze

Doza zilnică recomandată este de un comprimat corespunzător fiecărei concentrații. Tratamentul nu trebuie întrerupt brusc deoarece acest lucru poate duce la agravarea stării clinice. Tratamentul nu trebuie întrerupt brusc mai ales în cazurile în care pacienții prezintă și cardiopatie ischemică. Se recomandă reducerea treptată a dozelor.

Pacienți cu insuficiență hepatică:

În cazul insuficienței hepatice metabolizarea amlodipinei poate fi întârziată. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu a fost stabilită doza recomandată în ceea ce privește amlodipina. Farmacocinetica amlodipinei nu a fost studiată în insuficiență hepatică severă.

Medicamentul trebuie administrat cu precauție specială la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

În cazul insuficienței hepatice severe doza zilnică maximă de bisoprolol nu trebuie să depășească 10 mg.

Pacienți cu insuficiență renală:

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

Modificările concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu este dializabilă (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.

Vârstnici

La pacienții vârstnici pot fi administrate dozele uzuale; cu toate acestea este recomandată precauție la creșterea dozelor (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Concor AM la copii și la adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Concor AM trebuie administrat dimineața, cu sau fără alimente, fără a fi mestecat.

4.3 Contraindicații

Legate de amlodipină

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

Legate de bisoprolol:

- insuficiență cardiacă acută sau în timpul episoadelor de decompensare a insuficienței cardiace ce necesită tratament inotrop pozitiv administrat i.v.,
- șoc cardiogen,
- bloc atrio-ventricular (BAV) de gradul II sau III (fără pacemaker),
- sindromul sinusului bolnav,
- bloc sino-atrial,
- bradicardie simptomatică,
- hipotensiune arterială simptomatică,
- astm bronșic sever,
- forme severe ale arteriopatiei obliterante periferice sau forme severe ale sindromului Raynaud,
- feocromocitom netratat (vezi pct. 4.4),
- acidoză metabolică.

Legate de Concor AM:

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Legate de amlodipină:

Siguranța și eficacitatea amlodipinei în crizele hipertensive nu a fost stabilită.

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu de lungă durată care a inclus pacienți suferind de insuficiență cardiacă severă (grad NYHA III și IV), incidența cazurilor de edem pulmonar raportată a fost mai mare la grupul de pacienți tratați cu amlodipină decât la grupul tratat cu placebo (vezi pct. 5.1). Blocantele canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul evenimentelor cardiovasculare viitoare și mortalitatea.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze. Prin urmare, amlodipina trebuie administrată cu precauție la acești pacienți. La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară monitorizarea atentă.

Utilizarea la pacienții vârstnici

La vârstnici creșterea dozei trebuie să se facă cu precauție (vezi pct. 5.2).

Utilizarea în insuficiență renală

Amlodipina poate fi administrată în doze normale la acești pacienți. Schimbările concentrațiilor plasmatică ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul de insuficiență renală. Amlodipina nu este dializabilă.

Legate de bisoprolol

Cu excepția cazurilor în care este neapărat necesară, întreruperea tratamentului cu bisoprolol nu trebuie făcută brusc, mai ales la pacienții cu cardiopatie ischemică, deoarece aceasta poate determina agravarea tranzitorie a afecțiunii (vezi pct. 4.2).

Bisoprololul trebuie utilizat cu atenție deosebită la pacienții cu hipertensiune arterială sau angină pectorală și insuficiență cardiacă asociată.

Bisoprololul trebuie utilizat cu precauție:

