

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sobycor Combi 5 mg/10 mg tablety
Sobycor Combi 10 mg/5 mg tablety
Sobycor Combi 10 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sobycor Combi 5 mg/10 mg

Jedna tableta obsahuje bisoprololi fumaras 5 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas).

Sobycor Combi 10 mg/5 mg

Jedna tableta obsahuje bisoprololi fumaras 10 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas).

Sobycor Combi 10 mg/10 mg

Jedna tableta obsahuje bisoprololi fumaras 10 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Tablety 5 mg/10 mg: Bílé, kulaté, mírně bikonvexní tablety se zkosenými hranami a s vyrytým „CS“ na jedné straně (průměr: 10,0–10,2 mm, tloušťka: 3,4–5,0 mm).

Tablety 10 mg/5 mg: Bílé, oválné, bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně (délka: 13,0–13,3 mm, šířka: 8 mm, tloušťka: 3,4–5,0 mm). Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

Tablety 10 mg/10 mg: Bílé, kulaté, mírně bikonvexní tablety se zkosenými hranami a s půlicí rýhou na jedné straně (průměr: 10,0–10,2 mm, tloušťka: 3,4–5,0 mm). Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sobycor Combi je indikován k léčbě esenciální hypertenze jako substituční terapie u dospělých pacientů již kontrolovaných souběžným podáváním bisoprololu a amlodipinu ve stejné dávce, jaká je obsažena v kombinaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Sobycor Combi je jedna tableta denně.

Fixní kombinace dávek není vhodná pro počáteční léčbu.

Před přechodem na přípravek Sobycor Combi mají být pacienti kontrolováni na stabilních dávkách jednotlivých složek užívaných ve stejnou dobu. Dávka přípravku Sobycor Combi má být stanovena na

základě dávek jednotlivých složek obsažených v kombinaci v době změny přípravku.

V případě potřeby úpravy dávky léčivých látek obsažených v kombinovaném přípravku z jakékoli příčiny (např. nově diagnostikovaná komorbidita, změna stavu pacienta nebo z důvodu lékové interakce) je třeba pacienty pro novou titraci dávek převést na monokomponentní přípravky.

Náhlé vysazení léčby se nedoporučuje a může vést k akutnímu zhoršení stavu pacienta.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování, ale při zvyšování dávky je zapotřebí opatrnosti (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Amlodipin není dialyzovatelný. Amlodipin má být podáván se zvláštní opatrností pacientům podstupujícím dialýzu (viz bod 4.4).

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

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma, proto se má dávka vybírat s opatrností, a má se začít na dolním konci rozsahu dávkování (viz body 4.4 a 5.2). Farmakokinetika amlodipinu nebyla studována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. V případě těžké poruchy funkce jater nesmí denní dávka bisoprololu překročit 10 mg.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Sobycor Combi u dětí do 18 let nebyla stanovena. Přípravek Sobycor Combi se nedoporučuje používat u pacientů ve věku do 18 let.

Způsob podání

Tablety přípravku Sobycor Combi se užívají ráno a mohou se užívat s jídlem nebo bez něj. Polykají se s dostatečným množstvím tekutiny a nemají se žvýkat.

4.3 Kontraindikace

V souvislosti s bisoprololem:

- Akutní srdeční selhání nebo během epizod dekompenzace srdečního selhání vyžadující intravenózní inotropní terapii
- Kardiogenní šok
- Atrioventrikulární blokáda druhého nebo třetího stupně (bez kardiostimulátoru)
- Sick sinus syndrom
- Sinoatriální blokáda
- Symptomatická bradykardie
- Symptomatická hypotenze
- Těžké bronchiální astma
- Těžké formy periferní okluzivní nemoci tepen nebo Raynaudova syndromu
- Neléčený feochromocytom (viz bod 4.4)
- Metabolická acidóza

V souvislosti s amlodipinem:

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

V souvislosti s přípravkem Sobycor Combi:

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zejména v případě pacientů trpících ischemickou chorobou srdeční nesmí být ukončení léčby přípravkem Sobycor Combi vzhledem k bisoprololové složce provedeno náhle, pokud to není jasně indikováno, protože může dojít k dočasnému zhoršení srdeční choroby.

