

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,  
МАКЕТ НА ОПАКОВКА И ЛИСТОВКА**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	10140248/49/20/51
Разрешение №	62247-50 19-04-2023
BG/MA/MP	
Одобрение №	

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Собикомби 5 mg/5 mg таблетки  
Собикомби 5 mg/10 mg таблетки  
Собикомби 10 mg/5 mg таблетки  
Собикомби 10 mg/10 mg таблетки

Sobycombi 5 mg/5 mg tablets  
Sobycombi 5 mg/10 mg tablets  
Sobycombi 10 mg/5 mg tablets  
Sobycombi 10 mg/10 mg tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Собикомби 5 mg/5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg бизопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*) и 5 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*)).

### Собикомби 5 mg/10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg бизопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*) и 10 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*)).

### Собикомби 10 mg/5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg бизопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*) и 5 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*)).

### Собикомби 10 mg/10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg бизопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*) и 10 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*)).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Собикомби 5 mg/5 mg таблетки: бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове (диаметър: 6,9–7,1 mm, дебелина: 3,0–5,0 mm).

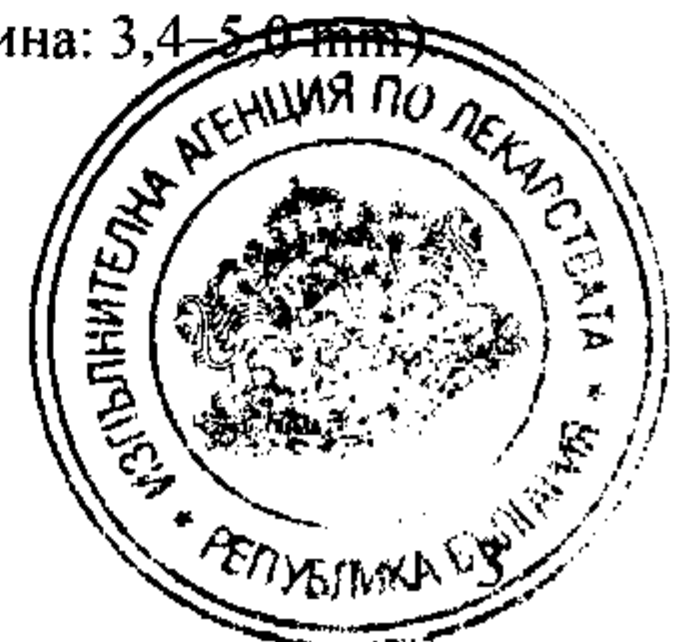
Собикомби 5 mg/10 mg таблетки: бели, кръгли, леко двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове и гравирани с CS от едната страна (диаметър: 10,0–10,2 mm, дебелина: 3,4–5,0 mm).

Собикомби 10 mg/5 mg таблетки: бели, овални, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна (дължина: 13,0–13,3 mm, ширина: 8 mm, дебелина: 3,4–5,0 mm). Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

Собикомби 10 mg/10 mg таблетки: бели, кръгли, леко двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове и с делителна черта от едната страна (диаметър: 10,0–10,2 mm, дебелина: 3,4–5,0 mm). Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания



Собикомби е предназначен за заместителна терапия при лечение на есенциална хипертония и/или стабилна исхемична болест на сърцето при пациенти с вече постигнат контрол с бизопролол и амлодипин, прилагани едновременно при същото ниво на дозиране, както и в комбинацията.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Препоръчваната доза Собикомби е една таблетка дневно.

Комбинация с фиксирана доза не е подходяща за начална терапия.

Преди преминаването към Собикомби, пациентите трябва да бъдат контролирани с постоянни дози от монокомпонентите, приемани по същото време. Дозата на Собикомби трябва да се основава на дозите на отделните компоненти на комбинацията по време на преминаване към комбинацията.

Ако се изисква промяна на дозировката за всяко от активните вещества на фиксираната комбинация поради някаква причина (например новодиагностицирано свързано заболяване, промяна на състоянието на пациента или поради лекарствени взаимодействия), отделните компоненти трябва да се използват отново за да се определи дозировката.

Внезапното преустановяване на лечението не се препоръчва, защото може да доведе до остро влошаване на състоянието на болните.

### Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата.

### Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Амлодипин не подлежи на диализа. Амлодипин трябва да се прилага с особено внимание при пациенти, подложени на хемодиализа (вж. точка 4.4).

В случай на тежка бъбречна недостатъчност (креатинин клирънс < 20 ml/min) дневната доза на бизопролол не трябва да надвишава 10 mg.

### Чернодробно увреждане.

Препоръки за дозиране не са установени при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на амлодипин не е проучена при тежко чернодробно увреждане. В случай на тежко чернодробно увреждане дневната доза на бизопролол не трябва да надвишава 10 mg.

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Собикомби при деца под 18 години не са установени. Собикомби не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 18 години.

### Начин на приложение

Собикомби таблетки трябва да се приема сутрин и могат да се приемат с или



трябва да се поглъщат с течност и не трябва да се дъвчат.

### 4.3 Противопоказания

#### Свързани с бизопролол:

- остра сърдечна недостатъчност или по време на епизоди на декомпенсация на сърдечна недостатъчност, изискващи i.v. инотропна терапия,
- кардиогенен шок,
- втора или трета степен AV блок (без пейсмейкър),
- синдром на болния синусов възел,
- синоатриален блок,
- симптоматична брадикардия,
- симптоматична хипотония,
- тежка бронхиална астма,
- тежки форми на периферно артериално оклузивно заболяване или синдром на Рейно,
- нелекуван феохромоцитом (виж точка 4.4),
- метаболитна ацидоза.

#### Свързани с амлодипин:

- тежка хипотония,
- шок (включително кардиогенен шок),
- обструкция на оттичането на кръвта от лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза),
- хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда.

#### Свързани със Собикомби:

- свръхчувствителност към бизопролол, амлодипин, дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По специално при пациенти с исхемична болест на сърцето, преустановяването на терапията със Собикомби, поради съставката бизопролол, не трябва да става внезапно, освен ако не е изрично показано, защото това може да доведе до влошаване на състоянието на сърцето.

При започване и прекратяване на лечението със Собикомби, поради наличието на бизопролол, се налага редовен мониторинг.

Собикомби трябва да се прилага с внимание заради бизопролол при:

- бронхоспазъм (бронхиална астма, обструктивна белодробна болест), захарен диабет, показващ големи вариации на нивата на кръвната захар; симптомите на хипогликемия може да се маскират,
- стриктно гладуване/диета,
- по време на десенсибилизираща терапия. Както при други бета-блокери, бизопролол може да увеличи чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции. Лечението с епинефрин не винаги може да доведе до очаквания терапевтичен ефект,
- първа степен AV блок,
- ангина на Принцметал: Наблюдавани са случаи на коронарен вазоспазъм. Въпреки високата си бета1-селективност, при пациентите с ангина на Принцметал, приемащи бизопролол, пристъпи на стенокардия не могат да бъдат напълно изключени.
- периферно артериално оклузивно заболяване. Може да се получи засилване на оплакванията, особено в началото на терапията,
- обща анестезия.



Комбинацията на бизопролол с калциеви антагонисти от групата на верапамил или дилтиазем, с антиаритмични лекарствени средства клас I и с антихипертензивни лекарства с централно действие, по принцип не се препоръчва, за подробности, виж точка 4.5.

#### Пациенти, подложени на обща анестезия

При пациенти, подложени на обща анестезия, бета-блокадата намалява случаите на аритмия и миокардна исхемия по време на въвеждане в анестезия и интубиране, както и в постоперативния период. Понастоящем се препоръчва поддържащата бета-блокада да бъде продължена периоперативно. Анестезиологът трябва да бъде добре запознат с бета-блокадата, поради възможни взаимодействия с други лекарствени средства, водещи до брадиаритмии, намаляване на рефлекторната тахикардия и понижена рефлекторна способност за компенсация на кръвозагубага. Ако е необходимо преустановяване на бета-блокиращата терапия преди хирургичната интервенция, това трябва да стане постепенно и да приключи 48 часа преди анестезията.

