

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sobycombi, 5 mg/5 mg tabletid  
Sobycombi, 5 mg/10 mg tabletid  
Sobycombi, 10 mg/5 mg tabletid  
Sobycombi, 10 mg/10 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Sobycombi, 5 mg/5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 5 mg bisoproloolfumaraati ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

Sobycombi, 5 mg/10 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 5 mg bisoproloolfumaraati ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

Sobycombi, 10 mg/5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 10 mg bisoproloolfumaraati ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

Sobycombi, 10 mg/10 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 10 mg bisoproloolfumaraati ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

INN. *Bisoprololum, amlodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

5 mg/5 mg tabletid: Valged, ümmargused, kaksikkumerad kaldservadega tabletid (diameeter 6,9...7,1 mm, paksus 3,0...5,0 mm).

5 mg/10 mg tabletid: Valged, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on graveering 'CS' (diameeter 10,0...10,2 mm, paksus 3,4...5,0 mm).

10 mg/5 mg tabletid: Valged, ovaalsed, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon (pikkus 13,0...13,3 mm, laius 8 mm, paksus 3,4...5,0 mm). Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

10 mg/10 mg tabletid: Valged, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon (diameeter 10,0...10,2 mm, paksus 3,4...5,0 mm). Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ja/või stabiilse südame isheemiatõve ravi patsientidel, kellel bisoprolooli ja amlodipiini samade annuste koosmanustamine on taganud piisava vererõhu languse.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Sobycombi soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Fikseeritud annuste kombinatsioon ei sobi ravi alustamiseks.

Enne üleminekut Sobycombi'le peab patsiendi vererõhk olema piisavalt langenud samal ajal võetavate üksikkomponentide stabiilsete annustega. Ülemineku ajal peab Sobycombi annus põhinema kombineeritud ravimi üksikkomponentide annustel.

Kui mis tahes põhjusel (nt värskelt diagnoositud seotud haigus, patsiendi seisundi muutus ravimite koostoimete tõttu) on vajalik fikseeritud kombinatsiooni ükskõik kumma toimeaine annustamise muutmine, tuleb sobiva annuse määramiseks hakata uuesti kasutama individuaalseid komponente.

Ravi järsku katkestamist ei soovitata ja see võib põhjustada patsiendi seisundi ägedat halvenemist.

#### Eakad patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

#### Neerukahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik.

Amlodipiin ei ole dialüüsitav. Amlodipiini tuleb manustada eriti ettevaatlikult patsientidele, kes saavad dialüüsravi (vt lõik 4.4).

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 20 ml/min) ei tohi bisoprolooli ööpäevane annus ületada 10 mg.

#### Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole annustamissoovitused kindlaks määratud. Amlodipiini farmakokineetikat raske maksakahjustuse korral ei ole uuritud. Raske maksakahjustuse korral ei tohi bisoprolooli ööpäevane annus ületada 10 mg.

#### *Lapsed*

Sobycombi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Sobycombi't ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta.

#### Manustamisviis

Sobycombi tablette tuleb võtta hommikul ja neid võib võtta koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb koos vedelikuga alla neelata ja neid ei tohi närida.

### **4.3 Vastunäidustused**

#### Bisoprolooli komponendiga seotud:

- äge südamepuudulikkus või südamepuudulikkuse dekompensatsiooni episoodid, mis vajavad veenisest inotroopset ravi,
- kardiogeenne šokk,
- teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad (ilma südamestimulaatorita),
- siinussõlme nõrkuse sündroom,
- sinoatriaalne blokaad,
- sümptomaatiline bradükardia,
- sümptomaatiline hüpotensioon,
- raske bronhiaalastma,
- perifeersete arterite oklusiivse haiguse või Raynaud' sündroomi rasked vormid,
- ravimata feokromotsütoom (vt lõik 4.4),
- metaboolne atsidoos.

#### Amlodipiini komponendiga seotud:

- raske hüpotensioon,
- šokk (sealhulgas kardiogeenne šokk),
- vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt raske aordistenoos),

- hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat südamelihase infarkti.

