

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Concordina 5 mg/5 mg tablete
Concordina 5 mg/10 mg tablete
Concordina 10 mg/5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Concordina 5 mg/5 mg tablete: 5 mg bisoprololijevega fumarata, 5 mg amlodipina (v obliki besilata) na tableto.

Concordina 5 mg/10 mg tablete: 5 mg bisoprololijevega fumarata, 10 mg amlodipina (v obliki besilata) na tableto.

Concordina 10 mg/5 mg tablete: 10 mg bisoprololijevega fumarata, 5 mg amlodipina (v obliki besilata) na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Concordina 5 mg/5 mg tablete: bele ali belkaste, podolgovate, rahlo izbočene tablete brez vonja ter z zarezo na eni strani in vtisnjenim napisom MS na drugi.

Zareza je namenjena samo lažji delitvi tablete zaradi lažjega požiranja in ne delitvi na enaka odmerka.

Concordina 5 mg/10 mg tablete: bele ali belkaste, okrogle in ploščate tablete s posnetim robom, brez vonja ter z zarezo na eni strani in vtisnjenim napisom MS na drugi.

Zareza je namenjena samo lažji delitvi tablete zaradi lažjega požiranja in ne delitvi na enaka odmerka.

Concordina 10 mg/5 mg tablete: bele ali belkaste, ovalne, rahlo izbočene tablete brez vonja ter z zarezo na eni strani in vtisnjenim napisom MS na drugi.

Zareza je namenjena samo lažji delitvi tablete zaradi lažjega požiranja in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Concordina je indicirano za zdravljenje hipertenzije kot nadomestno zdravljenje pri bolnikih, katerih krvni tlak je že ustrezno uravnan s posameznima učinkovinama, danima sočasno v enakih velikostih odmerkih, kot so navzoče v kombinaciji, vendar v obliki ločenih tablet.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Concordina je indicirano za uporabo pri bolnikih, katerih krvni tlak je že ustrezno uravnan z ločeno zaužitima enokomponentnima zdraviloma v enakih odmerkih, kot jih vsebuje priporočena kombinacija stalnih odmerkov.

Odmerjanje

Priporočeni dnevni odmerek je ena tableta dane jakosti.

Zdravljenja ne smete naglo prekiniti, ker bi lahko to vodilo do začasnega poslabšanja bolnikovega kliničnega stanja - to je še posebej pomembno pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo. Priporočeno je torej postopno zmanjševanje odmerkov.

Bolniki z jetrno okvaro

V primeru jetrne okvare je lahko izločanje amlodipina podaljšano. Natančnejša priporočila za odmerjanje amlodipina še niso izdelana, zato je treba pri teh bolnikih zdravilo uporabljati še posebej previdno (glejte poglavje 4.4).

V primeru hude jetrne okvare dnevni odmerek bisoprolola ne sme preseči 10 mg.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro ni potrebna prilagoditev odmerka.

Amlodipin se ne odstranjuje z dializo, zato je treba pri bolnikih na dializi amlodipin uporabljati še posebej previdno (glejte poglavje 4.4).

V primeru hude ledvične okvare (očistek kreatinina < 0,33 mL/s oz. 20 mL/min) dnevni odmerek bisoprolola ne sme preseči 10 mg.

Starejši

Starejšim lahko predpišete običajne odmerke, vendar svetujemo previdnost pri povečanjih odmerka (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki

Varnost in učinkovitost zdravila Concordina nista bili ugotovljeni pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zato tovrstni podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Concordina naj bolniki jemljejo zjutraj, s hrano ali brez nje in brez žvečenja.

4.3 Kontraindikacije

Kontraindikacije, ki so povezane z amlodipinom:

- huda hipotenzija,
- šok (vključno s kardiogenim šokom),
- zapora iztočnega trakta levega prekata (npr. aortna stenoza visoke stopnje),
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

Kontraindikacije, ki so povezane z bisoprololom:

- akutno srčno popuščanje ali epizode srčnega popuščanja, pri katerih je potrebno i.v. zdravljenje z inotropnimi zdravili,
- kardiogeni šok,
- AV blok druge ali tretje stopnje (brez srčnega spodbujevalnika),
- bolezen sinusnega vozla,
- sinoatrijski blok,
- bradikardija (srčna frekvenca manj kot 60 utripov v minuti) pred začetkom zdravljenja,
- hipotenzija (sistolični krvni tlak manj kot 100 mmHg),
- huda bronhialna astma ali huda kronična obstruktivna pljučna bolezen,
- hude oblike periferne okluzivne arterijske bolezni in hude oblike Raynaudovega sindroma,
- nezdravljen feokromocitom (glejte poglavje 4.4),
- metabolna acidoza.