#### Пациенти с бронхиална астма или други хронични обструктивни белодробни заболявания

Въпреки че кардиоселективните (бета-1) бета-блокери могат да имат по-малък ефект върху белодробната функция от неселективните бета-блокери, както при всички бета-блокери, те трябва да се избягват при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест, освен ако не съществуват убедителни клинични причини за тяхното приложение. Когато такива причини съществуват, бизопролол може да бъде използван с повишено внимание. При пациенти с обструктивни нарушения на дихателните пътища, лечението с бизопролол трябва да бъде стартирано с възможно най-ниската доза и пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани за поява на нови симптоми (например диспнея, невъзможност за извършване на тренировка, кашлица). При бронхиална астма или други хронични обструктивни белодробни заболявания, които могат да предизвикат симптоми, се препоръчва едновременно приложение на бронходилатираща терапия. Понякога, при пациенти с астма, може да се появи повишение на резистентността на дихателните пътища, което може да наложи увеличаване дозата на бета2-стимуланти.

#### Пациенти с псориазис

Пациенти с псориазис или анамнеза за псориазис трябва да приемат бета-блокери (напр. бизопролол), само след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

#### Пациенти с феохромоцитом

При пациенти с феохромоцитом бизопролол се прилага само след алфа-рецепторна блокада.

#### Тиреотоксикоза

По време на лечение с бизопролол може да се маскират симптомите на тиреотоксикоза.

#### Хипертонична криза

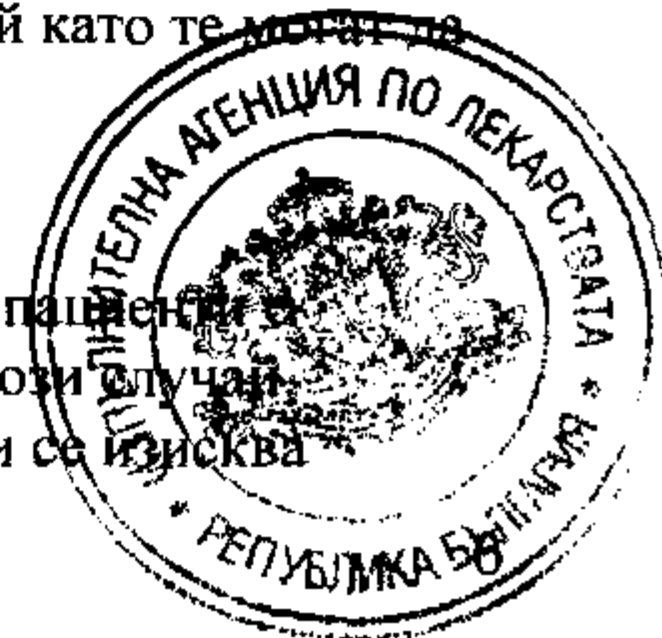
Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са доказани.

#### Пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват внимателно поради съдържането на амлодипин. По време на едно продължително плацебо-контролирано клинично изпитване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV), се съобщава за по-висока честота на белодробен оток в групата, лекувана с амлодипин, в сравнение с групата, третирана с плацебо. Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да увеличат риска от бъдещи сърдечносъдови инциденти и смърт.

#### Употреба при пациенти с увредена чернодробна функция

Полуживотът на амлодипин е удължен и AUC стойностите са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране в този случай. Приемът на амлодипин трябва да започне от долния край на дозовия обхват и се изисква



повишено внимание, както при първоначалното лечение така и при повишаване на дозата. Бавно титриране на дозата и внимателно наблюдение може да се наложи при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### Употреба при бъбречна недостатъчност

Амлодипин може да се използва при такива пациенти в стандартни дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира.

#### Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Свързани с бизопролол

##### Комбинации, които не се препоръчват

Калциеви антагонисти от верапамил тип и в по-малка степен от дилтиазем тип: Негативно влияние върху контрактилитета и върху атрио-вентрикуларното провеждане. Интравенозното приложение на верапамил при пациенти с лечение с  $\beta$ -блокери, може да доведе до тежка хипотензия и атриовентрикуларен блок.

Централно действащи антихипертензивни лекарства като клонидин и други (напр. метилдопа, моксонидин, рилменидин): Едновременната употреба на централно действащи антихипертензивни лекарствени средства може да влоши сърдечната недостатъчност чрез намаляване на централния симпатиков тонус (намаляване на сърдечната честота и дебит, вазодилатация). Внезапно спиране, особено ако е преди преустановяване на бета-блокера, може да увеличи риска от хипертония вследствие на „rebound“ - ефект.