#### Sobycombi'ga seotud:

- ülitundlikkus bisoprolooli, amlodipiini, dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Eriti südame isheemiatõvega patsientidel ei tohi ilma selge näidustuse ravi Sobycombi'ga bisoprolooli komponendi tõttu järsku lõpetada, kuna see võib põhjustada südame seisundi halvenemist.

Ravi alustamine ja lõpetamine Sobycombi'ga nõuab bisoprolooli komponendi tõttu regulaarset jälgimist.

Sobycombi't tuleb bisoprolooli komponendi tõttu kasutada ettevaatlikult järgmiste seisundite puhul:

- bronhospasm (bronhiaalastma, hingamisteede obstruktiivsed haigused),
- vere glükoosiväärtuste suurte kõikumistega suhkurtõbi; hüpo-glükeemia sümptomid võivad olla maskeeritud,
- range paastumine,
- käimasolev desensibiliseeriv ravi. Nagu teised beetablokaatorid, võib bisoprolool suurendada nii tundlikkust allergeenide suhtes kui anafülaktiliste reaktsioonide raskust. Epinefriin ei avalda sageli oodatavat ravitoimet,
- esimese astme atrioventrikulaarne blokaad,
- Prinzmetali stenokardia: täheldatud on koronaararteri vasospasmi juhte. Hoolimata kõrgest beeta-1 selektiivsusest ei ole bisoprolooli manustamisel Prinzmetali stenokardiaga patsientidele võimalik stenokardiahoogusid täielikult välistada,
- perifeersete arterite oklusivne haigus. Sümptomid võivad süveneda, eriti ravi alustamisel,
- üldanesteesia.

Bisoprolooli kombineerimist verapamiili või diltiaseemi tüüpi kaltsiumiantagonistidega, I klassi antiarütmikumidega ja tsentraalselt toimivate antihüpertensiivsete ravimitega üldiselt ei soovitata, vaadake üksikasju lõigust 4.5.

#### Patsiendid, kes saavad üldanesteasiat

Üldanesteasiat saavatel patsientidel vähendab beetablokaad arütmiate ja müokardi isheemia esinemissagedust anesteesia sissejuhatamise ja intubeerimise ajal ning operatsioonijärgses perioodis. Praegusel ajal soovitatakse säilitusravi beetablokaatoritega jätkata operatsiooni ajal. Anestesioloog peab olema teadlik beetablokaadist võimalike koostoimete tõttu muude ravimitega, mis põhjustavad bradüarütmiaid, reflektorse tahhükardia nõrgenemist ja verekaotuse kompenseerimise reflektorse võime vähenemist. Kui enne operatsiooni peetakse vajalikuks katkestada ravi beetablokaatoritega, tuleb seda teha järk-järgult ning ravi peab olema lõppenud ligikaudu 48 tundi enne anesteesiat.

#### Bronhiaalastma või teiste krooniliste obstruktiivsete kopsuhaigustega patsiendid

Kuigi kardioselektiivsed (beta1) beetablokaatorid võivad kopsufunktsiooni mõjutada vähemal määral kui mitteselektiivsed beetablokaatorid, tuleb neid vältida obstruktiivsete hingamisteede haigustega patsientidel, v.a juhul, kui nende kasutamine on kliiniliselt põhjendatud. Kui ravi on põhjendatud, võib bisoprolooli kasutada ettevaatusega. Obstruktiivsete hingamisteede haigustega patsientidel tuleb ravi bisoprolooliga alustada väikseima võimaliku annusega ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida uute sümptomite (nt hingeldus, füüsilise koormuse talumatus, köha) suhtes. Bronhiaalastma või teiste krooniliste obstruktiivsete kopsuhaiguste korral, mis võivad põhjustada sümptomeid, tuleb kaasuvalt manustada bronhodilateerivat ravi. Mõnikord võib astmaga patsientidel esineda hingamisteede resistentsuse suurenemine, mistõttu võib olla vajalik beeta2-stimulantide annuse suurendamine.

#### Psoriaasiga patsiendid

Patsientidele, kellel esineb või on esinenud psoriaas, tohib anda beetablokaatoreid (nt bisoprolool)

alles pärast kasu ja riski suhte hoolikat kaalumist.

#### Feokromotsütoomiga patsiendid

Feokromotsütoomiga patsientidele tohib manustada bisoprolooli alles pärast alfaretseptorite blokaadi.

