

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sobycombi 5 mg/5 mg tablety
Sobycombi 5 mg/10 mg tablety
Sobycombi 10 mg/5 mg tablety
Sobycombi 10 mg/10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Sobycombi 5 mg/5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 5 mg bizoprolólium-fumarátu a 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

Sobycombi 5 mg/10 mg tablety

Každá tableta obsahuje 5 mg bizoprolólium-fumarátu a 10 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

Sobycombi 10 mg/5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 10 mg bizoprolólium-fumarátu a 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

Sobycombi 10 mg/10 mg tablety

Každá tableta obsahuje 10 mg bizoprolólium-fumarátu a 10 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Sobycombi 5 mg/5 mg tablety: Biele okrúhle obojstranne vypuklé tablety so skosenými hranami (priemer: 6,9 – 7,1 mm, hrúbka: 3,0 – 5,0 mm).

Sobycombi 5 mg/10 mg tablety: Biele okrúhle mierne obojstranne vypuklé tablety so skosenými hranami a s vyrazeným CS na jednej strane (priemer: 10,0 – 10,2 mm, hrúbka: 3,4 – 5,0 mm).

Sobycombi 10 mg/5 mg tablety: Biele oválne obojstranne vypuklé tablety s deliacou ryhou na jednej strane (dĺžka: 13,0 – 13,3 mm, šírka: 8 mm, hrúbka: 3,4 – 5,0 mm). Deliaci ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

Sobycombi 10 mg/10 mg tablety: Biele okrúhle mierne obojstranne vypuklé tablety so skosenými hranami a s deliacou ryhou na jednej strane (priemer: 10,0 – 10,2 mm, hrúbka: 3,4 – 5,0 mm). Deliaci ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sobycombi je indikované ako substitučná terapia na liečbu esenciálnej hypertenzie a/alebo stabilnej ischemickej choroby srdca pacientom, ktorí sú už kontrolovaní bizoprolólom a amlodipínom, podávanými súbežne v rovnakých dávkových hladinách, aké sú v kombinácii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Sobycombi je jedna tableta denne.

Fixná kombinácia dávok nie je vhodná ako začiatočná terapia.

Pred zmenou liečby na Sobycombi majú byť pacienti kontrolovaní stabilnými dávkami jednotlivých zložiek užívanými v rovnakom čase. Dávka Sobycombi má byť stanovená podľa dávok jednotlivých zložiek kombinácie v čase zmeny.

Ak je z akéhokoľvek dôvodu potrebná zmena dávkovania ktoréhokoľvek liečiva nachádzajúceho sa vo fixnej kombinácii (napr. novo diagnostikované pridružené ochorenie, zmena zdravotného stavu pacienta alebo z dôvodu liekových interakcií), majú sa na určenie dávkovania použiť opäť samostatné liečivá.

Náhle prerušenie liečby sa neodporúča, pretože môže viesť k akútnemu zhoršeniu zdravotného stavu pacienta.

Starší pacienti

Nie je požadovaná úprava dávkovania.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je úprava dávky potrebná.

Amlodipín sa nedá odstrániť dialýzou. Dialyzovaným pacientom sa amlodipín má podávať zvlášť opatrne (pozri časť 4.4).

Pri závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) denná dávka bizoprololu nesmie prekročiť 10 mg.

Porucha funkcie pečene

Odporúčané dávkovanie nebolo stanovené u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Farmakokinetika amlodipínu nebola skúmaná pri závažnej poruche funkcie pečene. Pri závažnej poruche funkcie pečene denná dávka bizoprololu nesmie prekročiť 10 mg.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Sobycombi sa u detí vo veku do 18 rokov doteraz nestanovovala.

Použitie Sobycombi sa neodporúča u pacientov vo veku do 18 rokov.

Spôsob podávania

Sobycombi tablety sa majú užívať ráno, s jedlom alebo bez jedla. Majú sa prehltnúť a zapiť tekutinou a nesmú sa hrýzť.