##### Комбинации, които трябва да се използват с внимание

Калциеви антагонисти, от дихидропиридинов тип, като фелодипин и амлодипин: Едновременната употреба може да повиши риска от хипотензия, възможно е и увеличаване на риска от допълнително влошаване на систолната функция на сърцето при пациенти със сърдечна недостатъчност

Клас I антиаритмици (напр. хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропafenон): Възможно е засилване на ефекта върху времето за атрио-вентрикуларно провеждане и увеличаване на отрицателния инотропен ефект.

Клас III антиаритмични лекарствени продукти (напр. амиодарон): Може да се засили ефекта върху времето за атрио-вентрикуларно провеждане.

Локални бета-блокери (напр. капки за очи за лечение на глаукома), могат да засилят системния ефект на бизопролол.

Парасимпатикомиметици: Едновременната употреба може да увеличи времето на атрио-вентрикуларно провеждане, както и риска от брадикардия.

Инсулин и перорални антидиабетни лекарства: Засилване ефекта на понижаване на кръвната захар. Блокадата на бета-адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия.

Анестетици: Намаляване на рефлекторната тахикардия и повишаване на риска от хипотензия (за допълнителна информация относно обща анестезия, виж също точка 4.4).





Дигиталисови гликозиди: Намаляване на сърдечната честота, увеличение на времето за атрио-вентрикуларно провеждане.

Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС): НСПВС могат да редуцират хипотензивния ефект на бизопролол.

$\beta$ -симпатомиметици (напр. изопреналин, добутамин): Комбинирането им с бизопролол може да намали ефекта и на двете лекарствени средства.

Симпатикомиметици, които активират както  $\beta$ - така и  $\alpha$ -адренорецепторите (напр. норадреналин, адреналин): Комбинирането им с бизопролол може да демаскира  $\alpha$ -адренорецепторномедираната вазоконстрикция на тези агенти, водещо до повишаване на кръвното налягане. Счита се, че такива взаимодействия са по-вероятни с неселективни  $\beta$ -блокери.

Едновременна употреба с антихипертензивни средства, както и с други лекарства с понижаващ кръвното налягане потенциал (напр. трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазини) може да увеличи риска от хипотония.

#### Комбинации, които трябва да се обмислят

Мефлокин: повишен риск от брадикардия.

Моноаминоксидазни инхибитори (с изключение на MAO-B инхибитори): Засилен хипотензивен ефект на бета-блокерите, но също така и риск от хипертонична криза.

#### Свързани с амлодипин

##### Ефекти на другите лекарствени продукти върху амлодипин

Инхибитори на CYP3A4: Едновременната употреба на амлодипин с мощни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значително увеличение на експозицията на амлодипин, водеща до повишен риск от хипотония. Клиничните прояви на тези ФК промени могат да бъдат по-изразени при пациенти в напреднала възраст. Може да се наложи клинично наблюдение и коригиране на дозата.

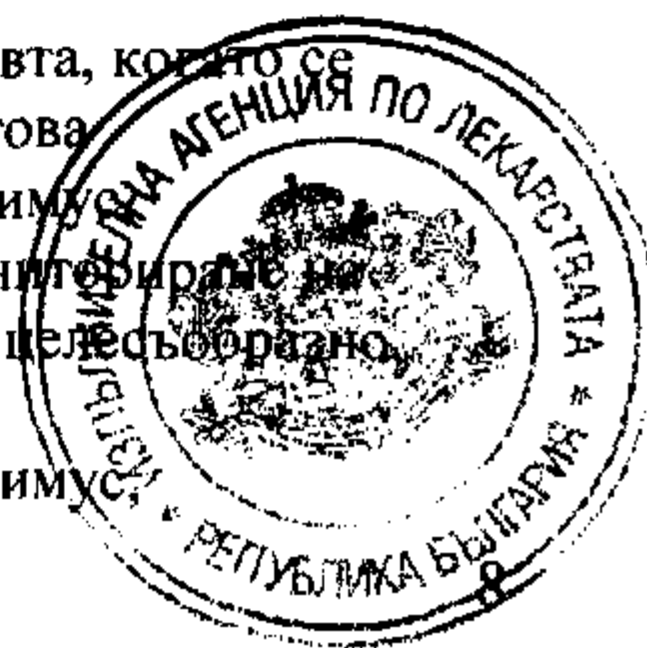
Индуктори на CYP3A4: При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

##### Ефекти на амлодипин върху другите лекарствени продукти

Ефектите на амлодипин върху понижаване на кръвното налягане засилват ефекта на другите лекарствени продукти с антихипертензивно действие.