#### Türeetoksikoos

Ravi ajal bisoprolooliga võivad türeetoksikoosi sümptomid olla maskeeritud.

#### Hüpertensiivne kriis

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi korral ei ole tõestatud.

#### Südamepuudulikkusega patsiendid

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb amlodipiini komponendi tõttu ravida ettevaatlikult. Raske südamepuudulikkusega (NYHA klass III ja IV) patsientide pikaajalises platseeboga kontrollitud uuringus teatati kopsuturse suuremast esinemissagedusest amlodipiiniga ravitud rühmas võrreldes platseeborühmaga. Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, tuleb kasutada ettevaatlikult südame paispuudulikkusega patsientidel, sest need võivad suurendada edasiste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

#### Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Maksakahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; soovitatavaid annuseid ei ole kindlaks määratud. Seetõttu tuleb ravi amlodipiiniga alustada annustamisulatus madalamast otsast ja olla ettevaatlik nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik annuse aeglane tiitrimine ja hoolikas jälgimine.

#### Kasutamine neerupuudulikkuse korral

Neil patsientidel võib kasutada amlodipiini tavalisi annuseid. Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei ole seotud neerukahjustuse raskusega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

#### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Bisoprolooli komponendiga seotud

#### Mittesoovitavad kombinatsioonid

Verapamiili tüüpi ja vähemal määral diltiaseemi tüüpi kaltsiumiantagonistid: negatiivne mõju kontraktiilsusele ja atrioventrikulaarsele juhtivusele. Beetablokaatoritega ravitavatel patsientidel võib verapamiili veenisisene manustamine põhjustada väljendunud hüpotensiooni ja atrioventrikulaarset blokaadi.

Tsentraalselt toimivad antihüpertensiivsed ravimid, nagu klonidiin ja muud (nt metüüldopa, moksonidiin, rilmenidiin): samaaegne tsentraalselt toimivate antihüpertensiivsete ravimite tarvitamine võib süvendada südamepuudulikkust, vähendades tsentraalset sümpaatilist toonust (südame löögisageduse ja väljutusmahu vähenemine, vasodilatatsioon). Ravi järsk lõpetamine, eriti enne beetablokaatorite ravi lõpetamist, võib suurendada „tagasilööghüpertensiooni“ riski.

#### Kombinatsioonid, mida tuleb kasutada ettevaatlikult

Dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumiantagonistid, nagu felodipiin ja amlodipiin: samaaegne kasutamine võib suurendada hüpotensiooni riski ja ei saa välistada vatsakese pumbafunktsiooni edasise halvenemise suuremat riski südamepuudulikkusega patsientidel.

I klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid, lidokaiin, fenütoiin, flekainiid, propafenoon): võib tugevneda toime atrioventrikulaarsele ülejuhteajale ja suurenda negatiivne inotropne toime.

III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon): toime atrioventrikulaarsele ülejuhteajale võib olla suurenenud.

Toopilised beetablokaatorid (nt silmatilgad glaukoomi raviks) võivad tugevdada bisoprolooli süsteemseid toimeid.

Parasümpatomimeetilised ravimid: samaaegne kasutamine võib pikendada atrioventrikulaarset ülejuhteaga ja suurendada bradükardia riski.

Insuliin ja suukaudsed antidiabeetilised ravimid: vere glükoositaset langetava toime tugevnemine. Beeta-adrenoretseptorite blokaad võib maskeerida hüoglükeemia sümptomeid.

Anesteetikumid: reflektorse tahhükardia nõrgenemine ja hüpotensiooni riski suurenemine (lisateavet üldanesteesia kohta vt ka lõik 4.4).

Südameglükosiidid: südame löögisageduse vähenemine, atrioventrikulaarse ülejuhteaja pikenemine.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d): MSPVA-d võivad vähendada bisoprolooli hüpotensiiivset toimet.

Beetasümpatomimeetikumid (nt isoprenaliin, dobutamiin): kombinatsioon bisoprolooliga võib vähendada mõlema ravimi toimet.