Kontraindikacije, ki so povezane z zdravilom Concordina:

- preobčutljivost za amlodipin, derivate dihidropiridina, bisoprolol in/ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Povezana z amlodipinom:

Varnost in učinkovitost amlodipina v hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

Bolniki s srčnim popuščanjem

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. V dolgoročni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (v III. in IV. funkcijskem razredu po klasifikaciji NYHA) je bila prijavljena incidenca pljučnega edema višja v skupini, ki so jo zdravili z amlodipinom, kot v skupini, ki je prejela placebo, vendar to ni bilo združeno s poslabšanjem srčnega popuščanja.

Uporaba pri bolnikih z okvaro delovanja jeter

Razpolovna doba amlodipina je podaljšana pri bolnikih z okvaro delovanja jeter in priporočila za njegovo odmerjanje pri teh bolnikih še niso izdelana, zato ga je treba uporabljati previdno.

Uporaba pri Starejših

Pri starejših je treba povečevanje odmerka izvajati previdno (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri bolnikih z ledvično odpovedjo

Amlodipin lahko pri teh bolnikih uporabljate v običajnih odmerkih in spremembe njegove plazemske koncentracije niso povezane s stopnjo ledvične okvare. Amlodipin se ne odstranjuje iz telesa z dializo.

Povezana z bisoprololom:

Še posebej pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo zdravljenja z bisoprololom ne smete naglo prekiniti, razen če je to nujno potrebno, ker lahko nagla prekinitve vodi do začasnega poslabšanja srčne bolezni (glejte poglavje 4.2).

Bisoprolol je treba uporabljati še posebej previdno pri bolnikih s hipertenzijo ali angino pectoris, združeno s srčnim popuščanjem.

Bisoprolol je treba uporabljati previdno pri:

- Sladkorni boleznimi z velikimi nihanjem vrednosti glukoze v krvi, ker lahko to prikrije simptome hipoglikemije (npr. tahikardijo, palpitacije ali potenje).
- Strogem postu ali dieti.
- Sočasni desenzibilizacijski terapiji; kot drugi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko namreč tudi bisoprolol poveča občutljivost za alergene in jakost anafilaktične reakcije, pri čemer zdravljenje z adrenalinom morda ne bo vedno imelo pričakovanega terapevtskega učinka.
- AV bloku prve stopnje.
- Prinzmetalovi angini.
- Periferni okluzivni arterijski boleznimi (pride lahko do poslabšanja težav, še posebej na začetku zdravljenja).
- Bolnikom s psoriazo ali psoriazo v pretekli anamnezi lahko zaviralce adrenergičnih receptorjev beta (npr. bisoprolol) predpišete šele po skrbnem pretehtanju koristi in tveganj zdravljenja.
- Zdravljenje z bisoprololom lahko prikrije simptome hipertireoze.
- Pri bolnikih s feokromocitomom smete predpisati bisoprolol šele po prenehanju jemanja zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa.
- Pri bolnikih v splošni anesteziji z dajanjem zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta zmanjšamo incidenco aritmij in ishemije miokarda med uvajanjem anestezije in intubacijo ter tudi v pooperativnem obdobju, zato je trenutno priporočeno, da se z dajanjem vzdrževalnega odmerka zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta nadaljuje tudi v perioperativnem obdobju. Poleg tega mora biti anesteziist obveščen, da bolnik jemlje zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, ker obstaja možnost medsebojnih delovanj z drugimi zdravili, ki bi lahko vodila do pojavnosti bradiaritmij, oslabitve refleksne tahikardije in zmanjšanja refleksne sposobnosti telesa za kompenzacijo izgube krvi.

Če menite, da je potrebno bolniku pred kirurškim posegom ukiniti zdravljenje z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, mora biti njihova ukinitve postopna in zaključena približno 48 ur pred anestezijo.

- Pri bronhialni astmi ali drugih kroničnih obstruktivnih pljučnih boleznih, ki lahko povzročajo simptome, je treba bolniku sočasno predpisati zdravljenje z bronhodilatatorji. Občasno lahko pri bolnikih z astmo nastopi povečanje upora v dihalnih poteh, zato jim bo lahko treba povečati odmerek spodbujevalcev β_2 .