Такролимус: Съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с амлодипин, но фармакокинетичния механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичност на такролимус приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус изисква мониториране на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, когато е целесъобразно.

Прицелни за рапамицин (mTOR) инхибитори: mTOR инхибитори като сиролимус





темсиролимус и еверолимус са субстрати на СYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на СYP3A. При едновременната употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

**Кларитромицин:** Кларитромицин е инхибитор на СYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.

**Циклоспорин:** Няма проучвания за лекарствени взаимодействия, проведени с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, където се наблюдават променливи повишения (средно с 0% до 40%) на най-ниските концентрации на циклоспорин. Трябва да се обмисли за мониторинг на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с амлодипин, а дозата на циклоспорин трябва да се намали според необходимостта.

**Симвастатин:** Едновременното прилагане на многократни дози от 10 mg амлодипин с дози от 80 mg симвастатин води до 77% увеличение на експозицията на симвастатин в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин. Дозата на симвастатин при пациенти, които приемат амлодипин, трябва да се ограничи до 20 mg дневно.

По време на клиничните изпитвания за оценка на взаимодействията, амлодипин не е повлиял фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Собикомби не трябва да се използва по време на бременност, освен при абсолютна необходимост, когато няма по-безопасна алтернатива или когато заболяването само по себе си води до по-голям риск за майката и плода.

Бизопролол има фармакологични действия, които могат да предизвикат увреждащи ефекти върху бременността и/или върху плода/новороденото. По принцип, бета-адренорецепторните блокери намаляват плацентарната перфузия, което може да се свърже със забавяне на растежа, вътрематочна смърт, аборт или преждевременно раждане. Нежеланите реакции (напр. хипогликемия и брадикардия) могат да се появят при плода и новороденото. Ако лечението с бета-адренорецепторни блокери е необходимо, за предпочитане са бета 1-селективните адренорецепторни блокери.

Бизопролол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е крайно необходимо. Ако лечението с бизопролол се счита за необходимо, трябва да се наблюдават утеро-плацентарния кръвоток и растежа на плода. В случай на увреждащи ефекти върху бременността или плода, трябва да се обмисли алтернативно лечение. Новородените трябва стриктно да се наблюдават. Симптоми на хипогликемия и брадикардия по принцип, се очакват през първите 3 дни.

Безопасността на амлодипин по време на бременност при човека не е установена. При изследванията върху животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Използване по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване носи по-голям риск за майката и плода.

##### Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата за майката, получена с кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3-7%, максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Не е известно дали бизопролол се екскретира в кърмата. Не се препоръчва кърмене по време на приложение на Собикомби.



### Фертилитет

Обратими биохимични промени в областта на главичката на сперматозоидите са били докладвани при някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно изследване върху плъхове са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Собикомби може да влияе слабо или умерено върху способността за шофиране и работа с машини.

При проучване с пациенти с исхемична болест на сърцето, бизопролол не влошава способността за шофиране. Въпреки това, поради индивидуалните различия на реакциите към лекарството, способността за шофиране на превозно средство или работа с машини може да се влоши. Това трябва да се има предвид, особено при промяна на лечението, както и при употреба на алкохол.

Амлодипин може да има незначително или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациенти, приемащи амлодипин, страдат от световъртеж, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

- Много чести ( $\geq 1/10$ )
- Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )
- Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )
- Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )
- Много редки ( $< 1/10\ 000$ )
- С неизвестна честота (не може да се предвиди от наличните данни)

#### Таблично изброяване на нежеланите реакции

MedDRA Системно органа класификация	Нежелани реакции	Честота	
		Бизопролол	Амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения, тромбоцитопения	–	Много редки
Нарушения а имунната система	Алергични реакции	–	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	–	Много редки
Психични нарушения	Нарушения на съня (инсомния), депресия	Нечести	Нечести
	Кошмари, халюцинации	Редки	–
	Промени в настроението (включително тревожност)	–	Нечести
	Обърканост		
Нарушения на нервната система	Замайване, главоболие	Чести	–
	Синкоп	Редки	–
	Сънливост	–	–
	Тремор, промяна във вкуса, хипоестезия,	–	–