4.3 Kontraindikácie

Súvisiace s bizoprololom:

- akútne srdcové zlyhanie alebo počas epizód dekompenzovaného zlyhávania srdca, ktoré vyžaduje i.v. inotropnú terapiu,
- kardiogénny šok,
- AV blok druhého alebo tretieho stupňa (bez kardiostimulátora),
- syndróm chorého sínusu („sick sinus“ syndróm),
- sinoatriálna blokáda,

- symptomatická bradykardia,
- symptomatická hypotenzia,
- závažná bronchiálna astma,
- ťažké formy periférneho artériového okluzívneho ochorenia alebo ťažké formy Raynaudovho syndrómu,
- neliečený feochromocytóm (pozri časť 4.4),
- metabolická acidóza.

Súvisiace s amlodipínom:

- závažná hypotenzia,
- šok (vrátane kardiogénneho šoku),
- obštrukcia výtoky z ľavej srdcovej komory (napr. pokročilý stupeň aortálnej stenózy),
- hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

Súvisiace so Sobycombi:

- precitlivosť na bizoprolol, amlodipín, dihydropyridínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Predovšetkým u pacientov s ischemickou chorobou srdca, kvôli zložke bizoprololu, nesmie byť liečba Sobycombi náhle prerušená, ak to nie je jednoznačne indikované, pretože náhle prerušenie liečby môže viesť k prechodnému zhoršeniu stavu srdca.

Začatie a ukončovanie liečby Sobycombi si vyžaduje, pokiaľ ide o bizoprolol, pravidelné monitorovanie.

Sobycombi sa musí používať s opatrnosťou, vzhľadom na zložku bizoprololu, pri:

- bronchospazme (bronchiálnej astme, obštrukčných chorobách dýchacích ciest).
- diabete mellitus s veľkými výkyvmi hodnôt glukózy v krvi; príznaky hypoglykémie môžu byť maskované.
- prísom hladovaní.
- prebiehajúcej desenzibilizačnej liečbe. Podobne ako iné betablokátory, bizoprolol môže zvýšiť senzitivitu na alergény aj závažnosť anafylaktických reakcií. Liečba adrenalinom nemusí mať vždy očakávaný terapeutický prínos.
- AV blokáde I. stupňa.
- Prinzmetalovej angíne: Boli pozorované prípady koronárneho vazospazmu. Napriek svojej vysokej beta-1 selektivitě nie je možné úplne vylúčiť záchvaty angíny, ak sa bizoprolol podáva pacientom s Prinzmetalovou angínou.
- periférnej arteriálnej okluzívnej chorobe. K zhoršeniu príznakov môže dôjsť najmä na začiatku liečby.
- celkovej anestézii.

Všeobecne sa neodporúča kombinácia bizoprololu s blokátormi vápnikových kanálov typu verapamil alebo diltiazem, s antiarytmikami I. triedy a centrálne pôsobiacimi antihypertenzívami; ďalšie informácie nájdete v časti 4.5.

Pacienti podstupujúci celkovú anestéziu

U pacientov, u ktorých sa plánuje operácia s celkovou anestéziou, betablokáda redukuje výskyt arytmií a myokardiálnej ischemie počas zavádzania anestézie a intubácie a v pooperačnom období. V súčasnosti sa odporúča perioperačné udržanie betablokády. Anestéziológ musí byť upovedomený o betablokáde z dôvodu možnej interakcie s inými liekmi, ktorá môže vyústiť do bradyarytmie, oslabenia reflexnej tachykardie a zníženia reakčnej schopnosti kompenzovať stratu krvi. Ak je potrebné liečbu betablokátorom pred operáciou prerušiť, treba liečbu znižovať postupne a vysadenie ukončiť približne 48 hodín pred anestéziou.