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, ki so povezane z amlodipinom:

- Amlodipin so varno uporabljali s tiazidnimi diuretiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, dolgodelujočimi nitrati, podjezičnimi pripravki gliceriltrinitrata, nesteroidnimi antirevmatiki, antibiotiki in peroralnimi hipoglikemiki.

Učinki drugih zdravil na amlodipin

- Zaviralci citokroma CYP3A4: Med sočasno uporabo z zaviralcem CYP3A4 eritromicinom pri mladih bolnikih in diltiazemom pri starejših bolnikih se je koncentracija amlodipina v plazmi povečala za 22 % oziroma za 50 %. Klinični pomen tega izsledka ni povsem pojasnjen. Ni mogoče izključiti, da bi lahko močni zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) močneje povečali koncentracijo amlodipina v plazmi kot diltiazem. Pri hkratni uporabi amlodipina z zaviralci CYP3A4 je potrebna previdnost, čeprav ni bilo nobenih poročil o neželenih dogodkih, ki bi jih lahko pripisali takšni interakciji
- Induktorji CYP3A4: O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicina, *Hypericum perforatum*) lahko zniža koncentracijo amlodipina v plazmi. Skupaj z induktorji CYP3A4 je torej treba amlodipin uporabljati previdno.

V študijah kliničnih interakcij zdravila grenivkin sok, cimetidin, aluminij z magnezijem (v antacidih) in sildenafil niso vplivali na farmakokinetiko amlodipina.

Učinki amlodipina na druga zdravila

Vpliv amlodipina na zniževanje krvnega tlaka prispeva k učinkom drugih antihipertenzivov na zniževanje krvnega tlaka.

V študijah kliničnih interakcij amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, etanola (alkohola), varfarina ali ciklosporina.

Amlodipin ne vpliva na laboratorijske parametre.

Interakcije, ki so povezane z bisoprololom:

Kombinacije, ki niso priporočljive:

- *Kalcijevi antagonisti verapamilskega tipa* in v manjši meri diltiazemskega tipa: Neugoden vpliv na kontraktilnost, atrioventrikularno prevajanje in krvni tlak. Intravenska uporaba verapamila pri bolnikih, ki se zdravijo za zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, lahko vodi do nastanka hude hipotenzije in atrioventrikularnega bloka.
- *Antihipertenzivi, ki delujejo na osrednje živčevje*, kot so klonidin, metildopa, moksonodin, rilmenidin: Sočasna uporaba antihipertenzivov, ki delujejo na osrednje živčevje, lahko vodi do zmanjšanja srčne frekvence in minutnega srčnega volumna ter vazodilatacije. Pri nagli ukinitvi zdravila se lahko poveča tveganje povratne hipertenzije.

Kombinacije, ki jih je treba uporabljati posebej previdno:

- *Kalcijevi antagonisti dihidropiridinskega tipa*, kot je nifedipin: Njihova sočasna uporaba lahko poveča tveganje hipotenzije in ni mogoče izključiti povečanega tveganja za nadaljnje poslabševanje črpalne funkcije prekatov pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

- *Antiarritmiki I. razreda* (npr. dizopiramid, kinidin, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): Okrepljena sta lahko vpliv na čas atrioventrikularnega prevajanja in negativni inotropni učinek.
- *Antiarritmiki III. razreda* (npr. amiodaron): Okrepljen je lahko vpliv na čas atrioventrikularnega prevajanja.
- *Parasimpatikomimetiki*: Sočasna uporaba lahko podaljša čas atrioventrikularnega prevajanja in s tem tudi tveganje za nastanek bradikardije.
- *Lokalna zdravila z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta* (npr. očne kapljice za zdravljenje glavkoma) lahko prispevajo k sistemskim učinkom bisoprolola.
- *Insulin in peroralni antidiabetiki*: Okrepitev učinka na zniževanje vrednosti sladkorja v krvi. Zaviranje adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrije simptome hipoglikemije.
- *Anestetiki*: Oslabitev refleksne tahikardije in povečano tveganje hipotenzije (za nadaljnje informacije o splošni anesteziji glejte poglavje 4.4).
- *Glikozidi digitalisa*: Zmanjšanje srčne frekvence, povečanje časa atrioventrikularnega prevajanja.
- *Nesteroidni antirevmatiki (NSAID)*: Nesteroidni antirevmatiki lahko zmanjšajo hipotenzivno delovanje bisoprolola.
- *Beta-simpatikomimetiki* (npr. izoprenalin, dobutamin): Sočasna uporaba z bisoprololom lahko zmanjša učinek obeh zdravil.
- *Simpatikomimetiki, ki aktivirajo tako beta kot alfa adrenergične receptorje* (npr. norepinefrin, epinefrin): Sočasna uporaba z bisoprololom lahko razkrije vazokonstriktorske učinke teh zdravil, posredovane z adrenergičnimi receptorji alfa, ki vodijo do povečanja krvnega tlaka. Menijo pa, da so tovrstne interakcije bolj verjetne pri uporabi neselektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.
- *Sočasna uporaba z antihipertenzivi, pa tudi z drugimi zdravili, ki lahko znižujejo krvni tlak* (npr. tricikličnimi antidepresivi, barbiturati, fenotiazini), lahko poveča tveganje hipotenzije.