- la pacienții cu diabet zaharat ce prezintă fluctuații mari ale valorilor glicemiei deoarece pot fi mascate simptomele hipoglicemiei (de exemplu: tahicardie, palpitații sau diaforeză),
- la pacienții cu regim alimentar strict,
- la pacienții cărora li se efectuează tratament de desensibilizare. Ca și în cazul celorlalte β -blocante, bisoprololul poate potența atât sensibilitatea față de alergeni cât și severitatea reacțiilor anafilactice. Tratamentul cu adrenalină poate să nu aibă în toate cazurile efectul terapeutic așteptat.
- la pacienții cu BAV de gradul I,
- la pacienții cu 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.
- la pacienții cu arteriopatie obliterantă periferică (mai ales la începutul tratamentului, poate să apară agravarea simptomelor),
- la pacienții cu psoriazis sau cu antecedente de psoriazis β -blocantele (de exemplu: bisoprolol) pot fi administrate doar după evaluarea atentă a raportului dintre beneficiile terapeutice și riscurile posibile,
- Simptomele tireotxicozei pot fi mascate în timpul tratamentului cu bisoprolol.
- Bisoprololul nu trebuie administrat la pacienții cu feocromocitom înainte de realizarea blocadei receptorilor alfa.
- La pacienții aflați sub anestezie generală blocada receptorilor β reduce incidența aritmiilor și ischemiei miocardice în timpul inducției și intubației și în perioada postoperatorie. Se recomandă în mod curent ca blocada receptorilor β să fie menținută și perioperator. Medicul anestezist trebuie să știe despre existența blocadei receptorilor β datorită potențialelor interacțiuni cu alte medicamente, ce pot determina bradiaritmie, diminuarea tahicardiei reflexe și diminuarea capacității de compensare reflexă a pierderii de sânge.

Dacă se consideră necesară întreruperea tratamentului cu β -blocant înaintea intervenției chirurgicale, aceasta trebuie făcută treptat și terminată cu 48 ore înaintea anesteziei.

- Cu toate că β -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 afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii, cu excepția cazului în care există motive clinice întemeiate pentru utilizarea lor. În cazul în care astfel de motive există, Concor AM poate fi folosit, cu precauție. În cazul existenței astmului bronșic sau a bronhopneumopatiei obstructive cronice, ce pot determina simptome, se recomandă asocierea tratamentului bronhodilatator. Ocazional, la pacienții cu astm bronșic poate să apară creșterea rezistenței căilor aeriene, de aceea poate fi necesară creșterea dozei de β_2 stimulante.

În legătură cu excipienții:

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 amlodipină

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

- Inhibitori ai CYP3A4: administrarea concomitentă cu amlodipină a unui inhibitor CYP3A4 puternic sau moderat (de exemplu inhibitori de protează ca indinavir, saquinavir sau ritonavir, antifungice azolice cum sunt fluconazol și itraconazol, macrolide cum sunt eritromicina și claritromicina, verapamil sau diltiazem), poate determina creșterea semnificativă a expunerii la amlodipină, rezultând un risc crescut de hipotensiune arterială. Semnificația clinică a acestor variații de farmacocinetică poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozei.
- Inductori ai CYP3A4: Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în eventualitatea administrării concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Drept urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, *hypericum perforatum*).

Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu greșfrut sau suc de greșfrut deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, ceea ce determină amplificarea efectelor de scădere a tensiunii arteriale.

Dantrolen (perfuzie)

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, s-au observat cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperkaliemie. Din cauza riscului de hiperkaliemie, la pacienți susceptibili de hipertermie malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, este recomandată evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Efecte ale amlodipinei asupra altor medicamente

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al amlodipinei potențează efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente cu proprietăți antihipertensive.

Tacrolimus

În cazul administrării concomitente cu amlodipină, există un risc de creștere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus, dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin înțeles. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea de amlodipină la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea nivelurilor sanguine de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus atunci când este cazul.

Ciclosporină

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase dintre ciclosporină și amlodipină pe voluntari sănătoși sau alte populații, cu excepția pacienților cu transplant renal, unde au fost observate creșteri variabile ale concentrației (medie 0% - 40%) de ciclosporină. La pacienții cu transplant renal tratați cu amlodipină, trebuie luată în considerare monitorizarea nivelurilor de ciclosporină și, dacă este necesar, doza de ciclosporină ar trebui să fie redusă.

Simvastatină

Administrarea concomitentă a unor doze multiple de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină, comparativ cu administrarea simvastatinei în monoterapie. La pacienții în tratament concomitent cu amlodipină, trebuie limitată doza de simvastatină la 20 mg pe zi.

În studiile clinice referitoare la interacțiuni, amlodipina nu a afectat farmacocinetica atorvastatinei, a digoxinei, sau a warfarinei.