Pacienti s bronchiálnou astmou alebo inými chronickými obštrukčnými pľúcnymi chorobami

Hoci kardioselektívne (β_1) betablokátory môžu mať nižší účinok na pľúcne funkcie ako neselektívne betablokátory, tak ako všetky betablokátory, sa nemajú podávať pacientom s obštrukčnou chorobou

dýchacích ciest, ak pre ich použitie nie sú závažné klinické dôvody. Ak takéto dôvody existujú, bizoprolol sa má používať s opatnosťou. U pacientov s obštrukčnou chorobou dýchacích ciest sa má liečba bizoprololom začínať najnižšou možnou dávkou a u pacientov sa má starostlivo sledovať výskyt nových príznakov (napr. dyspnoe, intolerancia fyzickej námahy, kašeľ). Pri bronchiálnej astme alebo iných chronických obštrukčných pľúcnych chorobách, ktoré môžu spôsobovať príznaky, je potrebné súbežne podávať bronchodilatačnú liečbu. U pacientov s astmou sa môže príležitostne vyskytnúť zvýšenie odporu dýchacích ciest, preto môže byť nutné zvýšenie dávky β_2 -mimetík.

Pacienti s psoriázou

Pacientom s psoriázou alebo s anamnézou psoriázy je možné podať betablokátory (napr. bizoprolol) len po starostlivom zvážení pomeru prínosu a rizika liečby.

Pacienti s feochromocytómom

Pacientom s feochromocytómom sa bizoprolol môže podať až po blokáde alfa-receptorov.

Tyreotoxikóza

Počas liečby bizoprololom môžu byť maskované príznaky tyreotoxikózy.

Hypertenzná kríza

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze nebola stanovená.

Pacienti so zlyhávaním srdca

Pacienti so zlyhávaním srdca majú byť liečení s opatnosťou vzhľadom na zložku amlodipínu. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s ťažkým zlyhávaním srdca (III. a IV. stupňa podľa NYHA) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine s placebom. Blokátory vápnikových kanálov, vrátane amlodipínu, majú byť používané s opatnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnej príhody v budúcnosti a mortalitu.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Podávanie amlodipínu sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu a pri začatí liečby ako aj pri zvyšovaní dávky treba postupovať opatrne. Pomalá titrácia dávky a starostlivé sledovanie môžu byť potrebné u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Použitie pri renálnom zlyhávaní

U takýchto pacientov sa môžu používať normálne dávky amlodipínu. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nesúvisia so stupňom renálneho poškodenia. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie súvisiace s bizoprololom

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Blokátory vápnikových kanálov typu verapamil a v menšom rozsahu typu diltiazem: negatívny vplyv na kontraktilitu a atrioventrikulárne vedenie. Intravenózne podávanie verapamilu u pacientov liečených betablokátormi môže viesť k závažnej hypotenzii a atrioventrikulárnej blokáde.

Centrálne pôsobiace antihypertenzíva ako sú klonidín a iné (napr. metyldopa, moxonidín, rilmenidín): súbežným užívaním centrálne pôsobiacich antihypertenzív sa môže zhoršiť zlyhávanie srdca v dôsledku

zníženia centrálneho sympatického tonusu (spomalenie srdcovej frekvencie a zníženie srdcového výdaja, vazodilatácia). Náhle ukončenie liečby, najmä ak predchádza ukončeniu liečby betablokátorom, môže zvýšiť riziko „spätnej hypertenzie“.

Kombinácie, pri ktorých je nutná zvýšená opatrnosť

Blokátory vápnikových kanálov dihydropyridínového typu, ako sú felodipín a amlodipín: súbežným podávaním môže dôjsť k zvýšeniu rizika hypotenzie a nie je možné vylúčiť zvýšené riziko ďalšieho zhoršovania funkcie ventrikulárnej pumpy u pacientov so zlyhávaním srdca.

Antiarytmiká I. triedy (napr. chinidín, dizopyramid; lidokain, fenytoín; flekainid, propafenón): môže dôjsť k zosilneniu účinku na čas atrioventrikulárneho vedenia a k zvýšeniu negatívne inotropného účinku.

Antiarytmiká III. triedy (napr. amiodarón): môže dôjsť k zosilneniu účinku na čas atrioventrikulárneho vedenia.

Lokálne betablokátory (napr. očné kvapky určené na liečbu glaukómu) môžu zosilniť systémové účinky bizoprololu.