Zahájení a ukončení léčby přípravkem Sobycor Combi vyžaduje kvůli bisoprololové složce pravidelnou kontrolu.

Přípravek Sobycor Combi se musí vzhledem k bisoprololové složce používat s opatrností v těchto případech:

- diabetes mellitus s velkým kolísáním hladiny cukru v krvi; příznaky hypoglykemie mohou být maskovány;
- přísná dieta;
- souběžná desenzibilizační terapie. Podobně jako jiné beta-blokátory může i bisoprolol zvýšit jak citlivost vůči alergenům, tak závažnost anafylaktických reakcí. Léčba epinefrinem nemusí vždy poskytnout očekávaný léčebný účinek;
- AV blokáda prvního stupně;
- Prinzmetalova angina pectoris: Byly pozorovány případy koronárního vazospasmu. Navzdory vysoké beta₁ selektivitě, není možné úplně vyloučit záchvaty anginy, pokud se bisoprolol podává pacientům s Prinzmetalovou anginou;
- periferní okluzivní nemoc tepen. K zesílení potíží může dojít zejména při zahájení léčby.

Kombinace bisoprololu s antagonisty kalcia typu verapamilu nebo diltiazemu, s antiarytmiky třídy I a s centrálně působícími antihypertenzivy se obecně nedoporučuje, více informací naleznete v bodě 4.5.

Pacienti podstupující celkovou anestezii

U pacientů podstupujících celkovou anestezii snižují beta-blokátory výskyt arytmií a ischemie myokardu při indukci anestezie a intubaci a v pooperačním období. V současné době se doporučuje perioperační podávání udržovací dávky beta-blokátoru. Anesteziolog musí být informován o užívání beta-blokátoru kvůli potenciálním interakcím s jinými léky, které mohou vést k bradyarytmiím, oslabení reflexní tachykardie a snížení reflexní schopnosti kompenzovat ztrátu krve. Pokud je považováno za nutné ukončit před operací léčbu beta-blokátorem, vysazení léku musí být postupné a musí být dokončeno přibližně 48 hodin před anestezii.

Pacienti s bronchiálním astmatem nebo jinými chronickými obstrukčními plicními onemocněními

Ačkoli kardioselektivní (beta₁) beta-blokátory mohou mít menší vliv na plicní funkce než neselektivní betablokátory (stejně jako všechny ostatní beta-blokátory), měli bychom se vyhnout jejich používání u pacientů s obstrukční plicní nemocí, pokud k jejich použití není závažný klinický důvod. Pokud takový důvod existuje, je možné přípravek Sobycor Combi s opatrností podat. U pacientů s obstrukčním onemocněním dýchacích cest má být léčba bisoprololem zahájena nejnižší možnou dávkou a pacienti mají být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví nové příznaky (např. dyspnoe, netolerance zátěže, kašel). V případě bronchiálního astmatu nebo jiného chronického obstrukčního plicního onemocnění, které může vyvolat příznaky, má být souběžně aplikována bronchodilatační terapie. U pacientů s astmatem může občas dojít ke zvýšení rezistence dýchacích cest, takže může být

nutné zvýšit dávku β 2-stimulancií.

Pacienti s psoriázou

Pacientům s psoriázou nebo s anamnézou psoriázy mají být beta-blokátory (např. bisoprolol) podávány pouze po pečlivém zvážení poměru prospěšnosti k riziku léčby.

Pacienti s feochromocytomem

U pacientů s feochromocytomem nesmí být bisoprolol podáván dříve než po blokadě alfa-adrenergických receptorů.

Thyreotoxikóza

Příznaky thyreotoxikózy mohou být při léčbě bisoprololem maskovány.

Hypertenzní krize

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

Pacienti se srdečním selháním

Pacienty se srdečním selháním je třeba vzhledem k amlodipinové složce léčit s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů s těžkým srdečním selháním (NYHA třída III a IV) byl hlášen vyšší výskyt plicního edému ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené placebem. Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány s opatrností pacientům s městnavým srdečním selháním z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater

Poločas amlodipinu a hodnoty AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší; dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno. V těchto případech je proto třeba začít léčbu amlodipinem nejnižší doporučenou dávkou, a je třeba opatrnosti při zahájení léčby i v případě zvyšování dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné dávku titrovat pomalu a pacienty pečlivě sledovat.