Legate de bisoprolol

Asocieri nerecomandate:

- *Antagoniști ai calciului din grupa verapamilului și, în mai mică măsură, din grupa diltiazemului:* Efect inhibitor asupra contractilității, conducerii atrio-ventriculare și tensiunii arteriale. Administrarea intravenoasă de verapamil la pacienții aflați sub tratament cu β-blocante poate determina hipotensiune arterială marcată și bloc atrio-ventricular.

- *Medicamente antihipertensive cu acțiune centrală* cum sunt clonidina, metildopa, moxonidina, rilmenidina: Utilizarea concomitentă a medicamentelor antihipertensive cu acțiune centrală poate determina scăderea frecvenței cardiace și a debitului cardiac și vasodilatație. Întreruperea bruscă a administrării acestora poate determina creșterea riscului de apariție a "hipertensiunii arteriale de rebound".

Asocieri ce trebuie utilizate cu precauție:

-*Antagoniști ai calciului din grupa dihidropiridinelor* cum este nifedipina: Utilizarea concomitentă poate crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale și nu poate fi exclusă creșterea riscului deteriorării suplimentare a funcției pompei ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă.

- *Medicamente antiaritmice din clasa I* (de exemplu: disopiramidă, chinidină, lidocaină, fenitoină, flecainidă, propafenonă): Pot fi potențate efectul asupra timpului de conducere atrio-ventriculară și efectul inotrop negativ.

- *Medicamente antiaritmice din clasa III* (de exemplu: amiodaronă): Poate fi potențat efectul asupra timpului de conducere atrio-ventriculară.

- *Medicamente parasimpatomimetice*: Utilizarea concomitentă poate crește timpul de conducere atrio-ventriculară și riscul de apariție a bradicardiei.

- *Medicamente β -blocante cu administrare locală* (de exemplu: picături oftalmice pentru tratamentul glaucomului): Pot potența efectele sistemice ale bisoprololului.

-*Insulină și antidiabetice orale*: Potențarea efectului de scădere a glicemiei. Blocada receptorilor β adrenergici poate masca simptomele hipoglicemiei.

- *Medicamente anestezice*: Diminuarea tahicardiei reflexe și creșterea riscului de apariție a hipotensiunii arteriale (pentru informații suplimentare vezi pct. 4.4).

- *Glicozide digitalice*: reducerea frecvenței cardiace, creșterea timpului de conducere atrio-ventriculară.

- *Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)*: AINS pot diminua efectul hipotensor al bisoprololului.

- *Medicamente β -simpatomimetice* (de exemplu: isoprenalină, dobutamină): Asocierea cu bisoprolol poate diminua efectele ambelor medicamente.

- *Simpatomimetice ce activează atât receptorii α cât și β -adrenergici* (de exemplu: norepinefrină, epinefrină): Asocierea cu bisoprolol poate evidenția efectele vasoconstrictoare ale acestor medicamente, mediate de către receptorii α -adrenergici, ce determină creșterea tensiunii arteriale. Astfel de interacțiuni sunt considerate a fi mult mai probabile în cazul utilizării β -blocantelor neselective.

- *Alte medicamente antihipertensive sau medicamente cu potențial hipotensor* (de exemplu: antidepressive triciclice, barbiturice, fenotiazine): Utilizarea concomitentă poate crește riscul apariției hipotensiunii arteriale.

Asocieri ce trebuie avute în vedere:

- *Mefloquină*: creșterea riscului de apariție a bradicardiei.

- *Inhibitori ai monoaminoxidazei* (cu excepția IMAO-B): Potențarea efectului hipotensor al β -blocantului dar și creșterea riscului de producere a crizei hipertensive.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Bisoprololul are efecte farmacologice care pot determina efecte dăunătoare asupra sarcinii și/sau fătului/nou-născutului. În general, blocantele receptorilor β -adrenergici reduc perfuzia placentară, care a fost asociată cu întârziere a creșterii, moarte intrauterină, avort spontan sau travaliu precoce. Reacțiile adverse (de exemplu: bradicardie, hipoglicemie) pot să apară și la făt sau la nou-născut. Dacă este necesar tratamentul cu blocante ale receptorilor β -adrenergici, este de preferat utilizarea blocantelor selective ale receptorilor β 1-adrenergici.