Sümpatomimeetikumid, mis aktiveerivad nii beeta- kui alfa-adrenoretseptoreid (nt noradrenaliin, adrenaliin): kombinatsioon bisoprolooliga võib esile tuua ravimite alfa-adrenoretseptorite poolt vahendatud vasokonstriktiivsed toimed, mis tõstavad vererõhku. Selliseid koostoimeid peetakse tõenäolisemaks mitteselektiivsete beetablokaatorite puhul.

Samaaegne kasutamine koos antihüpertensiivsete ravimitega ning muude ravimitega, millel esineb vererõhku langetav potentsiaal (nt tritsüklilised antidepressandid, barbituraadid, fenotiasinid) võib suurendada hüpotensiooni riski.

#### Kombinatsioonid, mille kasutamist tuleb kaaluda

Meflokviin: suurenenud bradükardia risk.

Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (välja arvatud MAO-B inhibiitorid): beetablokaatorite hüpotensiiivse toime tugevnemine, kuid samuti hüpertensiivse kriisi tekkerisk.

#### Amlodipiini komponendiga seotud

##### Teiste ravimite mõju amlodipiinile

CYP3A4 inhibiitorid: amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaaasi inhibiitorid, seentevastased asoolid, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada olulist amlodipiini eksoitsiooni suurenemist, mistõttu suureneb risk hüpotensiooni tekkeks. Nende farmakokineetiliste variatsioonide kliiniline väljendus võib olla tugevam eakatel patsientidel. Seega võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad: samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui

selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, liht-naistepuna) puhul.

#### Amlodipiini mõju teistele ravimitele

Amlodipiini vererõhku langetav toime liitub teiste antihüpertensiivsete omadustega ravimite vererõhku langetava toimega.

Takroliimus: amlodipiiniga koosmanustamisel on risk takroliimuse taseme suurenemiseks veres, kuigi selle koostoime farmakokineetiline mehhanism ei ole täielikult teada. Et vältida takroliimuse mürgistust, peab takroliimusega ravitaval patsientidel, kellele manustatakse ka amlodipiini, jälgima takroliimuse taset veres ning vajadusel takroliimuse annust kohandama.

Imetajate rapamütsiini märklaua (mTOR) inhibiitorid: mTOR inhibiitorid, nagu siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A inhibiitor. Samaaegsel kasutamisel mTOR inhibiitoritega võib amlodipiin suurendada mTOR inhibiitorite kontsentratsiooni.

Klaritromütsiin: klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Klaritromütsiini koos amlodipiiniga saavatel patsientidel on suurenenud risk hüpotensiooni tekkeks. Amlodipiini koosmanustamisel klaritromütsiini on soovitatav patsientide hoolikas jälgimine.

Tsüklosporiin: koostoimeuuringuid tsüklosporiini ja amlodipiiniga ei ole tervetel vabatahtlikel või muudel populatsioonidel läbi viidud, välja arvatud siirdatud neeruga patsientidel, kelle puhul täheldati tsüklosporiini kontsentratsiooni suurenemist (keskmise 0%...40%). Siirdatud neeruga amlodipiini saaval patsiendil tuleb kaaluda tsüklosporiini taseme jälgimist ning vajadusel vähendada tsüklosporiini annust.

Simvastatiin: 10 mg amlodipiini korduval manustamisel koos 80 mg simvastatiiniga oli tulemuseks simvastatiini ekspositsiooni suurenemine 77% võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Piirake amlodipiini saavatel patsientidel simvastatiini annus 20 mg-ga ööpäevas.

Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini või varfariini farmakokineetikat.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Sobycombi't ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on selgelt vajalik, kui puudub ohutum alternatiiv ja kui haigus ise põhjustab emale ja lootele suuremat riski.

Bisoprolooli farmakoloogilised toimed võivad kahjulikult mõjuda rasedusele ja/või lootele/vastsündinule. Üldiselt vähendavad beeta-adrenoretseptori blokaatorid platsenta perfusiooni, mida on seostatud kasvupeetuse, emakasisese surma, aborti või varase sünnitustegevusega. Lootel ja vastsündinud lapsel võivad esineda kõrvaltoimed (nt hüpoglükeemia ja bradükardia). Kui ravi beeta-adrenoretseptori blokaatoritega on vajalik, on eelistatavad beeta1-selektiivsed adrenoretseptori blokaatorid.