Kombinacije, ki jih je treba upoštevati:

- *Meflokin*: povečano tveganje bradikardije.
- *Zaviralci monoamino oksidaze* (razen zaviralcev MAO-B): Okrepljen hipotenzivni učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, vendar tudi tveganje hipertenzivne krize.
- *Rifampicin*: Možno je rahlo zmanjšanje razpolovne dobe bisoprolola zaradi indukcije jetrnih encimov za presnovo zdravil. Prilagoditev odmerka običajno ni potrebna.
- *Derivati ergotamina*: Poslabšanje motenj prekrvavitve na perifernih delih telesa.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Bisoprolol ima farmakološke učinke, ki lahko povzročajo škodljivo delovanje na nosečnost in/ali na plod oziroma novorojenčka. Na splošno zaviralci adrenergičnih receptorjev beta zmanjšujejo prekrvavitev posteljice, kar je bilo združeno z zastojem rasti, intrauterino smrtjo ploda, spontanimi splavi in prezgodnjim porodom. Pri plodu oziroma novorojenčku se lahko pojavijo tudi neželeni učinki (npr. hipoglikemija in bradikardija). Če je potrebno zdravljenje z zaviralci

adrenergičnih receptorjev beta, so torej bolj primerni selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta β_1 .

Varnost amlodipina pri človeški nosečnosti ni bila ugotovljena. Študije razmnoževanja pri podganah niso pokazale nikakršnih toksičnih učinkov, razen poznejšega datuma kotitve in daljšega trajanja kotitve pri odmerkih, ki so bili 50-krat večji od največjega priporočenega odmerka za človeka.

Uporaba zdravila Concordina ni priporočljiva v času nosečnosti, če ni nujno potrebno. Če menite, da je zdravljenje z zdravilom Concordina potrebno, morate skrbno spremljati uteroplacentalni pretok krvi in rast ploda. V primeru škodljivih učinkov na nosečnost ali plod razmislite o uporabi drugega zdravila. Tudi novorojenčka je treba skrbno spremljati. Pojav simptomov hipoglikemije in bradikardije običajno pričakujemo v prvih 3 dneh.

Dojenje

Ni znano, ali se bisoprolol ali amlodipin izločata v materino mleko, zato uporaba zdravila Concordina ni priporočljiva v času dojenja.

Plodnost

Podatki iz študij na živalih niso pokazali nobenega vpliva bisoprololijevega fumarata ali amlodipina na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Amlodipin ima lahko majhen do zmeren vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Če se pri bolniku, ki jemlje amlodipin, pojavijo omotica, glavobol, utrujenost ali slabost, je lahko njegova sposobnost odzivanja zmanjšana. V študiji pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo bisoprolol ni poslabšal njihove sposobnosti vožnje, vendar odvisno od odziva posameznega bolnika na zdravljenje ni mogoče izključiti vpliva na sposobnost vožnje vozil ali upravljanje s stroji.

To se lahko zgodi predvsem na začetku zdravljenja, med spreminjanjem zdravljenja ali med sočasnim uživanjem alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so jih opazili v teku ločene uporabe zdravilnih učinkovin, so podani v skladu z naslednjo opredelitvijo pogostnosti:

zelo pogosti $\geq 1/10$
pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$
občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
zelo redki $< 1/10.000$
neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Povezani z amlodipinom

V s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih, ki so imeli hipertenzijo in angino pectoris, so bili najpogosteje prijavljeni neželeni učinki naslednji: glavobol, edemi (še posebej okoli gležnjev), povečana utrujenost, somnolenca, slabost, trebušne bolečine, pordelost, palpitanje in omotica.