Siguranța administrării amlodipinei la femeile însărcinate nu a fost stabilită. În studiile pe animale au fost observate la doze mari efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Administrarea Concor AM nu este recomandată în perioada de sarcină, decât dacă este neapărat necesară. Dacă tratamentul cu Concor AM este considerat necesar, se recomandă monitorizarea fluxului sanguin utero-placentar și a creșterii fetale. În cazul în care apar efecte dăunătoare asupra sarcinii sau fătului trebuie avută în vedere utilizarea unui alt tip de tratament. Nou-născutul trebuie monitorizat cu atenție. Simptomele hipoglicemiei și bradicardia sunt de așteptat să devină manifeste în decursul primelor 3 zile de viață extrauterină.

Alăptarea

La om nu există date referitoare la excreția bisoprololului în lapte. Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugar a fost estimată într-un interval intercuartilic de 3 – 7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului. Prin urmare, alăptarea nu este recomandată în timpul administrării Concor AM.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om pentru medicamentul sub formă de combinație în doză fixă. Modificări biochimice reversibile la nivelul spermatozoizilor au fost raportate la unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu. Datele clinice sunt insuficiente în ceea ce privește efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu efectuat la șobolan au fost observate efecte adverse asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3).

Bisoprolol nu a avut nici o influență asupra fertilității sau asupra performanței generale de reproducere în studiile pe animale.

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

Amlodipina are o influență ușoară sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții care iau amlodipină suferă de amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea de a reacționa le poate fi afectată. Într-un studiu efectuat la pacienții cu boală coronariană, bisoprololul nu a afectat capacitatea de a conduce vehicule. Cu toate acestea, din cauza variațiilor individuale ale reacțiilor la administrarea medicamentului, un efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje nu poate fi exclus.

Aceasta trebuie avută în vedere mai ales la începutul tratamentului sau atunci când este schimbat medicamentul administrat precum și în cazul consumului de alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse observate în cursul utilizării separate a celor două componente sunt prezentate utilizând următoarea convenție privind frecvența:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$),

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Legate de amlodipină

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului sunt: somnolență, amețeli, cefalee, palpitații, înroșirea feței, durere abdominală, greață, umflarea gleznelor, edem și oboseală.

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: leucopenie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: reacții alergice

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte rare: hiperglicemie

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: depresie, schimbări ale dispoziției (inclusiv anxietate), insomnie

Rare: confuzie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: somnolență, amețeli, cefalee (mai ales la inițierea tratamentului)

Mai puțin frecvente: tremor, disgeuzie sincopă, hipoestezie, parestezie

Foarte rare: hipertonie, neuropatie periferică

Tulburări oculare

Frecvente: tulburări vizuale (inclusiv diplopie)

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: tinitus

Tulburări cardiace

Frecvente: palpitații

Mai puțin frecvente: aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)

Foarte rare: infarct miocardic, aritmie

Tulburări vasculare

Frecvente: înroșirea feței

Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială

Foarte rare: vasculită

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: dispnee

Mai puțin frecvente: tuse, rinită

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: dureri abdominale, greață, dispepsie, alterări intestinale (inclusiv diaree și constipație)

Mai puțin frecvente: vărsături, xerostomie

Foarte rare: pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: hepatită*, icter*, enzime hepatice crescute*

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: alopecie, purpură, depigmentare a pielii, hiperhidroză, prurit, iritație trecătoare a pielii, exantem, urticarie

Foarte rare: angioedem, eritem multiform, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate

Cu frecvență necunoscută: Necroliză epidermică toxică

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: umflarea gleznelor, crampe musculare

Mai puțin frecvente: artralgie, mialgie, dorsalgii

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: tulburări de micțiune, nicturie, frecvență urinară crescută

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente: disfuncție erectilă, ginecomastie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: edeme

Frecvente: fatigabilitate, astenie

Mai puțin frecvente: dureri toracice, durere, stare generală proastă

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente: creștere în greutate, scădere în greutate

*În cele mai multe cazuri cu colestază

Au fost raportate cazuri excepționale de sindrom piramidal.