Použití při selhání ledvin

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

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V souvislosti s bisoprololem

Nedoporučené kombinace

Antagonisté kalcia typu verapamilu a v menší míře typu diltiazemu: Negativní vliv na kontraktilitu a atrioventrikulární vedení. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených beta-blokátory může vést k hluboké hypotenzi a atrioventrikulární blokadě.

Centrálně působící antihypertenziva jako klonidin a jiné (např. methyldopa, moxonidin, rilmenidin): Souběžné podávání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční selhání snížením centrálního sympatického tonu (snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje, vasodilatace). Náhlé vysazení léku, zejména před vysazením beta-blokátorů, může zvýšit riziko „rebound hypertenze“.

Kombinace, které je třeba použít se zvláštní opatrností

Antagonisté kalcia dihydropyridinového typu jako je felodipin a nifedipin: Souběžné podávání může zvýšit riziko hypotenze a u pacientů se srdečním selháním nelze vyloučit zvýšení rizika dalšího zhoršení funkce komory jako pumpy.

Antiarytmika třídy I (např. chinidin, disopyramid; lidokain, fenytoin; flekainid, propafenon): Účinek na dobu atrioventrikulárního vedení a negativní inotropní účinek může být zesílen.

Antiarytmika třídy III (např. amiodaron): Účinek na dobu atrioventrikulárního vedení může být zesílen.

Topické beta-blokátory (např. oční kapky k léčbě glaukomu) mohou zvýšit systémové účinky bisoprololu.

Parasympatomimetika: Souběžné podávání může zvýšit dobu atrioventrikulárního vedení a riziko bradykardie.

Inzulín a perorální antidiabetika: Zesílení účinku na snížení hladiny cukru v krvi. Blokáda beta-adrenergických receptorů může maskovat příznaky hypoglykemie.

Anestetika: Oslabení reflexní tachykardie a zvýšení rizika hypotenze (další informace o celkové anestezii viz také bod 4.4).

Digitalisové glykosidy: Snížení srdeční frekvence, prodloužení doby atrioventrikulárního vedení.

Nesteroidní antiflogistika (NSAID): NSAID mohou snížit hypotenzní účinek bisoprololu.

Beta-sympatomimetika (např. isoprenalin, dobutamin): Kombinace s bisoprololem může snížit účinek obou látek.

Sympatomimetika aktivující beta i alfa-adrenergní receptory (např. norepinefrin, epinefrin): Kombinace s bisoprololem může demaskovat vazokonstrikční účinky těchto látek, zprostředkované alfa-adrenergními receptory, a vyvolat zvýšení krevního tlaku. Předpokládá se, že tyto interakce jsou pravděpodobnější při použití neselektivních beta-blokátorů.

Souběžné podávání s antihypertenzivy a s jinými léčivými přípravky, které mohou snížit krevní tlak (např. tricyklická antidepresiva, barbituráty, fenothiaziny), může zvýšit riziko hypotenze.

Kombinace, které je třeba zvážit

Meflochin: zvýšené riziko bradykardie.

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

V souvislosti s amlodipinem

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

Inhibitory CYP3A4: Souběžné podávání amlodipinu spolu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako je erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může vést k významnému zvýšení expozice amlodipinu, což vede ke zvýšenému riziku hypotenze. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

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

Souběžné podávání amlodipinu s grapefruitem či grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože u některých pacientů může vést k vyšší biologické dostupnosti amlodipinu působící větší pokles krevního tlaku.

Dantrolen (infuze): U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie doporučuje vyvarovat se souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

Klarithromycin: Klarithromycin je inhibitor CYP3A4. U pacientů užívajících klarithromycin současně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Pokud je amlodipin podáván současně s klarithromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.

Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky

Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku je větší při podání jiných léčivých přípravků s antihypertenzním účinkem.

Takrolimus: Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

Simvastatin: Souběžné podávání vícenásobných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu v porovnání se samotným simvastatinem. U pacientů užívajících amlodipin má být dávka simvastatinu omezena na 20 mg denně.

Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin): Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

Cyklosporin: Nebyly provedeny žádné studie interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiných skupin pacientů vyjma pacientů po renální transplantaci, u nichž byla pozorována variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0–40 %). Je třeba zvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu ani warfarinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Sobycor Combi se nemá používat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné, pokud existuje bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě nevede k většímu riziku pro matku a plod.