V teh kliničnih preskušanjih niso opazili klinično pomembnih nenormalnih laboratorijskih izvidov v povezavi z jemanjem amlodipina.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: levkopenija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: alergijske reakcije

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redki: hiperglikemija

Psihiatrične motnje

Občasni: nespečnost, spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo), depresija

Redki: zmedenost

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotica, somnolenca (še posebej na začetku zdravljenja)

Občasni: sinkopa, hipestezija, parestezije, disgevizija, tremor

Zelo redki: hipertonijska, periferna nevropatija

Očesne bolezni

Občasni: motnje vida (vključno z dvojnimi vidmi)

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: tinitus

Srčne bolezni

Pogosti: palpitacije

Zelo redki: miokardni infarkt, aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)

Žilne bolezni:

Pogosti: pordelost

Občasni: hipotenzija

Zelo redki: vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja, rinitis

Zelo redki: kašelj

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost, trebušne bolečine

Občasni: bruhanje, dispepsija, spremenjeno odvajanje blata (vključno z drisko in zaprtjem), suha usta

Zelo redki: gastritis, hiperplazija dlesni, pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: hepatitis*, zlatenica*

Bolezni kože in podkožja

Občasni: alopecija, purpura, obarvanje kože, hiperhidroza, pruritus, izpuščaji, eksantem

Zelo redki: angioedem, multiformni eritem, urtikarija, ekfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, preobčutljivost za svetlobo

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: otekanje gležnjev

Občasni: artralgijska, mialgijska, mišični krči, bolečine v hrbtu

Bolezni sečil

Občasni: polakisurija, motnje uriniranja, nokturija

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: impotenca, ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: edem, utrujenost

Občasni: bolečine v prsih, astenija, bolečine, slabo počutje

Preiskave

Občasni: povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase

Zelo redki: zvišane vrednosti jetrnih encimov*

*v večini primerov s holestazo

Povezani z bisoprololom

Presnovne in prehranske motnje

Redki: zvišane vrednosti trigliceridov

Psihiatrične motnje

Občasni: depresija

Redki: nočne more, halucinacije

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica**, glavobol**

Občasni: motnje spanja

Redki: sinkopa

Očesne bolezni

Redki: zmanjšano izločanje solz (to je treba upoštevati, če bolnik nosi kontaktne leče)

Zelo redki: konjunktivitis

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Redki: motnje sluha

Srčne bolezni

Občasni: motnje AV prevajanja, poslabšanje obstoječega srčnega popuščanja, bradikardija

Žilne bolezni

Pogosti: občutek hlada in odrevenelosti v udih

Občasni: hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: bronhospazem pri bolnikih z bronhialno astmo ali obstruktivno pljučno boleznijo v pretekli anamnezi

Redki: alergijski rinitis

Bolezni prebavil

Pogosti: prebavne težave, kot so slabost, bruhanje, driska, zaprtje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Redki: preobčutljivostne reakcije, kot so pruritus, pordelost in izpuščaji

Zelo redki: alopecija; zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko sprožijo pojav psoriaze ali jo poslabšajo oziroma lahko povzročijo psoriazi podobno kožno motnjo

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: mišična oslabeledost in krči

Motnje reprodukcije in dojk

Redki: impotenca

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost**

Občasni: izčrpanost**

Preiskave

Redki: zvišane vrednosti jetrnih encimov (ALAT, ASAT)

**Ti simptomi se pojavljajo še posebej na začetku zdravljenja. Običajno so blagi in pogosto izginejo v 1-2 tednih.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje amlodipina:

Pri človeku so izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem omejene.

Simptomi

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da lahko izrazito preveliko odmerjanje vodi do čezmerne periferne vazodilatacije in morda tudi do refleksne tahikardije. Poročali o so izraziti in verjetno daljši sistemski hipotenziji vse do šoka, s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Pri klinično pomembni hipotenziji zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina je potrebna aktivna podpora srčnožilnemu sistemu, vključno s pogostim nadziranjem delovanja srca in dihal, dvigom udov ter spremljanjem volumna krvi v obtoku in odvajanja seča.