Legate de bisoprolol

Tulburări metabolice și de nutriție

Rare: creșterea valorilor serice de trigliceride

Tulburări psihice:

Mai puțin frecvente: depresie, tulburare de somn

Rare: coșmar, halucinație

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli**, cefalee**

Rare: sincopă

Tulburări oculare

Rare: scăderea secreției lacrimale (trebuie avut în vedere dacă pacientul poartă lentile de contact)

Foarte rare: conjunctivită

Tulburări acustice și vestibulare

Rare: deficiențe de auz

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: tulburări de conducere AV, deteriorare a insuficienței cardiace pre-existente, bradicardie

Tulburări vasculare

Frecvente: senzație de rece sau amorțeală la nivelul extremităților

Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: bronhospasm la pacienții cu astm bronșic sau cu afecțiuni obstructive ale căilor pulmonare în antecedente

Rare: rinite alergice

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: tulburări gastro-intestinale cum sunt greață, vărsături, diaree, constipație

Tulburări hepatobiliare

Rare: hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: reacții de hipersensibilitate cum sunt prurit, eritem facial tranzitor, erupție cutanată tranzitorie.

Foarte rare alopecie, beta-blocantele pot provoca sau agrava psoriazisul sau pot provoca reacții cutanate asemănătoare psoriazisului.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: slăbiciune musculară și crampe musculare

Tulburări ale aparatului genital și sâmului

Rare: disfuncție erectilă

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: oboseală**

Mai puțin frecvente: astenie**

Investigații diagnostice

Rare: creșterea valorilor enzimelor hepatice (ALAT, ASAT)

** Aceste simptome apar mai ales la începutul tratamentului. Sunt în general ușoare și adesea dispar după 1-2 săptămâni.

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
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Legat de amlodipină:

Experiența supradozajului intenționat la om este limitată.

Simptome

Datele disponibile sugerează că supradozajul masiv poate determina vasodilatație periferică excesivă și posibilă tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială sistemică prelungită puternică până la șoc cu sfârșit letal.

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.

Tratament

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic din cauza supradozajului cu amlodipină necesită măsuri de susținere cardiovasculară, inclusiv monitorizarea frecventă a funcției cardiace și respiratorii, menținerea membrelor inferioare în poziție ridicată, monitorizarea volumului circulator și a debitului urinar.

Un vasoconstrictor poate fi util în restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, cu condiția să nu existe nici o contraindicație pentru utilizarea acestuia. Gluconatul de calciu intravenos poate fi benefic în reversibilitatea efectelor blocării canalelor de calciu. Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntarii sănătoși utilizarea cărbunelui activat până la 2 ore după administrarea amlodipinei 10 mg a arătat că reduce viteza de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche, este puțin probabil ca dializa să fie eficientă.

Legat de bisoprolol:

Simptome

Cele mai frecvente semne ale supradozajului cu β -blocante sunt bradicardia, hipotensiunea arterială, bronhospasmul, insuficiența cardiacă acută și hipoglicemia. Până în prezent au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu bisoprolol la pacienți cu hipertensiune arterială și/sau boală ischemică cardiacă: au fost semnalate bradicardia și/sau hipotensiunea arterială. Toți pacienții au fost recuperați. Există o largă variabilitate interindividuală a sensibilității la administrarea unei doze unice mari de bisoprolol și este probabil ca pacienții cu insuficiență cardiacă să fie foarte sensibili la acesta.

Tratament

În general, dacă se produce supradozajul, se recomandă întreruperea tratamentului cu bisoprolol și efectuarea tratamentului de susținere și simptomatic. Datele limitate sugerează că bisoprololul este greu dializabil.

Pe baza acțiunilor farmacologice așteptate și recomandărilor făcute pentru alte β -blocante, următoarele măsuri de ordin general pot fi considerate corecte din punct de vedere clinic.

Bradycardie: Se recomandă administrarea intravenoasă de atropină. Dacă răspunsul terapeutic este inadecvat, poate fi administrată, cu precauție, isoprenalină sau alt medicament cu proprietăți cronotrop pozitive. În unele cazuri poate fi necesară inserarea transvenoasă a unui pacemaker.

Hipotensiune arterială: Trebuie administrate intravenos fluide și medicamente vasopresoare. Poate fi utilă administrarea intravenoasă de glucagon.