Bisoprolooli ei tohi raseduse ajal kasutada, kui see ei ole hädavajalik. Kui ravi bisoprolooliga peetakse vajalikuks, tuleb jälgida uteroplatsentaarset verevarustust ja loote kasvu. Kahjulike toimete korral rasedusele või lootele tuleb kaaluda alternatiivset ravi. Vastsündinut tuleb hoolikalt jälgida. Hüpoglükeemia ja bradükardia sümptomid võivad üldiselt tekkida esimese 3 päeva jooksul.

Amlodipiini ohutus raseduse ajal ei ole kindlaks tehtud. Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Kasutamine raseduse ajal on soovitatav üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumise korral ning juhul, kui haigus ohustab ema ja loodet rohkem

kui ravi amlodipiiniga.

#### Imetamine

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada. Ei ole teada kas bisoprolool eritub rinnapiima. Imetamine ei ole soovitatav Sobycombi manustamise ajal.

#### Fertiilsus

Mõnedel kaltsiumikanalite blokaatoritega ravitud patsientidel on teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatoosidide peades. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes uuringus leiti rottidel kõrvaltoimeid isasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Sobycomb võib mõjutada kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Südame koronaartõvega patsientide uuringus ei kahjustanud bisoprolool autojuhtimise võimet. Ravimreaktsioonide individuaalse varieeruvuse tõttu võib siiski autojuhtimise või masinate käsitsemise võime olla häiritud. Sellele tuleb mõelda eriti ravi muutmisel ja ravimi kasutamisel koos alkoholiga.

Amlodipiin võib mõjutada kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui amlodipiini võtvatel patsientidel esineb pearinglust, peavalu, väsimust või iiveldust, võib reaktsiooniga olla pikenenud. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

- Väga sage ( $\geq 1/10$ )
- Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- Harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )
- Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus	
		Bisoprolool	Amlodipiin
Vere ja lümfisüsteemi häired	Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia	–	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Allergilised reaktsioonid	–	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperglükeemia	–	Väga harv
Pühhaatrilised häired	Unehäired (unetus), depressioon	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Luupainajad, hallutsinatsioonid	Harv	–
	Meeleolumuutused (sealhulgas ärevus)	–	Aeg-ajalt
	Segasus	-	Harv
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, peavalu	Sage	Sage
	Sünkoop	Harv	Aeg-ajalt
	Unisus	–	Sage
	Treemor, düsgeusia, hüpesteesia, paresteesia	–	Aeg-ajalt
	Hüpertooniam, perifeerne neuropaatia	–	Väga harv
	Ekstrapüramidaalne häire	-	Teadmata
Silma kahjustused	Vähenenud pisaravoolus (sellele tuleb mõelda, kui patsient kasutab läätsi)	Harv	–

	Konjunktiviit	Väga harv	–
	Nägemishäired (sh kahelinägemine)	–	Sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kuulmishäired	Harv	–
	Tinnitus	–	Aeg-ajalt
Südame häired	Bradükardia	Aeg-ajalt	–
	Südamepuudulikkuse süvenemine	Aeg-ajalt	–
	Atrioventrikulaarse ülejuhte häired	Aeg-ajalt	–
	Südamepekslemine	–	Sage
	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)	–	Aeg-ajalt
	Südamelihaseinfarkt	–	Väga harv
Vaskulaarsed häired	Külmatunne või tuimus jäsemetes	Sage	–
	Nahaõhetus	–	Sage
	Hüpotensioon	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Vaskuliit	–	Väga harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Bronhospasm bronhiaalastmaga või obstruktiivse kopsuhaiguse anamneesiga patsientidel	Aeg-ajalt	–
	Allergiline riniit	Harv	–
	Düspnoe	–	Sage
	Köha, riniit	–	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Oksendamine	Sage	Aeg-ajalt
	Kõhuvalu, düspepsia	–	Sage
	Iiveldus, muutunud sooletegevus (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)	Sage	Sage
	Suukuivus	–	Aeg-ajalt
	Pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia	–	Väga harv
Maksa ja sapiteede häired	Hepatiit	Harv	Väga harv
	Ikterus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (enamasti koos kolestaasiga)	–	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Ülitundlikkusreaktsioonid (kihelus, õhetus)	Harv	–
	Alopeetsia	Väga harv	Aeg-ajalt
	Beetablokaatorid võiivad provotseerida või raskendada psoriaasi või indutseerida psoriaasitaolist löövet	Väga harv	–
	Purpura, naha värvimuutused, hüperhidroos, sügelus, eksanteem, urtikaaria	–	Aeg-ajalt
	Angioödeem, multiformne erüteem, eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus	–	Väga harv
	Lööve	Harv	Aeg-ajalt
	Toksiline epidermaalne nekrolüüs	–	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasnõrkus	Aeg-ajalt	–
	Pahklude turse	–	Sage
	Artralgia, müalgia, seljavalu	–	Aeg-ajalt
	Lihaskrambid	Aeg-ajalt	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Urineerimishäire, noktuuria, sage urineerimine	–	Aeg-ajalt
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Erektsioonihäired	Harv	Aeg-ajalt
	Günekomastia	–	Aeg-ajalt
Üldised häired ja	Asteenia	Aeg-ajalt	Sage

manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Sage	Sage
	Tursed	–	Väga sage
	Rindkerevalu, valu, halb enesetunne	–	Aeg-ajalt
Uuringud	Triglütseriidide suurenemine, maksaensüümide (ALAT, ASAT) aktiivsuse suurenemine	Harv	–
	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus	–	Aeg-ajalt

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Bisoprolooli üleannustamisel (nt 15 mg ööpäevane annus 7,5 mg asemel) on teatatud kolmanda astme AV-blokaadist, bradükardiast ja peeringlusest. Üldiselt on kõige sagedasemad beetablokaatori üleannustamise nähud bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm, äge südamepuudulikkus ja hüpoglükeemia. Seni on teatatud vähestest bisoprolooli üleannustamise juhtudest (maksimaalselt 2000 mg) hüpertensiooni ja/või südame koronaartõvega patsientidel, kellel täheldati bradükardiat ja/või hüpotensiooni; kõik patsiendid paranesisid. Tundlikkus bisoprolooli suurele üksikannusele varieerub inimeseti suures ulatuses ja südamepuudulikkusega patsiendid on tõenäoliselt väga tundlikud.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et suur amlodipiini üleannustamine võib põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ja tõenäoliselt reflektorset tahhükardiat. On teatatud väljendunud ja tõenäoliselt pikaajalisest süsteemisest hüpotensioonist, sh surmaga lõppevast šokist.

### Ravi

Üleannustamise korral tuleb ravi Sobycombi'ga lõpetada ning alustada toetava ja sümptomaatilise raviga. Oodatavate farmakoloogiliste toimete ja teiste beetablokaatorite soovitude alusel tuleb kliinilisel vajadusel kaaluda järgmisi üldisi meetmeid.

**Bradükardia:** manustage intravenoosselt atropiini. Kui ravivastus ei ole piisav, võib ettevaatlikult manustada isoprenaliini või muud positiivsete kronotroopse toimega ravimit. Teatud tingimustel võib olla vajalik südamestimulaatori transvenoosne paigaldamine.

**Hüpotensioon:** tuleb manustada intravenoosselt vedelikke ja vasopressoreid. Intravenoosne glükagoon võib olla kasulik. Amlodipiini üleannustamise tõttu tekkinud kliiniliselt olulise hüpotensiooni korral tuleb kardiovaskulaarsüsteemi aktiivselt toetada, sealhulgas sageli jälgida kardiaalset ja respiratoorset talitlust, tõsta jäsemed kõrgemale ja jälgida ringleva vedeliku mahtu ning väljutatava uriini hulka. Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamiseks võib manustada vasokonstriktoreid, kui see pole vastunäidustatud. Kaltsiumikanalite blokaadi tühistamisele võib kaasa aidata veenisiseselt manustatud kaltsiumglükonaat.

**AV blokaad (teine või kolmas aste):** patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ravida isoprenaliini infusiooniga või paigaldada transvenoosselt südamestimulaator.