Za ponovno vzpostavitev žilnega tonusa in normalnega krvnega tlaka bo lahko potrebna uporaba vazokonstriktorja, če ni nobenih kontraindikacij za njegovo uporabo. Intravensko dajanje kalcijevega glukonata lahko pomaga izničiti učinke blokade kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih je lahko koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih so pokazali, da uživanje aktivnega oglja do 2 uri po jemanju 10 mg amlodipina zmanjša absorpcijo amlodipina.

Ker je amlodipin v velikem odstotku vezan na beljakovine, dializa verjetno ne bo koristna.

Preveliko odmerjanje bisoprolola

Simptomi

Najpogostejši znaki, ki jih lahko pričakujemo pri prevelikem odmerjanju zaviralca adrenergičnih receptorjev beta, so bradikardija, hipotenzija, bronhospazem, akutna srčna insuficienca in hipoglikemija. Doslej so poročali o nekaj primerih prevelikega odmerjanja bisoprolola pri bolnikih s hipertenzijo in/ali ishemično srčno boleznijo, pri katerih so opazili bradikardijo in/ali hipotenzijo. Vsi ti bolniki so okrevali. Opazne so velike razlike med posamezniki glede občutljivosti in odzivanja na enkratni velik odmerek bisoprolola in bolniki s srčnimi boleznimi so opazno bolj občutljivi na učinke bisoprolola.

Zdravljenje

Na splošno velja, da če pride do prevelikega odmerjanja, je treba zdravljenje z bisoprololom ustaviti in bolniku uvesti podporno in simptomatsko terapijo. Omejeni podatki, ki so na voljo, kažejo, da se bisoprolol zelo malo odstranjuje z dializo.

Na podlagi pričakovanega farmakološkega delovanja in priporočil za uporabo drugih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta je treba glede na klinično stanje bolnika upoštevati naslednje splošne ukrepe.

Bradikardija: Bolniku dajte intravenski atropin. Če je odziv nanj nezadosten, lahko previdno dodate še izoprenalin ali kakšno drugo zdravilo s pozitivnim kronotropnim delovanjem. V nekaterih primerih bo lahko potrebna vgraditev transvenskega srčnega spodbujevalnika.

Hipotenzija: Bolniku dajte intravensko infuzijo tekočin in vazopresorjev. Koristen je lahko tudi intravensko dan glukagon.

AV blok (druge ali tretje stopnje): Bolnika skrbno spremljajte in ga zdravite z infuzijo izoprenalina ali vgraditvjo srčnega spodbujevalnika.

Akutno poslabšanje srčnega popuščanja: Bolniku dajte intravenske diuretike, zdravila s pozitivnim inotropnim delovanjem in vazodilatatorje.

Bronhospazem: Bolnika zdravite z bronhodilatatorji, kot so izoprenalin, β_2 -simpatikomimetiki in/ali aminofilin.

Hipoglikemija: Bolniku dajte intravensko glukozo.

Omejeni podatki, ki so na voljo, kažejo, da se bisoprolol zelo malo odstranjuje z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, Selektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in drugi antihipertenzivi.

Oznaka ATC: C07FB07

Mehanizem delovanja amlodipina:

Amlodipin zavira transmembranski vtok kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišične celice (je blokator počasnih kalcijevih kanalčkov ali antagonist kalcijevih ionov).

Mehanizem njegovega antihipertenzivnega delovanja je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na gladke mišice v ožilju, ki povzroča zmanjšanje periferne upornosti ožilja.

Natančen mehanizem, kako amlodipin lajša angino pektoris, še ni v celoti ugotovljen in ima lahko naslednja dva načina delovanja:

1) Deluje prek dilatacije perifernih arteriol in tako zmanjšuje skupno periferno upornost in poobremenitev (»afterload«).

Ker ne povzroča refleksne tahikardije, se zmanjša poraba energije v miokardu in njegova potreba po kisiku.

2) Izboljšuje oskrbo s kisikom prek dilatacije glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih predelih. Na podlagi takšnega mehanizma delovanja povečuje dovajanje kisika v miokard tudi v primeru spazma koronarnih arterij (Prinzmetalova ali variantna oblika angine pektoris).

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s hipertenzijo lahko z odmerjanjem zdravila enkrat na dan dosežemo klinično pomembno zmanjšanje krvnega tlaka tako v ležečem kot v stoječem položaju skozi celotno 24-urno obdobje. Zaradi počasnega nastopa delovanja pri njegovi uporabi ne pride do akutne hipotenzije.