	парестезия		
	Повишен мускулен тонус (хипертонус), периферна невропатия	–	Много редки
	Екстрапирамидни нарушения	-	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Намалено сълзотечение (да се има предвид при пациенти, използващи лещи)	Редки	–
	Конюнктивит	Много редки	–
	Нарушения на зрението (включително диплопия)	–	Чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Нарушения на слуха	Редки	–
	Тинитус	–	Нечести
Сърдечни нарушения	Брадикардия	Нечести	–
	Влошаване на сърдечната недостатъчност	Нечести	–
	Нарушения на AV-проводимостта	Нечести	–
	Палпитации	–	Чести
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	–	Нечести
	Инфаркт на миокарда		Много редки
Съдови нарушения	Усещане за студ или изтръпване на крайниците, хипотония	Чести	–
	Зачервяване на лицето	–	Чести
	Хипотония	Нечести	Нечести
	Васкулит	–	Много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Бронхоспазъм при пациенти с бронхиална астма или анамнеза за хронична обструктивна белодробна болест	Нечести	–
	Алергичен ринит	Редки	–
	Диспнея	–	Чести
	Кашлица, ринит	–	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане,	Чести	Нечести
	Коремна болка, диспепсия	–	Чести
	Гадене, променени в мотилитета на червата (включително диария и констипация)	Чести	Чести
	Сухота в устата	–	Нечести
	Панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците	–	Много редки
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит	Редки	Много редки
	Жълтеница, повишаване на чернодробните ензими (предимно в свързана с холестаза)	–	Много редки
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Реакции на свръхчувствителност (пруритус, зачервяване)	Редки	
	Алоpecia	Много редки	Нечести
	β-блокери може да провокират или да влошат псориазис или да предизвикат подобен на псориазис обрив)	Много редки	



	Пурпура, обезцветяване на кожата, хиперхидроза, пруритрус, екзантема, уртикария	–	Нечести
	Ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, оток на Квинке, фоточувствителност	–	Много редки
	Обрив	Редки	Нечетни
	Токсична епидермална некролиза	-	С неизвестна честота
Мускулно-скелетни нарушения и на съединителната тъкан	Мускулна слабост	Нечести	–
	Подуване на глезените	–	Чести
	Артралгия, миалгия, болка в гърба	–	Нечести
	Мускулни крампи	Нечести	Чести
Бъбречни и уринарни нарушения	Нарушения в уринирането, никтурия, повишена честота на уриниране	–	Нечести
Нарушения на репродуктивната система и гърдите	Еректилна дисфункция	Редки	Нечести
	Гинекомастия	–	Нечести
Общи нарушения и на мястото на приложението	Астения	Нечести	Чести
	Умора	Чести	Чести
	Едем	–	Много чести
	Болка в гърдите, болка, неразположение	–	Нечести
Изследвания	Увеличени триглицериди	Редки	–
	Увеличени чернодробни ензими (ALAT, ASAT)		
	Увеличаване на теллото, отслабване	–	Нечести

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8 ,

1303 София,

тел.: +359 2 8903417,

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

##### Симптоми

При предозиране с бизопролол (напр. дневна доза от 15 mg вместо 7,5 mg) са наблюдавани трета степен AV-блок, брадикардия и замаяване. Най-честите признаци, очаквани при предозиране с бета-блокери, са брадикардия, хипотония, бронхоспазм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия. Досега са съобщени няколко случая на предозиране с бизопролол (максимум: 2000 mg) при пациенти с хипертония и/или сърдечносъдово заболяване; всички пациенти са се възстановили. Има широки индивидуални различия в чувствителността към единична висока доза бизопролол и вероятно пациентите със сърдечна недостатъчност са много чувствителни.

Наличните данни показват, че значителното предозиране с амлодипин може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и възможна рефлекторна тахикардия. Има съобщения за изразена и вероятно продължителна системна хипотония достигаща до шок с фатален изход.



Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

### Лечение

В случай на предозиране, терапията с Собикомби трябва да се спре и да се проведе поддържащо и симптоматично лечение. Базирайки се на очакваните фармакологични действия и препоръки за другите бета-блокери, трябва да се имат предвид следните общи мерки, когато това е клинично обосновано.