Parasympatomimetiká: súbežné užívanie môže viesť k predĺženiu času atrioventrikulárneho vedenia a k zvýšeniu rizika bradykardie.

Inzulín a perorálne antidiabetiká: zosilnenie účinku znižujúceho hladinu cukru v krvi. Blokáda β -adrenoreceptorov môže maskovať príznaky hypoglykémie.

Anestetiká: potlačenie reflexnej tachykardie a zvýšenie rizika hypotenzie (ďalšie informácie o celkovej anestézii nájdete v časti 4.4).

Náprstníkové glykozidy: zníženie srdcovej frekvencie, predĺženie času atrioventrikulárneho vedenia.

Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID): NSAID môžu oslabiť hypotenzný účinok bizoprololu.

β -sympatomimetiká (napr. izoprenalín, dobutamín): kombinácia s bizoprololom môže vzájomne znížiť účinky oboch liečiv.

Sympatomimetiká, ktoré aktivujú β - aj α -adrenoreceptory (napr. noradrenalín, adrenalín): kombinácia s bizoprololom môže zvýrazniť vazokonstričné účinky týchto liečiv sprostredkované α -adrenoreceptormi, vedúce k zvýšeniu krvného tlaku. Takéto interakcie sú pravdepodobnejšie v prípade neselektívnych β -blokátorov.

Súbežné užívanie s *antihypertenzívami, ako aj ďalšími liekmi, ktoré môžu znižovať krvný tlak (napr. tricyklické antidepresíva, barbituráty, fenotiazíny),* môže zvýšiť riziko hypotenzie.

Kombinácie, ktoré sa majú zvážiť

Meflochín: zvýšené riziko bradykardie.

Inhibítory monoaminoxidázy (okrem MAO-B inhibítorov): zosilnený hypotenzný účinok betablokátorov, ale aj riziko hypertenznej krízy.

Interakcie súvisiace s amlodipínom

Účinky iných liekov na amlodipín

Inhibítory CYP3A4: Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamilom alebo diltiazemom) môže spôsobiť signifikantné zvýšenie expozície amlodipínu, čo vedie k zvýšenému riziku hypotenzie. Klinický význam týchto farmakokinetických zmien môže byť výraznejší u starších ľudí. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

Induktory CYP3A4: Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4, sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zvážiť reguláciu dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Účinky amlodipínu na iné lieky

Účinky amlodipínu na zníženie tlaku krvi sa sčítavajú s účinkami iných liečiv znižujúcich tlak krvi.

Takrolimus: Pri súbežnom podávaní s amlodipínom existuje riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ale farmakokinetika tejto interakcie nie je úplne objasnená. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, vyžaduje sa pri podávaní amlodipínu u pacienta liečeného takrolimom sledovanie hladiny takrolimu v krvi a ak je to potrebné, úprava dávky takrolimu.

Inhibítory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin): inhibítory mTOR ako sú sirolimus, temsirolimus a everolimus predstavujú CYP3A substráty. Amlodipín je slabý CYP3A inhibítor. Pri súbežnom užívaní s mTOR inhibítormi môže amlodipín zvýšiť expozíciu mTOR inhibítorom.

Klaritromycín: Klaritromycín je inhibítorom CYP3A4. U pacientov užívajúcich klaritromycín s amlodipínom je zvýšené riziko hypotenzie. Ak je amlodipín podávaný súbežne s klaritromycínom, odporúča sa pozorné sledovanie pacientov.

Cyklosporín: S cyklosporínom a amlodipínom sa nevykovali žiadne liekové interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov ani v inej populácii s výnimkou pacientov s transplantáciou obličky, kde sa pozorovali premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie cyklosporínu (v priemere o 0 % – 40 %). U pacientov s transplantáciou obličky užívajúcich amlodipín sa má zvážiť sledovanie hladín cyklosporínu a ak je to nutné, majú sa znížiť dávky cyklosporínu.

Simvastatín: Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. Dávka simvastatínu sa má obmedziť na 20 mg denne u pacientov liečených amlodipínom.

