

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sobycombi, 5 mg + 5 mg, tabletki
Sobycombi, 5 mg + 10 mg, tabletki
Sobycombi, 10 mg + 5 mg, tabletki
Sobycombi, 10 mg + 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sobycombi, 5 mg + 5 mg, tabletki

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

Sobycombi, 5 mg + 10 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Sobycombi, 10 mg + 5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Sobycombi, 10 mg + 10 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

5 mg + 5 mg: białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami (średnica: 6,9-7,1 mm, grubość: 3,0-5,0 mm)

5 mg + 10 mg: białe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami z napisem CS po jednej stronie (średnica: 10,0-10,2 mm, grubość: 3,4-5,0 mm)

10 mg + 5 mg: białe, owalne, dwuwypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie (długość: 13,0-13,3 mm, szerokość: 8 mm, grubość: 3,4-5,0 mm); linia podziału na tabletki nie jest przeznaczona do przełamывania tabletki

10 mg + 10 mg: białe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami i z linią podziału po jednej stronie (średnica: 10,0-10,2 mm, grubość: 3,4-5,0 mm); linia podziału na tabletki nie jest przeznaczona do przełamывania tabletki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sobycombi jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej, jako leczenie zastępcze u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym Sobycombi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Sobycombi to jedna tabletka na dobę.

Produkt złożony nie jest odpowiedni do leczenia początkowego.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Sobycombi należy uzyskać kontrolę stanu pacjenta podając dostosowane dawki obu substancji czynnych jednocześnie. Dawka produktu leczniczego Sobycombi powinna być ustalona na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie rozpoczęcia leczenia zastępczego.

Jeżeli z jakiegokolwiek powodu (np. nowo zdiagnozowana choroba powiązana, zmiana stanu pacjenta lub interakcja z innymi lekami) konieczna jest zmiana dawki którejkolwiek z substancji czynnych produktu złożonego, należy ponownie zastosować poszczególne jego składniki, aby określić dawkowanie.

Nagłe odstawienie produktu leczniczego nie jest zalecane, ponieważ może prowadzić do ostrego pogorszenia stanu pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności zmiany dawki.

Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania amlodypiny u pacjentów poddawanych dializoterapii (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min) nie należy stosować dawki większej niż 10 mg bisoprololu na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono schematu dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań nad farmakokinetyką amlodypiny w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować dawki większej niż 10 mg bisoprololu na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Sobycombi u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sobycombi u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sobycombi należy przyjmować rano. Może on być przyjmowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku. Tabletki należy połknąć, popijając płynem. Tabletek nie należy żuć.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z bisoprololem:

- ostra niewydolność serca lub trwające epizody dekomensacji niewydolności serca, wymagającej dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim,
- wstrząs kardiogeny,
- blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (bez rozrusznika),
- zespół chorego węzła zatokowego,

- blok zatokowo-przedsionkowy,
- bradykardia objawowa,
- niedociśnienie objawowe,
- ciężka astma oskrzelowa,
- ciężka postać choroby zarostowej tętnic obwodowych oraz ciężka postać zespołu Raynauda,
- nieleczony guz chromochłonny (patrz punkt 4.4),
- kwasica metaboliczna.

Związane z amlodypiną:

- ciężkie niedociśnienie,
- wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny),
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia),
- hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.

Związane z produktem leczniczym Sobycombi:

- nadwrażliwość na bisoprolol, amlodypinę, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na składnik produktu leczniczego Sobycombi, bisoprolol, nie należy przerywać leczenia w sposób nagły, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, o ile nie ma wyraźnych wskazań, gdyż może to doprowadzić do przemijającego nasilenia choroby serca.

Ze względu na składnik produktu leczniczego Sobycombi, bisoprolol, podczas rozpoczynania i kończenia leczenia należy odpowiednio monitorować pacjenta.