Bloc AV (de gradul II sau III): Pacienții trebuie monitorizați cu atenție și trebuie să li se administreze isoprenalină în perfuzie sau trebuie să li se insereze transvenos un pacemaker.

Agravarea acută a insuficienței cardiace: Se recomandă administrarea intravenoasă de diuretice, medicamente inotrop pozitive, medicamente vasodilatatoare.

Bronhospasm: Administrarea de medicamente bronhodilatatoare precum: isoprenalina, medicamentele β_2 -simpatomimetice și/sau aminofilina.

Hipoglicemie: Administrarea intravenoasă de glucoză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: beta-blocante selective și alte antihipertensive

Codul ATC: C07 FB07

Mecanismul de acțiune al amlodipinei

Amlodipina este un inhibitor al influxului de ioni de calciu din grupul dihidropiridinei (blocant al canalelor lente de calciu sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar de ioni de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace și vasculare.

Mecanismul acțiunii antihipertensive al amlodipinei se datorează unui efect relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede.

Mecanismul exact prin care amlodipina ameliorează angina nu a fost complet determinat, dar amlodipina reduce riscul ischemic prin următoarele două acțiuni:

1. Amlodipina dilată arteriolele periferice și, prin urmare, reduce rezistența periferică totală (post sarcină) crescând performanța inimii. Deoarece ritmul cardiac rămâne constant, această îmbunătățire a activității cardiace reduce consumul de energie al miocardului și necesarul de oxigen.

2. De asemenea, mecanismul de acțiune al amlodipinei implică probabil și dilatarea arterelor și arteriolelor coronare, atât în zonele normale cât și în cele ischemice. Această dilatare crește aportul de oxigen în mușchiul cardiac la pacienții cu spasm al arterelor coronare (angină Prinzmetal sau angină).

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu hipertensiune arterială, o singură doză pe zi determină reduceri semnificative clinic ale tensiunii arteriale, atât în clinostatism, cât și în ortostatism timp de 24 ore. Datorită instalării lente a acțiunii, administrarea amlodipinei nu determină hipotensiune arterială bruscă.

La pacienții cu angină, administrarea unei singure doze de amlodipină zilnic mărește timpul de efort total, întârzie apariția crizelor de angină și a subdenivelării la 1 mm a segmentului ST, și scade, atât frecvența crizelor de angină, cât și numărul de comprimate de nitroglicerină.

Administrarea amlodipinei nu a fost asociată cu efecte adverse de tip metabolic, sau modificări ale concentrațiilor plasmatică ale lipidelor și poate fi utilizată la pacienții cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Mecanismul de acțiune al bisoprololului

Bisoprololul este un blocant selectiv al receptorilor β_1 -adrenergici, lipsit de activitate simpatomimetică intrinsecă (ASI) și fără activitate importantă de stabilizare membranară. Are afinitate foarte scăzută pentru receptorii β_2 -adrenergici din mușchiul neted de la nivelul bronhiilor și al vaselor precum și pentru receptorii β_2 -adrenergici implicați în reglarea metabolismului. Prin urmare, nu este de așteptat ca bisoprololul să influențeze rezistența căilor respiratorii și efectele metabolice β_2 mediate. β_1 selectivitatea se extinde și în cazul dozelor ce depășesc intervalul dozelor terapeutice.

Bisoprololul nu are efect inotrop negativ pronunțat.

Bisoprololul își manifestă efectul terapeutic maxim după 3-4 ore de la administrare.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 10-12 ore asigură eficacitatea terapeutică pentru intervalul de 24 ore în cazul administrării unice zilnice.

Efectul antihipertensiv maxim al bisoprololului este atins, în general, după 2 săptămâni.

În cazul administrării acute la pacienții cu boală coronariană fără insuficiență cronică, bisoprololul reduce frecvența cardiacă și volumul bătaie, reducând astfel debitul cardiac și consumul de oxigen. În cazul administrării cronice scade rezistența periferică crescută inițial.

Printre altele, inhibarea activității reninei plasmatică este luată în discuție ca mecanism responsabil pentru efectul antihipertensiv al β -blocantelor.