Bisoprolol má farmakologické účinky, které mohou škodlivě ovlivnit těhotenství a/nebo plod/novorozence. Všeobecně blokátory beta-adrenergických receptorů snižují perfúzi placenty, což bylo spojováno s retardací růstu, intrauterinním úmrtím, potratem a předčasným porodem. Nežádoucí

účinky (např. hypoglykemie a bradykardie) se mohou objevit u plodu i u novorozence. Je-li nutná léčba blokátory beta-adrenergických receptorů, je vhodné dát přednost selektivním blokátorům beta₁-adrenergických receptorů.

Bisoprolol se nemá podávat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Je-li léčba bisoprololem považována za nutnou, je třeba monitorovat uteroplacentární krevní průtok a fetální růst. V případě škodlivých účinků na těhotenství nebo plod je třeba zvážit alternativní léčbu. Novorozenec musí být pečlivě sledován. Příznaky hypoglykemie a bradykardie lze obvykle očekávat v průběhu prvních 3 dnů.

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena. Ve studiích na zvířatech byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Kojení

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Podávání přípravku Sobycor Combi se během kojení nedoporučuje.

Fertilita

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii na potkanech byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Sobycor Combi má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Ve studii s pacienty s ischemickou chorobou srdeční neovlivnil bisoprolol schopnost řídit motorové vozidlo. Avšak z důvodu individuálních rozdílů v reakcích na lék, může být schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje porušena. To se má vzít v úvahu zvláště na začátku léčby, při změně léku jakož i při souběžném požití alkoholu.

Amlodipin má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů užívajících amlodipin trpících závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nauzeou může být schopnost reagovat snížena. Je nutná opatrnost, zvláště na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Bisoprolol	Amlodipin
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukocytopenie, trombocytopenie	–	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce	–	Velmi vzácné

Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykemie	–	Velmi vzácné
Psychiatrické poruchy	Poruchy spánku (nespavost), deprese	Méně časté	Méně časté
	Noční můry, halucinace	Vzácné	–
	Změny nálady (včetně úzkosti)	–	Méně časté
	Zmatenost		Vzácné
Poruchy nervového systému	Závrat', bolesti hlavy	Časté	Časté
	Synkopa	Vzácné	Méně časté
	Somnolence	–	Časté
	Třes, dysgeuzie, hypoestezie, parestezie	–	Méně časté
	Hypertonie, periferní neuropatie	–	Velmi vzácné
	Extrapyramidová porucha	–	Není známo
Poruchy oka	Snížená tvorba slz (má být zváženo, pokud pacient používá kontaktní čočky)	Vzácné	–
	Konjunktivitida	Velmi vzácné	–
	Porucha zraku (včetně diplopie)	–	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Poruchy sluchu	Vzácné	–
	Tinitus	–	Méně časté
Srdeční poruchy	Bradykardie	Méně časté	–
	Zhoršení srdečního selhání	Méně časté	–
	Poruchy atrioventrikulárního vedení	Méně časté	–
	Palpitace	–	Časté
	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)	–	Méně časté
	Infarkt myokardu		Velmi vzácné
Cévní poruchy	Pocit chladu nebo necitlivosti v končetinách	Časté	–
	Zrudnutí	–	Časté
	Hypotenze	Méně časté	Méně časté
	Vaskulitida	–	Velmi vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchospasmus u pacientů s bronchiálním astmatem nebo anamnézou obstrukčního onemocnění dýchacích cest	Méně časté	–
	Alergická rýma	Vzácné	–
	Dyspnoe	–	Časté
	Kašel, rinitida	–	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, změna způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy)	Časté	Časté
	Bolest břicha, dyspepsie	–	Časté
	Zvracení	Časté	Méně časté
	Sucho v ústech	–	Méně časté
	Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní	–	Velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida	Vzácné	Velmi vzácné
	Žloutenka, zvýšení hladin jaterních enzymů (nejčastěji odpovídající cholestáze)	–	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Reakce přecitlivělosti (pruritus, zrudnutí, exantém)	Vzácné	–
	Alopecie (beta-blokátory mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky lupénky nebo indukovat vznik psoriáze podobné vyrážky)	Velmi vzácné	Méně časté