Ze względu na składnik produktu leczniczego Sobycombi, bisoprolol należy zachować ostrożność w następujących przypadkach:

- stany skurczowe oskrzeli (astma oskrzelowa, choroby obturacyjne dróg oddechowych);
- cukrzyca z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi; objawy hipoglikemii mogą być maskowane;
- ścisła głódówka;
- leczenie odczulające; bisoprolol, tak jak inne beta-adrenolityki, może zarówno zwiększać wrażliwość na alergen, jak i nasilać reakcje anafilaktyczne. Leczenie adrenaliną nie zawsze jest wystarczająco skuteczne;
- blok przedsionkowo-komorowy I stopnia;
- dławica Prinzmetala;
- choroba zarostowa tętnic obwodowych; zwłaszcza na początku leczenia może wystąpić zaostrzenie objawów;
- znieczulenie ogólne.

Zazwyczaj nie zaleca się stosowania bisoprololu jednocześnie z antagonistami wapnia typu werapamilu i diltiazemu, lekami przeciwartmicznymi klasy I oraz lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowym; szczegółowe informacje znajdują się w punkcie 4.5.

Pacjenci poddawani znieczuleniu ogólnemu

U pacjentów znieczulanych ogólnie blokada receptorów beta zmniejsza częstość występowania arytmii i niedokrwienia mięśnia sercowego w trakcie indukcji i intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się utrzymywanie takiej blokady w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi wiedzieć o przyjmowaniu przez pacjenta leków beta-adrenolitycznych ze względu na możliwość interakcji z innymi lekami, prowadzących do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii i zmniejszenia zdolności do kompensacji utraty krwi. Jeżeli uzna się za konieczne przerwanie leczenia beta-adrenolitykami przed zabiegiem operacyjnym, należy stopniowo zmniejszać dawkę i całkowicie odstawić produkt leczniczy na 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

Pacjenci z astmą oskrzelową lub innymi przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc

Mimo, że kardiowybiórcze beta1-adrenolityki mogą mieć mniejszy wpływ na czynność płuc niż niewybiórcze beta-adrenolityki, podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, należy unikać ich stosowania w pacjentów z obturacyjnymi chorobami płuc, chyba że są do tego bezwzględne wskazania kliniczne. Jeżeli istnieją takie wskazania, bisoprolol należy stosować z zachowaniem ostrożności. U pacjentów z obturacyjnymi chorobami płuc leczenie bisoprololem należy rozpoczynać od najmniejszej możliwej dawki z uważną kontrolą pacjenta w kierunku wystąpienia nowych objawów (np. duszność, nietolerancja wysiłku, kaszel). W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych chorobach płuc, które mogą wywołać objawy, należy jednocześnie podawać leki rozszerzające oskrzela. U pacjentów z astmą może sporadycznie dochodzić do zwiększenia oporu w drogach oddechowych, co może wymagać zastosowania większej dawki beta₂-sympatykomimetyków.

Pacjenci z łuszczycą

Pacjenci z łuszczycą, również w wywiadzie, mogą stosować beta-adrenolityki (np. bisoprolol) wyłącznie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Pacjenci z guzem chromochłonnym

U pacjentów z guzem chromochłonnym bisoprolol można podawać dopiero po uprzednim uzyskaniu blokady receptorów alfa-adrenergicznych.

Tyreotoksykoza

Leczenie bisoprololem może maskować objawy tyreotoksykozy.

Przełom nadciśnieniowy

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w leczeniu przełomu nadciśnieniowego.

Pacjenci z niewydolnością serca

Ze względu na zawartość amlodypiny należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Sobycombi u pacjentów z niewydolnością serca. W trakcie długoterminowych, kontrolowanych *placebo* badań z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV, wg NYHA), w grupie otrzymującej amlodypinę występowało więcej przypadków obrzęku płuc niż w grupie przyjmującej *placebo*. Należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

Okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu, a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Stosowanie amlodypiny należy zatem rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki, zachowując ostrożność zarówno w początkowej fazie leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy powoli dostosowywać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie zależą od stopnia niewydolności nerek. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z bisoprololem

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Antagoniści wapnia z grupy werapamilu i - w mniejszym stopniu - z grupy diltiazemu: ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie werapamilu u pacjentów leczonych beta-adrenolikami może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego.

Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym (np. metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna): jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych o ośrodkowym działaniu może doprowadzić do pogorszenia niewydolności serca wskutek zmniejszenia ośrodkowego napięcia współczulnego (zwolnienie czynności serca i zmniejszenie pojemności minutowej serca oraz rozszerzenie naczyń krwionośnych). Nagłe odstawienie tych leków, w szczególności przed zakończeniem stosowania leku blokującego receptory beta-adrenergiczne, może zwiększać ryzyko „nadciśnienia z odbicia”.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny, jak felodypina i amlodypina: jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia, a u pacjentów z niewydolnością serca nie można wykluczyć dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór serca.

Leki przeciwaritmiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon): możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększenie ujemnego działania inotropowego.

Leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron): możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki beta-adrenolityczne stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w leczeniu jaskry) mogą nasilać ogólnoustrojowe działanie bisoprololu.

Leki parasympatykomimetyczne: jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zwiększać ryzyko bradykardii.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: nasilenie działania zmniejszającego stężenie cukru we krwi. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.

Leki znieczulające: osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka niedociśnienia (w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących znieczulenia ogólnego patrz punkt 4.4).

Glikozydy naparstnicy: zwolnienie czynności serca, wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): NLPZ mogą osłabić przeciwnadciśnieniowe działanie bisoprololu.

Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina): jednoczesne podawanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu leków.

Leki sympatykomimetyczne pobudzające zarówno receptory adrenergiczne alfa, jak i beta (np. noradrenalina, adrenalina): jednoczesne podawanie z bisoprololem może ujawnić naczyniozwiązujące działanie tych leków za pośrednictwem α -adrenoreceptorów, co może prowadzić do zwiększenia ciśnienia tętniczego. Uważa się, że tego typu reakcje są częstsze podczas stosowania niewybiórczych beta-adrenolityków.

Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi, jak również z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, fenotiazyny) może zwiększyć ryzyko niedociśnienia.

Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia

Meflochina: zwiększone ryzyko bradykardii.

Inhibitory monoaminoooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B): nasilone działanie hipotensyjne beta-adrenolityków, ale jednocześnie ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

Związane z amlodypiną

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie stężenia amlodypiny w osoczu skutkujące zwiększonym ryzykiem zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego konieczna może być odpowiednia kontrola kliniczna oraz modyfikacja dawki.

Induktory CYP3A4: Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze amlodypiny sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie tętnicze innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus: W przypadku równoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko podwyższonego stężenia takrolimusu we krwi, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni zrozumiały. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i, w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Inhibitory mechanistycznego celu rapamycyny (mTOR): Inhibitory mTOR takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

Klarytromycyna: Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. Istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia u pacjentów otrzymujących klarytromycynę i amlodypinę. Jeśli amlodypina jest podawana jednocześnie z klarytromycyną, zalecana jest ścisła obserwacja pacjenta.

Cyklosporyna: Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie stężenia cyklosporyny (przedział 0% - 40%). U pacjentów po przeszczepieniu nerki, stosujących amlodypinę, należy monitorować stężenie cyklosporyny, a w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

Symwastatyna: Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 10 mg amlodypiny i 80 mg symwastatyny prowadziło do zwiększenia o 77% stężenia symwastatyny, w porównaniu do monoterapii symwastatyną. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie należy stosować produktu leczniczego Sobycombi podczas ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne, jeśli nie ma bezpieczniejszego leku alternatywnego oraz jeśli sama choroba stwarza większe ryzyko dla matki i płodu.

Bisoprolol wykazuje działanie farmakologiczne, które może szkodliwie wpływać na ciążę i (lub) rozwój płodu/novorodka. Zasadniczo leki blokujące receptory beta-adrenergiczne zmniejszają przepływ łożyskowy, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem. U płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeśli leczenie lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne jest konieczne, zaleca się zastosowanie wybiórczych beta1-adrenolityków.