Pri bolnikih z angino pektoris lahko z odmerjanjem zdravila enkrat na dan dosežemo podaljšanje celotnega časa telesne vadbe, časa do nastopa angine pektoris in časa do pomembnega znižanja ST veznice, s čimer zmanjšamo tako pogostnost napadov angine pektoris kot število zaužitih tablet gliceriltrinitrata.

Amlodipin ni bil povezan z nikakršnimi presnovnimi neželenimi učinki, ker ni vplival na koncentracijo lipidov v plazmi, vrednost sladkorja v krvi in vrednost sečne kisline v serumu, poleg tega pa je bil primeren tudi za uporabo pri bolnikih z astmo.

Mehanizem delovanja bisoprolola:

Bisoprolol je močan in za adrenergične receptorje β_1 izrazito selektiven zaviralec adrenergičnih receptorjev beta, ki nima nobenega intrinzičnega simpatikomimetičnega delovanja (ISA) ali pomembnejših učinkov na stabilizacijo membran.

Ima le majhno afiniteto za receptorje β_2 na gladkih mišičnih celicah bronhijev in ožilja, pa tudi za receptorje β_2 , ki so udeleženi pri uravnavanju presnove, zato pri bisoprololu običajno ne pričakujemo vpliva na upornost dihalnih poti in presnovne učinke, posredovane z receptorji β_2 , selektivnost za receptorje β_1 pa je pokazal tudi zunaj razpona terapevtskih odmerkov. Bisoprolol nima očitnega negativnega inotropnega delovanja.

Bisoprolol doseže največji učinek 3-4 ure po peroralni uporabi.

Njegova razpolovna doba izločanja iz plazme (10-12 ur) omogoča 24-urno učinkovitost tudi pri odmerjanju zdravila enkrat na dan.

Največji antihipertenzivni učinek doseže zdravilo običajno po 2 tednih. Pri njegovi akutni uporabi pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo brez kroničnega srčnega popuščanja bisoprolol zmanjšuje srčno frekvenco in udarni volumen ter s tem tudi minutni srčni volumen in porabo kisika. Pri kronični uporabi se zmanjša prvotno povečana periferna upornost. Antihipertenzivni učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta je med drugim posledica zmanjšane aktivnosti renina.

Farmakodinamični učinki kombiniranega zdravila

S to kombinacijo dosežemo povečanje antihipertenzivnega delovanja in preprečevanja napadov angine pectoris na podlagi komplementarnih mehanizmov delovanja obeh zdravilnih učinkovin: vazoselektivnega delovanja zaviralca kalcijevih kanalčkov amlodipina (zmanjšanje periferne upornosti) in kardioselektivnega zaviralca adrenergičnih receptorjev beta bisoprolola (zmanjšanje minutnega srčnega volumna).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Amlodipin:

Absorpcija:

Po peroralni uporabi se amlodipin dobro absorbira in doseže največje koncentracije v krvi 6-12 ur po zaužitju odmerka. Uživanje hrane ne vpliva na njegovo biološko uporabnost. Absolutna biološka uporabnost je ocenjena na 64 do 80 %.

Porazdelitev:

Porazdelitveni volumen amlodipina je 21 L/kg. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnotežja (5-15 ng/mL) je dosežena po 7-8 dneh zaporednega vsakodnevnega jemanja odmerkov. Študije *in vitro* so pokazale, da je 93-98 % amlodipina v krvi vezanega na plazemske beljakovine.

Presnova in izločanje:

Amlodipin se obsežno presnavlja (približno 90 %) v jetrih do neaktivnih piridinskih derivatov. 10 % matične spojine in 60 % neaktivnih presnovkov se izloči s sečem ter 20-25 % z blatom. Upadanje njegove plazemske koncentracije kaže dvofazno krivuljo. Končna razpolovna doba izločanja amlodipina iz plazme je približno 35-50 ur in je v skladu z odmerjanjem enkrat na dan. Skupni očistek zdravila je 7 mL/min/kg (pri 60-kg bolniku: 25 litrov/uro). Pri starejših je ta vrednost 19 litrov/uro.