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu ani warfarínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Sobycambi sa nemá používať počas gravidity s výnimkou prípadov, kedy nie je dostupná iná bezpečnejšia alternatíva a ak samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

Bizoprolol má farmakologické účinky, ktoré môžu spôsobiť škodlivé účinky na graviditu a/alebo plod/novorodenca. Betablokátoři vo všeobecnosti znižujú placentárnu perfúziu, čo sa dáva do súvislosti s retardáciou rastu, intrauterinnou smrťou, potratom alebo predčasným pôrodom. U plodu a novorodenca

sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia). Ak je potrebná liečba betablokátormi, uprednostňujú sa β_1 -selektívne blokátory adrenoreceptorov.

Bizoprolol sa nemá používať počas gravidity, ak to nie je jednoznačne nutné. Ak je liečba bizoprololom nevyhnutná, má sa monitorovať uteroplacentárny prietok krvi a rast plodu. V prípade nežiaducich účinkov na graviditu alebo na plod je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu. Novorodenec sa musí starostlivo monitorovať. Príznaky hypoglykémie a bradykardie sa zvyčajne vyskytujú počas prvých 3 dní.

Bezpečnosť podávania amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3).

Použitie počas gravidity sa obmedzuje len na prípady, ak niet bezpečnejšej alternatívy a ak ochorenie samotné predstavuje zvýšené riziko pre matku a plod.

Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dojča, sa odhaduje s medzikvartilným rozmedzím 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy. Nie je známe, či sa bizoprolol vylučuje do materského mlieka. Počas podávania Sobycombi sa neodporúča dojčiť.

Fertilita

U niektorých pacientov liečených blokátormi vápnikových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sobycombi môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

V štúdiu u pacientov s ischemickou chorobou srdca bizoprolol nezhoršil schopnosť viesť vozidlá. Avšak, následkom individuálnej variability v reakciách na liečivo, sa môže vyskytnúť zhoršenie schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Toto je potrebné zvážiť najmä pri zmene liečby, ako aj pri súbežnom požití alkoholu.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín majú závrat, bolesť hlavy, únavu alebo nevoľnosť, ich schopnosť reagovať môže byť narušená. Odporúča sa opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

- Veľmi časté ($\geq 1/10$),
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
- menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),
- zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$),
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$),
- neznáme (nie je možné stanoviť z dostupných údajov).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

| Trieda orgánových systémov (MedDRA) | Nežiaduce účinky | Frekvencia výskytu | |
|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------|-----------------|
| | | bizoprolol | amlodipín |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | leukocytopénia, trombocytopénia | - | veľmi zriedkavé |
| Poruchy imunitného systému | alergické reakcie | - | veľmi zriedkavé |