Bisoprololu nie należy stosować u kobiet w ciąży, bez wyraźnej konieczności. W przypadku, gdy leczenie bisoprololem jest konieczne, należy monitorować przepływ krwi przez macicę i łożysko oraz wzrost płodu. W przypadku szkodliwego działania na ciążę lub płód należy rozważyć leczenie alternatywne. Należy uważnie obserwować noworodka. Objawy hipoglikemii i bradykardii zazwyczaj występują w ciągu pierwszych 3 dni.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny podczas ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek amlodypiny (patrz punkt 5.3). Stosowanie w ciąży jest zalecane jedynie w przypadku, kiedy nie ma bezpieczniejszego leku alternatywnego oraz jeśli choroba podstawowa stwarza większe ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na niemowlęta jest nieznany. Nie wiadomo, czy bisoprolol przenika do mleka kobiecego. Nie zaleca się karmienia piersią podczas przyjmowania produktu leczniczego Sobycombi.

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu przeprowadzonym na szczurach zaobserwowano działania niepożądane związane z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sobycombi może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów z chorobą wieńcową serca bisoprolol nie zaburzał zdolności prowadzenia pojazdów. Jednak, ze względu na indywidualne różnice w reakcji na lek, zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może być zaburzona. Takie działanie należy brać pod uwagę zwłaszcza w przypadku zmiany leków, jak również w połączeniu z alkoholem.

Amlodypina ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjentów przyjmujących amlodypinę wystąpią zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność reagowania może ulec zaburzeniu. Należy zachować ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

- Bardzo często ($\geq 1/10$)

- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układowo - narządowa MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Bisoprolol	Amlodypina
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, małopłytkowość	–	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	–	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	–	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu (bezsenność), depresja	Niezbyt często	Niezbyt często
	Koszmary senne, omamy	Rzadko	–
	Zmiany nastroju (w tym niepokój)	–	Niezbyt często
	Dezorientacja		Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy	Często	Często
	Omdlenie	Rzadko	Niezbyt często
	Senność	–	Często
	Drżenie, zaburzenia smaku, niedoczulica parestezja	–	Niezbyt często
	Hipertonia, neuropatia obwodowa	–	Bardzo rzadko
	Zaburzenia pozapiramidowe	-	Nieznana
Zaburzenia oka	Zmniejszone wydzielanie łez (należy wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów używających soczewek kontaktowych)	Rzadko	–
	Zapalenie spojówek	Bardzo rzadko	–
	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)	–	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zaburzenia słuchu	Rzadko	–
	Szum uszny	–	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Bradykardia	Niezbyt często	–
	Nasilenie niewydolności serca	Niezbyt często	–
	Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego	Niezbyt często	–
	Kołatanie serca	–	Często
	Arytmia (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	–	Niezbyt często
	Zawał mięśnia sercowego	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Uczucie ziębnienia lub drętwienia kończyn	Często	–
	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)	–	Często
	Niedociśnienie tętnicze	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	–	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub chorobą obturacyjną dróg oddechowych w wywiadzie	Niezbyt często	–

	Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	Rzadko	–
	Duszność	–	Często
	Kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa	–	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Często	Niezbyt często
	Ból brzucha, niestrawność	-	Często
	Nudności, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)	Często	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	–	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł	–	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Rzadko	Bardzo rzadko
	Żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie związane z cholestazą)	–	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie)	Rzadko	–
	Łysienie	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Beta-adrenolityki mogą powodować lub nasilać łuszczycę lub wywołać wysypkę łuszczycopodobną	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Plamica, odbarwienie skóry, wzmożona potliwość, świąd, wykwit skórny, pokrzywka	–	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło	–	Bardzo rzadko
	Wysypka	Rzadko	Niezbyt często
	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka	-	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Oslabienie mięśni	Niezbyt często	–
	Obrzęk okolicy kostek	–	Często
	Ból stawów, ból mięśni, ból pleców	–	Niezbyt często
	Kurcze mięśni	Niezbyt często	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu	–	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia potencji (impotencja)	Rzadko	Niezbyt często
	Ginekomastia	–	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Niezbyt często	Często
	Zmęczenie	Często	Często
	Obrzęk	–	Bardzo często
	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie	–	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia triglicerydów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT)	Rzadko	–
	Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała	–	Niezbyt często

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Zgłaszano przypadki bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia, bradykardię i zawroty głowy po przedawkowaniu bisoprololu (np. przyjęcie dawki dobowej 15 mg zamiast 7,5 mg). Ogólnie najczęstszymi, spodziewanymi objawami przedawkowania beta-adrenolityków są: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dotychczas zgłoszono kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (największe - 2000 mg) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą wieńcową, u których stwierdzono bradykardię i (lub) niedociśnienie. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia. Istnieje duża osobnicza zmienność w zakresie wrażliwości na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca wykazują prawdopodobnie bardzo dużą wrażliwość.

Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie amlodypiny może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych oraz tachykardię odruchową. Zgłaszano występowanie znacznego oraz prawdopodobnie długotrwałego niedociśnienia układowego, w tym wstrząsu zakońzonego zgonem.

Postępowanie po przedawkowaniu

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie produktem leczniczym Sobycombi i wdrożyć leczenie podtrzymujące i objawowe. Na podstawie oczekiwanych działań farmakologicznych oraz zaleceń dotyczących innych beta-adrenolityków, należy rozważyć następujące postępowanie, jeśli jest to klinicznie uzasadnione:

Bradykardia: dożylnie podanie atropiny. W przypadku braku odpowiedniej reakcji można podać izoprenalinę lub inny lek o działaniu chronotropowym dodatnim, zachowując ostrożność. W niektórych przypadkach może być konieczne przeznaczeniowe wprowadzenie stymulatora.

Niedociśnienie: należy podać dożylnie płyny i wazopresory. Pomocne może być dożylnie podanie glukagonu. Istotne klinicznie niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania układu krążenia, w tym częstej kontroli czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu. Środek zwężający naczynia krwionośne może być pomocny w przywróceniu napięcia ścian naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego użycia. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może pomóc odwrócić efekt blokady kanałów wapniowych.

Blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia): należy uważnie monitorować pacjentów i podawać izoprenalinę we wlewie lub wprowadzić stymulator drogą przeznaczeniową.

Ostre nasilenie niewydolności serca: należy podać dożylnie leki moczopędne, leki o działaniu inotropowym dodatnim, leki o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne.

Skurcz oskrzeli: podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, beta₂-sympatykomimetyki i (lub) aminofilina.

Hipoglikemia: należy podać dożylnie glukozę.

W niektórych przypadkach może okazać się skuteczne płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla do 2 godzin od podania 10 mg amlodypiny powodowało zmniejszenie szybkości wchłaniania amlodypiny.

Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy. Amlodypina w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego też korzyści z zastosowania dializoterapii są mało prawdopodobne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: beta-adrenolityki; preparaty złożone zawierające wybiórcze beta-adrenolityki i inne leki przeciwnadciśnieniowe; kod ATC: C07FB07.

Bisoprolol

Bisoprolol jest wysoce wybiórczym lekiem blokującym receptory β_1 -adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i istotnych właściwości stabilizujących błonę komórkową. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów β_2 mięśni gładkich oskrzeli i naczyń oraz do receptorów β_2 związanych z regulacją metabolizmu. Dlatego na ogół bisoprolol nie wpływa na opór dróg oddechowych i efekty metaboliczne zależne od receptorów β_2 . Jego wybiórczość względem receptorów β_1 -adrenergicznych wykracza poza zakres dawek terapeutycznych.

W przypadku doraźnego podania pacjentom z chorobą wieńcową, ale bez przewlekłej niewydolności serca, bisoprolol zmniejsza częstość akcji serca i objętość wyrzutową, a co za tym idzie - pojemność minutową i zużycie tlenu. Podczas długotrwałego podawania początkowo zwiększony opór obwodowy maleje.

Amlodypina

Amlodypina jest antagonistą wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (lek blokujący wolne kanały wapniowe lub antagonistą jonów wapniowych), hamującym napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny wynika z bezpośredniego działania zwiotczającego mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia dławicy przez amlodypinę nie jest w pełni poznany, jednak amlodypina zmniejsza całkowite niedokrwienie poprzez następujące dwa działania:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, zmniejszając całkowity opór obwodowy (obciążenie następce), który musi być pokonywany przez serce. Ponieważ utrzymuje się stała częstość pracy serca, takie obciążenie serca prowadzi do mniejszego zużycia energii przez mięsień sercowy oraz mniejszego zapotrzebowania na tlen.

2. Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje także rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych oraz tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Konsekwencją rozszerzenia naczyń jest poprawa dopływu tlenu do mięśnia serca u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetala, inaczej: dławica odmienna).

U pacjentów z nadciśnieniem dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, w okresie 24 godzin. Z powodu powolnego początku działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się ostrego niedociśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową podawanie amlodypiny raz na dobę zwiększa całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm,

zmniejsza też zarówno częstość występowania napadów dławicowych, jak i liczbę stosowanych tabletek glicerolu triazotanu.

Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakiekolwiek niekorzystne efekty metaboliczne albo zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypinę można stosować u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Działanie farmakodynamiczne produktu złożonego

Skojarzenie to umożliwia nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego dzięki wykorzystaniu uzupełniających się mechanizmów działania dwóch substancji czynnych: wybiórcze działanie naczyniowe amlodypiny - antagonisty wapnia (zmniejszenie oporu obwodowego) oraz wybiórcze działanie na serce bisoprololu - beta-adrenolityku (zmniejszenie pojemności minutowej serca).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Bisoprolol

Po podaniu doustnym bisoprolol wchłania się, a jego biodostępność wynosi około 90%. Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg. Bisoprolol wiąże się z białkami osocza w około 30%.

Amlodypina

Po podaniu doustnym w dawkach terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi w ciągu 6-12 godzin od podania dawki. Bezwzględna biodostępność jest szacowana na 64 do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że około 97,5% znajdującej się w krążeniu amlodypiny ulega związaniu z białkami osocza. Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Metabolizm i wydalanie

Bisoprolol

Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwiema drogami. 50% ulega metabolizmowi w wątrobie do nieczynnych metabolitów, które są potem wydalone przez nerki. Pozostałe 50% wydalone jest przez nerki w niezmienionej postaci. Całkowity klirens wynosi około 15 l/godzinę. Okres półtrwania w osoczu wynoszący 10-12 godzin zapewnia 24-godzinną skuteczność w przypadku dawkowania raz na dobę.

Amlodypina

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi około 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem i tą samą drogą ulega wydalaniu około 60% metabolitów.

Liniowość lub nieliniowość

Kinetyka bisoprololu ma charakter liniowy i nie zależy od wieku pacjenta.

Stosowanie w zaburzeniach czynności wątroby i nerek

Ponieważ bisoprolol w takim samym stopniu eliminowany jest przez nerki i wątrobę, nie ma potrzeby modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub niewydolnością nerek.

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u osób w podeszłym

wieku i osób młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, z towarzyszącym zwiększeniem AUC oraz wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca było zgodne z oczekiwaniami dla grupy wiekowej objętej badaniem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bisoprolol

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol w dużych dawkach był toksyczny dla matek (zmniejszał przyjmowanie pokarmu i przyrost masy ciała) oraz dla zarodków/płodów (zwiększał ryzyko resorpcji, zmniejszał masę urodzeniową potomstwa i opóźniał rozwój fizyczny), jednak nie działał teratogennie.

Amlodypina

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50 razy większych niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezyłanu w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia oraz liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową: 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie* większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów. W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem ani na poziomie genów, ani chromosomów.

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian (E470b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania: 28, 30, 56, 60, 84 i 90 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg + 5 mg: pozwolenie nr 22031

5 mg + 10 mg: pozwolenie nr 22032

10 mg + 5 mg: pozwolenie nr 22033

10 mg + 10 mg: pozwolenie nr 22034

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.08.2014 r. Wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.02.2019

KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:

Produkt kategorii dostępności Rp – leki wydawane na receptę. Lek pełnopłatny, wydawany ze 100% odpłatnością.

SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE DOSTĘPNE NA ŻYCZENIE:

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

ul. Równoległa 5

02-235 Warszawa

tel.: 022 573 75 00

faks: 022 573 75 64

e-mail: info.pl@krka.biz

www.krkapolska.pl

XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego, Numer KRS: 0000025060,
NIP: 526-10-31-829, Numer REGON: 010164219, Kapitał zakładowy: 17 490 000,00 zł.