**Südamepuudulikkuse äge süvenemine:** manustage i.v. diureetikume, inotroopse toimega ravimeid, vasodilataatoreid.

**Bronhospasm:** manustage bronhodilataatoreid, nagu isoprenaliin, beeta2-sümpatomimeetikumid ja/või aminofülliin.

**Hüpoglükeemia:** manustage i.v. glükoosi.

Mõnedel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. Aktiivsõe manustamine tervetele vabatahtlikele kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendas amlodipiini imendumist.

Piiratud andmed viitavad, et bisoprolool on raskesti dialüüsitav. Et amlodipiin seondub suures ulatuses plasmavalkudega, ei ole dialüüsist tõenäoliselt kasu.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: beetablokaatorid; beetablokaatorite teised kombinatsioonid, ATC kood: C07FB07.

#### Bisoprolool

Bisoprolool on väga selektiivne beeta1-adrenoretseptoreid blokeeriv aine ilma sisemise stimuleeriva ja olulise membraane stabiliseeriva aktiivsusega. Sel esineb madal afiinsus ainult bronhide ja veresoonte silelihaste beeta2-retseptori suhtes ning ainevahetuse regulatsiooniga seotud beeta2-retseptorite suhtes. Seetõttu ei oodata üldiselt, et bisoprolool mõjutaks hingamisteede vastupanu ja beeta2-retseptorite poolt vahendatud metaboolseid toimeid. Selle beeta1-selektiivsus ulatub terapeutilisest annusevahemikust väljapoole.

Ägedal manustamisel südame koronaartõvega patsientidele, kellel puudub krooniline südamepuudulikkus, vähendab bisoprolool südame löögisagedust ja löögimahtu ning seega südame väljutusmahtu ja hapnikutarbimist. Kroonilisel manustamisel algselt suurenenud perifeerne vastupanu väheneb.

#### Amlodipiin

Amlodipiin on dihidropüridiini rühma kaltsiumioonide sissevoolu inhibiitor (aeglase kanali blokaator või kaltsiumioonide antagonist) ning pärsib kaltsiumioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on põhjustatud otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastesse. Täpset mehhanismi, mille abil amlodipiin stenokardiat leevendab, veel täielikult ei teata, kuid amlodipiin vähendab üldist isheemilist koormust kahe allpool esitatud toime kaudu:

1. Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole ja sellega vähendab perifeerset koguvastupanu (järelkoormust) südametööle. Et südame löögisagedus jääb stabiilseks, toob südame koormuse vähendamine kaasa nii müokardi väiksema energiatarbimise kui ka väiksema hapnikuvajaduse.
2. Amlodipiini toimemehhanism on tõenäoliselt seotud sellega, et see laiendab ka peamisi koronaarartereid ja -arterioole nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte laienemine suurendab müokardi hapnikuga varustatud koronaararterite spasmiga patsientidel (Prinzmetali või muu stenokardia).

Annustamine üks kord ööpäevas vähendab hüpertensiooniga patsientidel kogu 24-tunnise perioodi vältel kliiniliselt oluliselt vererõhku nii lamavas kui ka seisvas asendis. Toime aeglase alguse tõttu ei teki amlodipiini manustamisel ägedat hüpotensiooni.

Stenokardiaga patsientidel suurendab amlodipiini manustamine üks kord ööpäevas üldist koormustaluvust, pikendab aega stenokardia tekkimiseni ja 1 mm ST-segmendi depressiooni tekkeni ning vähendab stenokardiahoogude sagedust ja glütserüültrinitraadi tablettide vajadust.

Amlodipiin ei ole seotud ühegi metaboolse kõrvaltoimega ega plasma lipiididesisalduse muutusega ja sobib kasutamiseks astma-, diabeedi- ning podagrahaigetel.

#### Kombineeritud ravimi farmakodünaamiline toime

See kombinatsioon võimaldab suurendada antihüpertensiivset toimet kahe toimeaine komplementaarse toimemehhanismi abil: kaltsiumikanalite blokaatori amlodipiini vasoselektiivne toime (perifeerse vastupanu vähenemine) ja kardioselektiivse beetablokaatori bisoprolooli toime (südame väljutusmahu vähenemine).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine, jaotumine

#### *Bisoprolool*

Suukaudse manustamise järgselt bisoprolool imendub ja selle bioloogiline saadavus on ligikaudu 90%. Jaotusruumala on 3,5 l/kg. Bisoprolool seondub plasmavalkudega ligikaudu 30% ulatuses.