| | | | |
|---|--|-----------------|-----------------|
| Poruchy metabolizmu a výživy | hyperglykémia | - | veľmi zriedkavé |
| Psychické poruchy | poruchy spánku (insomnia), depresia | menej časté | menej časté |
| | nočné mory, halucinácie | zriedkavé | - |
| | zmeny nálady (vrátane úzkosti) | - | menej časté |
| | zmätenosť | - | zriedkavé |
| Poruchy nervového systému | závrat, bolesť hlavy | časté | časté |
| | synkopa | zriedkavé | menej časté |
| | somnolencia | - | časté |
| | tremor, dysgeúzia, hypoestézia, parestézia | - | menej časté |
| | hypertónia, periférna neuropatia | - | veľmi zriedkavé |
| | extrapyramídová porucha | - | neznáme |
| Poruchy oka | zníženie tvorby slz (zvážiť u pacientov, ktorí používajú kontaktné šošovky) | zriedkavé | - |
| | konjunktivitída | veľmi zriedkavé | - |
| | poruchy videnia (vrátane diplopie) | - | časté |
| Poruchy ucha a labiryntu | zhoršenie sluchu | zriedkavé | - |
| | tinitus | - | menej časté |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | bradykardia | menej časté | - |
| | zhoršenie zlyhávania srdca | menej časté | - |
| | poruchy AV vedenia vzruchu | menej časté | - |
| | palpitácie | - | časté |
| | arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení) | - | menej časté |
| | infarkt myokardu | - | veľmi zriedkavé |
| Poruchy ciev | pocit chladu alebo necitlivosti v končatinách | časté | - |
| | začervenanie | - | časté |
| | hypotenzia | menej časté | menej časté |
| | vaskulitída | - | veľmi zriedkavé |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | bronchospazmus u pacientov s bronchiálnou astmou alebo obštrukčnou chorobou dýchacích ciest v anamnéze | menej časté | - |
| | alergická rinitída | zriedkavé | - |
| | dyspnoe | - | časté |
| | kašeľ, rinitída | - | menej časté |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | vracanie | časté | menej časté |
| | abdominálna bolesť, dyspepsia | - | časté |
| | nauzea, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy) | časté | časté |
| | sucho v ústach | - | menej časté |
| | pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingívy | - | veľmi zriedkavé |
| Poruchy pečene a žľazových ciest | hepatitída | zriedkavé | veľmi zriedkavé |
| | žltacka, zvýšenie hepatálnych enzýmov (väčšinou v spojení s cholestázou) | - | veľmi zriedkavé |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | hypersenzitívne reakcie (pruritus, nával tepla) | zriedkavé | - |
| | alopécia | veľmi zriedkavé | menej časté |
| | betablokátory môžu vyvolať alebo zhoršiť psoriázu alebo indukovať psoriáze podobné vyrážky | veľmi zriedkavé | - |
| | purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, pruritus, exantém, urtikária | - | menej časté |
| | angioedém, multiformný erytém, | - | veľmi zriedkavé |

| | | | |
|--|--|-------------|-------------|
| | exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita | | |
| | vyrážka | zriedkavé | menej časté |
| | toxická epidermálna nekrolýza | - | neznáme |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | svalová slabosť | menej časté | - |
| | opuch členkov | - | časté |
| | artralgia, myalgia, bolesti chrbta | - | menej časté |
| | svalové kŕče | menej časté | časté |
| Poruchy obličiek a močových ciest | ťažkosti pri močení, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia | - | menej časté |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | erektilná dysfunkcia | zriedkavé | menej časté |
| | gynekomastia | - | menej časté |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | asténia | menej časté | časté |
| | únava | časté | časté |
| | edém | - | veľmi časté |
| | bolesť na hrudi, bolesť, celková nevoľnosť | - | menej časté |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | zvýšené hladiny triglyceridov, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (ALT, AST) | zriedkavé | - |
| | zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti | - | menej časté |

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Pri predávkovaní bizoprololom (napr. denná dávka 15 mg namiesto 7,5 mg) bola hlásená AV blokáda tretieho stupňa, bradykardia a závraty. Najčastejšie príznaky, ktoré možno očakávať pri predávkovaní betablokátorom, sú bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, akútna kardiálna insuficiencia a hypoglykémia. Dosiaľ bolo hlásených len niekoľko prípadov predávkovania bizoprololom (maximum: 2 000 mg) u pacientov s hypertenziou a/alebo ischemickou chorobou srdca s prejavmi bradykardie a/alebo hypotenzie; všetci pacienti sa uzdravili. Existuje široká interindividuálna variabilita v citlivosti a odpovedi na jednorazovú vysokú dávku bizoprololu a pacienti so zlyhávaním srdca sú pravdepodobne veľmi citliví.

Dostupné údaje naznačujú, že rozsiahle predávkovanie amlodipínom môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia vrátane/až do šoku s fatálnym koncom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejavíť oneskoreným nástupom (24 – 48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasné resuscitačné opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba

Ak dôjde k predávkovaniu, liečba Sobycombi sa má prerušiť a má sa poskytnúť podporná symptomatická liečba. Na základe farmakologických účinkov a odporúčaní pre iné betablokátoary je potrebné v prípade klinických prejavov zvážiť nasledujúce všeobecné opatrenia.