Efectul farmacodinamic al medicamentului sub formă de combinație în doză fixă

Această combinație în doză fixă permite creșterea eficacității antihipertensive și a efectului anti-anginos printr-un mecanism de acțiune complementar al celor două componente: efect vasoselectiv al blocării canalelor de calciu dat de amlodipină (scade rezistența periferică) și bisoprololul care este beta-blocant selectiv (scade sarcina cardiacă).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Amlodipina:

Absorbție, distribuție, legare de proteinele plasmatică:

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită cu un maxim al concentrației plasmatică cuprins între 6-12 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a substanței active netransformate este estimată la 64-80%.

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au arătat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatică.

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de consumul de alimente.

Biotransformare/eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este aproximativ 35-50 ore și este în concordanță cu administrarea unei doze unice zilnice. Amlodipina este intens metabolizată pe cale hepatică la metaboliți inactivi, prin urină fiind excretați 10% din compusul inițial și 60% sub formă de metaboliți.

Insuficiență hepatică

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienții cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică au un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung și o creștere a ASC de aproximativ 40-60%.

Pacienți vârstnici

Timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime este similar la vârstnici și la pacienții mai tineri. Clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creșteri ale „ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp” (ASC) și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. La pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă congestivă este de așteptat o creștere a ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

Bisoprolol:

Absorbție:

După administrare orală, bisoprololul este absorbit aproape complet (> 90%) din tractul gastro-intestinal. Din cauza metabolizării sale reduse la primul pasaj hepatic (aproximativ 10%), are o biodisponibilitate absolută de aproximativ 90% după administrare orală.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de 3,5 l/kg. Procentul de legare de proteinele plasmatice este de aproximativ 30%.

Metabolizare și eliminare

Bisoprololul este eliminat din organism pe 2 căi cu eficacitate egală: 50% este transformat la nivel hepatic în metaboliți inactivi, care sunt eliminați pe cale renală. Restul de 50% este excretată sub formă nemodificată pe cale renală. De aceea, nu este, de regulă, necesară ajustarea dozei de bisoprolol la pacienții cu tulburări ușoare sau moderate ale funcției hepatice sau renale. Clearance-ul total al medicamentului este de aproximativ 15 l/oră.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 10-12 ore.

Bisoprololul are o cinetică lineară, independentă de vârstă.

Medicamentul sub formă de combinație în doză fixă

Un studiu de interacțiune farmacocinetică a demonstrat că nu există nici o interacțiune între cei doi compuși.

5.3 Date preclinice de siguranță

Legate de amlodipină:

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea momentului nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor, în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Influență asupra fertilității

La șobolanii cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de până la 10 mg/kg/ zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și ale testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoizi maturi și celule Sertoli.

Carcinogenitate, Mutagenitate:

Studiile la șobolani și șoareci tratați cu amlodipină pe o perioadă de 2 ani la concentrații calculate la nivelul dozei zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg/zi nu au pus în evidență carcinogenitate. Cea mai mare doză (pentru șoareci, doză similară cu doza maximă clinic recomandată de 10 mg, și la șobolani o

doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²), a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani..

Studiile de mutagenitate nu au pus în evidență efecte ale medicamentului atât la nivelul genelor cât și al cromozomilor.

*Raportat la pacienți cu greutate de 50 kg.

Legate de bisoprolol:

Datele preclinice nu indică vreun risc special pentru om, pe baza studiilor obișnuite de toxicitate a dozei unice sau a dozelor repetate, genotoxicitate, carcinogenitate, toxicitate asupra funcției de reproducere. Testele privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au arătat că bisoprololul nu a influențat fertilitatea sau abilitatea de reproducere.

Ca și alte β-blocante, bisoprololul a determinat toxicitate maternă (diminuarea aportului alimentar și a creșterii în greutate) și embrio/fetală (creșterea incidenței resorbțiilor, greutate scăzută a puilor la naștere, întârzierea dezvoltării fizice), dar nu a avut efect teratogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină

Amidon glicolat de sodiu tip A

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie de carton cu blistere din OPA-Al-PVC/Al conținând 28, 30, 56 sau 90 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Romania SRL

Str. Gara Herăstrău, nr. 4D, Clădirea C, etaj 6, 020334, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8773/2016/01-04

8774/2016/01-04
8775/2016/01-04
8776/2016/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii - Martie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2023