#### *Amlodipiin*

Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64 kuni 80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringutes on näidatud, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega. Toidu tarvitamine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

### Biotransformatsioon, eritumine

#### *Bisoprolool*

Bisoprolool eritub organismist kahel teel. 50% metaboliseeritakse maksas inaktiivseteks metaboliitideks, mis seejärel eritatakse neerude kaudu. Ülejäänud 50% eritatakse neerude kaudu muutumatul kujul. Kogukliirens on ligikaudu 15 l/h. 10...12 tunnine poolväärtusaeg plasmas annab pärast üks kord ööpäevas annustamist 24-tunnise toime.

#### *Amlodipiin*

Plasma eliminatsiooni lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ja see sobib üks kord ööpäevas annustamisele. Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult inaktiivseteks metaboliitideks. Uriiniga eritub 10% amlodipiinist muutumatul kujul ja 60% metaboliitidena.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Bisoprolooli kineetika on lineaarne ega sõltu vanusest.

### Kasutamine maksa- ja neerukahjustuse korral

Kuna bisoprolooli eritumine toimub ühesugusel määral neerude ja maksa kaudu, ei ole maksa- või neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada.

Amlodipiini manustamise kohta maksakahjustusega patsientidele on kliinilisi andmeid väga piiratud hulgas. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens aeglustunud koos sellest tuleneva pikema poolväärtusajaga ja AUC suurenemisega ligikaudu 40...60%.

### Kasutamine eakatel

Aeg amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni on eakatel ja noorematel isikutel sarnane. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens vähenema, mistõttu suureneb nii AUC kui ka pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg. AUC suurenemine ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenedamine südame paispuudulikkusega patsientidel olid uuritud vanuserühma jaoks ootuspärased.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

#### Bisoprolool

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Nagu teised beetablokaatorid, põhjustas bisoprolool suurtes annustes toksilisust emasloomale (vähenenud toidutarbimine ja kehakaalu langus) ja lootele (suurenenud resorptsioonide esinemissagedus, järglaste vähenenud sünnikaal, füüsilise arengu pidurdumine), kuid ei olnud teratogeenne.

#### Amlodipiin

##### *Reproduktsoonitoksilisus*

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktsooniuringutes ilmnisid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg alusel) poegimise edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

##### *Viljakushäired*

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne\* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, mg/m<sup>2</sup> alusel), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises uuringus rottidel, kus isaseid rotte raviti amlodipiinbesilaadiga 30 päeva jooksul annuses, mis oli võrreldav inimeste annusega mg/kg alusel, leiti folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosteroonisisalduse vähenemist plasmas ning sperma tiheduse ja küpsete spermatiidide ning Sertoli rakkude arvu vähenemist.

##### *Kartsinogenees, mutagenees*

Rottidel ja hiirtel, kes said kaks aastat toiduga amlodipiini kontsentratsioonides, mis andsid ööpäevaseks annusetasemeks 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas, ei täheldatud kartsinogeensuse nähte. Suurim annus (hiirtel sarnane 10 mg amlodipiini ööpäevas maksimaalse soovitatava kliinilise annusega inimestel ja rottidel kaks korda suurem\* mg/m<sup>2</sup> alusel) oli lähedal maksimaalsele talutavale annusele hiirtel, kuid mitte rottidel.

Mutageensuse uuringud ei näidanud ravimiga seotud toimeid ei geeni ega ka kromosoomi tasemel.

\*Põhineb patsiendi 50 kg kehakaalul.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat (E470b)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitada temperatuuril kuni 30°C.

Säilitada originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstuna.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blister (OPA/Al/PVC-Al foolium): 28, 30, 56, 60, 84 ja 90 tabletti pappkarbis.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.  
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

5 mg/5 mg: 850614  
5 mg/10 mg: 850414  
10 mg/5 mg: 850714  
10 mg/10 mg: 850514

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

5 mg/5 mg  
5 mg/10 mg  
10 mg/5 mg  
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2014  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.11.2019

10 mg/10 mg  
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.09.2014  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.11.2019

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Märts 2021