Bradykardia: podať intravenózne atropín. Ak je odpoveď neadekvátna, opatrne možno podať izoprenalín

alebo iné liečivo s pozitívne chronotropným účinkom. Za určitých okolností môže byť potrebná transvenózna implantácia kardiostimulátora.

Hypotenzia: podať intravenózne tekutiny a vazopresory. Intravenózne podanie glukagónu môže byť užitočné. Klinicky významná hypotenzia následkom predávkovania amlodipínom vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania funkcie srdca a pľúc, zvýšenú polohu končatín, sledovanie objemu tekutín v cirkulácii a diurézy. Vazokonstrikčné látky môžu pomôcť udržať cievny tonus a tlak krvi, ak ich podanie nie je kontraindikované. Glukonát vápenatý podaný intravenózne môže pomôcť zrušiť účinky blokády vápnikových kanálov.

AV blokáda (druhého alebo tretieho stupňa): pacientov je potrebné starostlivo monitorovať, podať izoprenalín v infúzii alebo transvenózne zaviesť kardiostimulátor.

Akútne zhoršenie zlyhávania srdca: podať i.v. diuretiká, inotropné liečivá, vazodilatačné lieky.

Bronchospazmus: podať bronchodilatačnú liečbu ako napr. izoprenalín, β_2 -sympatomimetiká a/alebo aminofylín.

Hypoglykémia: podať i.v. glukózu.

V niektorých prípadoch môže byť vhodná gastrická laváž. Ukázalo sa, že požitie aktívneho uhlia zdravými dobrovoľníkmi do 2 hodín od podania amlodipínu 10 mg znížilo mieru absorpcie amlodipínu.

Limitované údaje naznačujú, že bizoprolol je ťažko dialyzovateľný. Keďže sa amlodipín extenzívne viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Betablokátory; Selektívne betablokátory a iné antihypertenzíva, ATC kód: C07FB07.

Bizoprolol

Bizoprolol je vysoko β_1 selektívny blokátor adrenoreceptorov, bez vnútornej sympatomimetickej aktivity a klinicky relevantnej membránu stabilizujúcej aktivity. Vykazuje len nízku afinitu k β_2 -receptorom hladkých svalov priedušiek a ciev, ako aj k β_2 -receptorom spojených s reguláciou metabolizmu. Preto u bizoprololu vo všeobecnosti neočakávame ovplyvnenie rezistencie dýchacích ciest ani ovplyvnenie metabolických účinkov sprostredkovaných β_2 -receptormi. Jeho β_1 -selektivita siaha až za terapeutické rozmedzie dávok.

Pri akútnom podaní pacientom s ischemickou chorobou srdca bez chronického zlyhávania srdca, bizoprolol znižuje frekvenciu srdca a vývrhový objem, a tým znižuje minútový objem srdca a spotrebu kyslíka. Pri dlhodobom podávaní sa začiatkovo zvýšená periférna rezistencia znižuje.

Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu vápnikových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalých kanálov alebo antagonist a vápnikových iónov) a inhibuje transmembránový vstup vápnikových iónov do hladkej svaloviny ciev a srdcového svalu.

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný účinok na hladkú svalovinu ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín vyvoláva úľavu od príznakov angíny pectoris nie je úplne

známy, ale amlodipín redukuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledovnými účinkami:

1. Amlodipín dilatuje periférne arterioly a tak znižuje celkovú periférnu rezistenciu (*afterload*), proti ktorej pracuje srdce. Keďže frekvencia srdca ostáva stabilná, táto menšia záťaž srdca znižuje spotrebu energie myokardom a požiadavky na kyslík.
2. Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne zahŕňa aj dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje dodávku kyslíka myokardu u pacientov so spazmom koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angína).

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky významnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stoji počas celého 24-hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

U pacientov s angínou pectoris dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas schopnosti vykonávať fyzickú záťaž, časový interval do vzniku anginózných ťažkostí a čas do objavenia sa 1-milimetrovej depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginózných záchvatov, ako aj potrebu užívania tabliet nitroglycerínu.