	Purpura, kožní diskolorace, hyperhidróza, pruritus, exantém, kopřivka	–	Méně časté
	Angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita	–	Velmi vzácné
	Vyrážka	Vzácné	Méně časté
	Toxická epidermální nekrolýza	–	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalová slabost	Méně časté	–
	Otok kotníků	–	Časté
	Artralgie, myalgie, bolest zad	–	Méně časté
	Svalové křeče	Méně časté	Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha močení, nokturie, zvýšená četnost močení	–	Méně časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektivní dysfunkce	Vzácné	Méně časté
	Gynekomastie	–	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Méně časté	Časté
	Únava	Časté	Časté
	Edém	–	Velmi časté
	Bolest na hrudi, bolest, malátnost	–	Méně časté
Vyšetření	Zvýšené hladiny triacylglycerolů, zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT, AST)	Vzácné	–
	Zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost	–	Méně časté

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejčastějšími známkami, které lze očekávat po předávkování beta-blokátory, jsou bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, akutní srdeční nedostatečnost a hypoglykemie. Dosud bylo hlášeno jen málo případů předávkování (maximum: 2000 mg) bisoprololem u pacientů trpících hypertenzí a/nebo ischemickou chorobou srdeční s projevy bradykardie a/nebo hypotenze. Všichni pacienti se zotavili. Existuje široká interindividuální variabilita citlivosti na jednorázově podanou vysokou dávku bisoprololu a pacienti se srdečním selháním jsou na účinky bisoprololu pravděpodobně velmi citliví.

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

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

Léčba

Pokud dojde k předávkování, je třeba ukončit léčbu přípravkem Sobycor Combi a zavést podpůrnou a symptomatickou léčbu. Na základě očekávaných farmakologických účinků a doporučení pro jiné beta-blokátory je třeba zvážit následující všeobecná opatření, pokud jsou klinicky oprávněná.

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

Hypotenze: Je třeba podat intravenózně tekutiny a vasopresory. Užitečný může být intravenózně podaný glukagon. Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí, včetně častého monitorování srdeční a respirační funkce, elevace končetin a zvýšenou pozornost cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči. Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vasokonstrikční látky, pokud ovšem jejich aplikace není kontraindikována. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů může být užitečné podat intravenózně kalcium-glukonát.

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

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

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

Hypoglykemie: Podat i.v. glukosu.

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

Omezené údaje naznačují, že bisoprolol je obtížně dialyzovatelný. Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny krevní plazmy, dialýza nemá při předávkování větší význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Beta-blokátory, beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů, ATC kód: C07FB07.

Bisoprolol

Bisoprolol je vysoce účinný selektivní blokátor beta₁-adrenoreceptorů bez vnitřní sympatomimetické a relevantní membrány stabilizující aktivity. Vykazuje pouze malou afinitu k beta₂-receptoru hladkého svalstva průdušek a cév a rovněž k beta₂-receptorům účastnících se metabolické regulace. U bisoprololu se tudíž obecně neočekává vliv na odpor dýchacích cest a na metabolické účinky zprostředkované beta₂-receptory. Jeho beta₁-selektivita přesahuje terapeutické rozmezí dávkování.

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

Amlodipin

Amlodipin je inhibítozem transportu kalciových iontů ze skupiny dihydropyridinů (blokátor pomalých kalciových kanálů neboli antagonist kalciových iontů) - inhibuje tedy transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn.

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginy pectoris, není dosud zcela znám, avšak je známo, že amlodipin snižuje celkovou ischemickou zátěž následujícími dvěma mechanismy:

1. Amlodipin dilatuje periferní arterioly, a tak snižuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce přečerpávat krev. Vzhledem k tomu, že srdeční frekvence při tom zůstává stabilní, toto odlehčení srdce snižuje spotřebu energie a kyslíkových nároků v myokardu.

2. Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol, a to jak v normálních, tak i v ischemií postižených oblastech. Důsledkem této dilatace je zvýšení přísunu kyslíku do myokardu u pacientů s koronárními spasmami (Prinzmetalovou čili variantní anginou pectoris).