Uporaba pri starejših

Čas do doseganja največjih plazemskih koncentracij amlodipina pri starejših je podoben kot pri mlajših bolnikih. Očistek amlodipina je pri starejših običajno zmanjšan, kar povzroči povečanje vrednosti AUC in razpolovne dobe izločanja iz telesa. V opravljeni študiji je bilo povečanje vrednosti AUC in razpolovne dobe izločanja iz telesa pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem v skladu s pričakovanji glede na starost bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z ledvično okvaro

Amlodipin se obsežno presnovi do neaktivnih presnovkov, 10 % matične spojine pa se izloči v nespremenjeni obliki s sečem. Spremembe plazemske koncentracije amlodipina niso povezane s stopnjo ledvične okvare, zato lahko takšne bolnike zdravite z normalnimi odmerki amlodipina. Amlodipin se ne odstranjuje iz telesa z dializo.

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z jetrno okvaro je razpolovna doba amlodipina podaljšana.

Bisoprolol:

Absorpcija:

Bisoprolol se iz prebavil absorbira skoraj popolnoma (> 90 %). Zaradi zelo majhnega učinka prvega prehoda skozi jetra (približno 10 %) znaša njegova absolutna biološka uporabnost po peroralni uporabi približno 90 %.

Porazdelitev:

Porazdelitveni volumen bisoprolola je 3,5 L/kg. Vezava bisoprolola na plazemske beljakovine je približno 30 %.

Presnova in izločanje:

Bisoprolol se izloča iz telesa po dveh poteh: 50 % se ga presnovi v jetrih do neaktivnih presnovkov, ki se potem izločajo preko ledvic, preostalih 50 % pa se izloča preko ledvic v nepresnovljeni obliki. Ker se bisoprolol izloča preko ledvic in jeter v enaki meri, ni potrebna prilagoditev njegovega odmerka pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja jeter ali ledvično insuficienco. Njegov skupni očistek je približno 15 L/h.

Razpolovna doba izločanja bisoprolola iz plazme je 10-12 ur.

Kinetika bisoprolola je linearna in ni odvisna od starosti.

Kombinirano zdravilo

Niso bile opravljene nikakršne farmakokinetične študije medsebojnih delovanj obeh učinkovin. Tudi če takšna medsebojna delovanja obstajajo, pa bi moral biti (sodeč po izsledkih študije bioekvivalentnosti) obseg teh hipotetičnih interakcij v primeru jemanja zdravila Concordina enak kot pri ločenem jemanju obeh učinkovin v istih velikostih odmerkov, kot so navzoče v kombiniranem zdravilu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Povezani z amlodipinom:

Kancerogeneza:

Pri podganah in miših, ki so jim do dve leti dajali amlodipinijev maleat v hrani v koncentracijah, izračunanih za dajanje dnevnih odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg amlodipina/kg/dan, niso opazili nobenih znakov kancerogenega delovanja zdravila. Za miši je bil največji odmerek v mg/m² podoben največjemu priporočenemu odmerku za ljudi (10 mg amlodipina/dan), za podgane pa je največji odmerek v mg/m² ustrezal približno dvakratniku največjega priporočenega odmerka za ljudi.

Mutagenesa:

Študije mutagenosti, opravljene z amlodipinijevim maleatom, niso pokazale nikakršnih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na kromosomski ravni.

Plodnost:

Pri podganah, ki so jim peroralno dajali amlodipinijev maleat (samcem 64 dni in samicam 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg amlodipina/kg/dan (8-kratnik največjega priporočenega odmerka za ljudi, t.j. 10 mg/dan v mg/m²), niso opazili nobenih učinkov na plodnost.

Povezani z bisoprololom:

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri testiranju toksičnih učinkov na razmnoževanje bisoprolol ni vplival na plodnost ali na splošno sposobnost razmnoževanja.

Kakor drugi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta je tudi bisoprolol povzročil toksične učinke pri materi (zmanjšan vnos hrane in upočasnjeno pridobivanje telesne mase) in zarodku oziroma plodu (povečana incidenca resorpcij, zmanjšana porodna telesna masa mladičev, upočasnen telesni razvoj), ni pa bil teratogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koloidni, brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat
natrijev karboksimetilškrob (tip A)
mikrokristalna celuloza

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

28, 30, 56 ali 90 tablet v pretisnih omotih OPA/Al/PVC//Al in kartonski škatli.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck d.o.o., Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

5363-I-1860/13 (5 mg/5 mg)
5363-I-1861/13 (5 mg/10 mg)
5363-I-1862/13 (10 mg/5 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30.12.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.11.2013