Podávanie amlodipínu nie je spojené so žiadnymi nepriaznivými metabolickými účinkami, ani zmenami lipidov v plazme a je vhodné u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

Farmakodynamické účinky kombinovaného lieku

Táto kombinácia umožňuje zvýšenie antihypertenznej účinnosti komplementárnym mechanizmom účinku dvoch aktívnych zložiek: vazoselektívny účinok blokátora vápnikových kanálov amlodipínu (zníženie periférnej rezistencie) a kardioselektívny účinok betablokátora bizoprololu (zníženie srdcového výdaja).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia, distribúcia

Bizoprolol

Bizoprolol sa po perorálnom podaní absorbuje a má biologickú dostupnosť približne 90 %. Distribučný objem je 3,5 l/kg. Väzba bizoprololu na plazmatické bielkoviny je približne 30 %.

Amlodipín

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6 – 12 hodín po užití dávky. Odhaduje sa, že absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64 – 80 %.

Distribučný objem je približne 21 l/kg. Výsledky štúdií *in vitro* ukazujú, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu je naviazané na plazmatické bielkoviny. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

Biotransformácia, eliminácia

Bizoprolol

Bizoprolol sa z organizmu vylučuje dvoma cestami. 50 % sa metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, ktoré sa potom vylučujú obličkami. Zvyšných 50 % sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme. Celkový klírens je približne 15 l/h. Plazmatický polčas 10 – 12 hodín poskytuje 24-hodinový účinok pri dávkovaní jedenkrát denne.

Amlodipín

Terminálny plazmatický eliminačný polčas je približne 35 – 50 hodín a zodpovedá dávkovaniu jedenkrát denne. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom približne 10 %

materskej molekuly a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Linearita/nelinearita

Kinetika bizoprololu je lineárna a nezávislá od veku.

Pacienti s poruchou funkcie pečene a obličiek

Keďže eliminácia bizoprololu prebieha v obličkách a v pečeni v rovnakej miere, nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličkovou nedostatočnosťou.

K dispozícii sú veľmi obmedzené klinické údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s pečňovou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) približne o 40 – 60 %.

Použitie u starších ľudí

Čas na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu sa znižovať, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu eliminačného polčasu u starších pacientov. Zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca bolo v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bizoprolol

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Tak ako iné betablokátoary, bizoprolol bol pri vysokých dávkach toxický pre matku (znížený príjem jedla a znížená telesná hmotnosť) a embryo/plod (zvýšená incidencia rezorpcií, znížená pôrodná hmotnosť potomka, retardácia fyzického vývoja), ale nebol teratogénny.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myší preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí vyjadrená v mg/kg.

Porucha fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov liečených amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg v prepočte na mg/m² povrhu). V inej štúdií s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínom-bezylátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hladín folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermíí a počtu zrelých spermatíd a Sertolihových podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myší užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka (u myší približne rovnaká a u potkanov rovnajúca sa dvojnásobku* maximálnej odporúčanej klinickej dávky 10 mg po prepočte na mg/m² povrhu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke u myší, ale nie u potkanov.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom, či na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

*Prepočet na pacienta s telesnou hmotnosťou 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza (E460)
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
koloidný oxid kremičitý, bezvodý
stearát horečnatý (E470b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Sobycombi 5 mg/10 mg tablety, Sobycobi 10 mg/5 mg tablety: 2 roky
Sobycombi 5 mg/5 mg tablety, Sobycobi 10 mg/10 mg tablety: 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Alu/PVC-Alu fólia): 28, 30, 56, 60, 84 a 90 tabliet v škatuľke.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Sobycombi 5 mg/5 mg tablety: 58/0251/14-S
Sobycombi 5 mg/10 mg tablety: 58/0252/14-S
Sobycombi 10 mg/5 mg tablety: 58/0253/14-S
Sobycombi 10 mg/10 mg tablety: 58/0254/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. júla 2014

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2024/02148-Z1B

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. januára 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).