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování 1× denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po dobu celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku však podání amlodipinu nevede k akutní hypotenzii.

U pacientů s anginou pectoris zvyšuje podávání amlodipinu 1× denně celkovou dobu tolerance fyzické zátěže, oddaluje nástup anginózních bolestí a dobu do vzniku deprese úseku ST na EKG o 1 mm, a snižuje jak frekvenci záchvatů anginy pectoris, tak spotřebu tablet glycerol-trinitrátu.

Při podání amlodipinu nebyly zjištěny žádné nežádoucí metabolické účinky ani změny koncentrací lipidů v plazmě a podávání amlodipinu je vhodné i u pacientů s astmatem, diabetem či dnou.

Farmakodynamické účinky kombinovaného přípravku

Tato kombinace umožňuje zvýšení antihypertenzního účinku doplňujícím se mechanismem účinků těchto dvou léčivých látek: vasoselektivním účinkem amlodipinu jako blokátoru kalciových kanálů (snížení periferní rezistence) a kardioselektivním účinkem bisoprololu jako beta-blokátoru (snížení srdečního výdeje).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce, distribuce

Bisoprolol

Bisoprolol je absorbován a má biologickou dostupnost po perorálním podání přibližně 90 %. Distribuční objem je 3,5 l/kg. Vazba bisoprololu na plazmatické bílkoviny je asi 30 %.

Amlodipin

Po perorálním podání v terapeutických dávkách je amlodipin dobře absorbován s dosažením vrcholové plazmatické koncentrace za 6–12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 64–80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie *in vitro* prokázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu je navázáno na plazmatické bílkoviny. Příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu.

Biotransformace, eliminace

Bisoprolol

Bisoprolol se z těla vylučuje dvěma způsoby. Padesát procent je metabolizováno v játrech na neaktivní metabolity, které jsou pak vyloučeny ledvinami. Zbývajících 50 % je vyloučeno ledvinami

v nezměněné podobě. Celková clearance je přibližně 15 l/h. Eliminační poločas v plazmě je 10–12 hodin.

Amlodipin

Terminální plazmatický eliminační poločas činí okolo 35–50 hodin a je při podávání 1× denně konzistentní. Amlodipin je ve značné míře metabolizován na neaktivní metabolity v játrech. Močí se vylučuje z 10 % v nezměněné podobě a ze 60 % ve formě metabolitů.

Linearita/nelinearita

Kinetika bisoprololu je lineární a nezávislá na věku.

Porucha funkce jater a ledvin

Vzhledem k tomu, že eliminace bisoprololu probíhá v ledvinách a játrech ve stejném rozsahu, není obvykle nutná úprava dávkování u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin.

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené klinické údaje. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou clearance amlodipinu, což má za následek delší poločas a nárůst AUC o přibližně 40–60 %.

Starší pacienti

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších subjektů obdobná. Clearance amlodipinu má tendenci se snižovat, což má za následek zvýšení AUC a prodloužení eliminačního poločasu u starších pacientů. Podle očekávání došlo v závislosti na věku studované skupiny u pacientů s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bisoprolol

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity nebo hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Podobně jako ostatní beta-blokátory způsobuje bisoprolol maternální (snížení příjmu potravy a snížení tělesné hmotnosti) a embryonální/fetální toxicitu (zvýšený výskyt resorpcí, snížená porodní hmotnost mláďat, zpomalený fyzický vývoj) při vysokých dávkách. Není však teratogenní.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50× vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Porucha fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách až do 10 mg/kg/den (8×* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii na potkanech, kde samci byli léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovených dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze, mutogeneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/den nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální

doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myší, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné s lékem související účinky jak na genové, tak ani na chromozomální úrovni.

*Při tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Sobycor Combi 5 mg/10 mg tablety, Sobycor Combi 10 mg/5 mg tablety
2 roky

Sobycor Combi 5 mg/5 mg tablety, Sobycor Combi 10 mg/10 mg tablety
3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC-Al fólie): 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 tablet, v papírové krabičce.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Sobycor Combi 5 mg/10 mg: 41/263/16-C
Sobycor Combi 10 mg/5 mg: 41/264/16-C
Sobycor Combi 10 mg/10 mg: 41/265/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 07. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 11. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 6. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).