**Брадикардия:** интравенозно приложение на атропин. Ако отговорът е неадекватен, може с внимание да се приложи изопреналин или друго средство с положителни хронотропни свойства. При някои обстоятелства може да е необходимо трансвенозно въвеждане на пейсмейкър.

**Хипотония:** трябва да се прилагат интравенозно течности и вазоконстриктори. Може да е полезно интравенозно приложение на глюкагон. Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране на амлодипин, налага активно поддържане на сърдечната дейност и дихателната функция, повдигане на крайниците и обръщане на внимание на циркулаторния обем и отделянето на урината. Прилагането на вазоконстриктор може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, ако няма противопоказание за употребата му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да бъде полезно за обръщане на ефектите на блокиране на калциевите канали.

**AV блок (втора или трета степен):** Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани и лекувани с инфузия изопреналин или поставяне на пейсмейкър.

**Остра влошаване на сърдечна недостатъчност:** Прилагане интравенозно на диуретици, инотропни средства, съдоразширяващи средства.

**Бронхоспазм:** Прилагане на лечение с бронходилататори като изопреналин, бета2-симпатикомиметични лекарства и / или аминофилин.

**Хипогликемия:** прилагане интравенозно на глюкоза.

Стомашната промивка може да помогне в някои случаи. При здрави доброволци е доказано, че употребата на активен въглен до 2 часа след приложението на амлодипин 10 mg е довела до намаляване на степента на абсорбция на амлодипин.

Ограничени данни предполагат, че бизопролол трудно се диализира. Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с протеините, малко е вероятно диализата да бъде от полза.

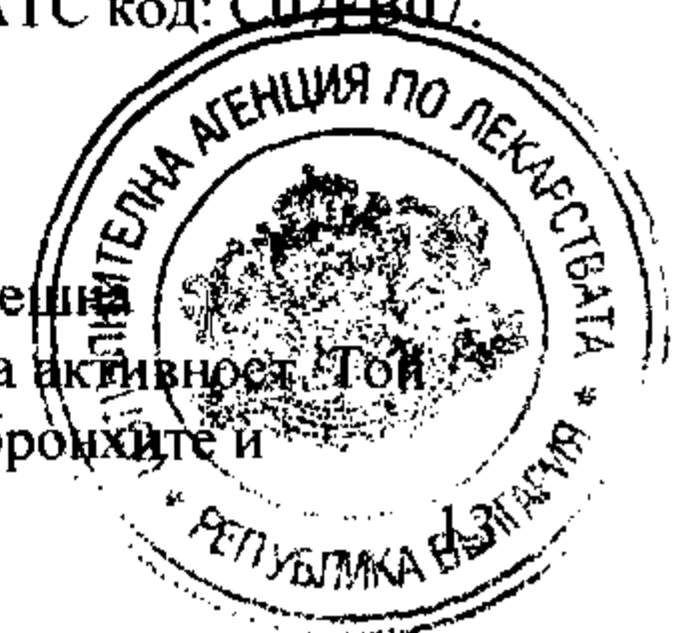
## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: бета-блокиращи средства, други комбинации, АТС код: С07FB07.

#### Бизопролол

Бизопролол е високо селективен бета-1 адренероцепторен блокер без от вътрешна симпатомиметична активност и без свързаната с нея мембраностабилизираща активност. Той показва само слаб афинитет към бета2-рецепторите на гладките мускули на бронхите и





съдовете, както и на бета2-рецепторите, имащи отношение към метаболитната регулация. Затова, по принцип, не се очаква бизопролол да влияе на резистентността на дихателните пътища и бета2-медираните метаболитни ефекти. Бета1-селективността на бизопролол е извън терапевтичните дозови граници.

При начално приложение при пациенти с исхемична болест на сърцето без хронична сърдечна недостатъчност, бизопролол намалява сърдечната честота и ударния обем и по този начин намалява сърдечния дебит и консумацията на кислород. При продължително приложение първоначално повишеното периферно съпротивление намалява.

### Амлодипин

Амлодипин е инхибитор на калциевия йонен инфлукс от групата на дихидропиридините (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевия йон), който потиска трансмембранното навлизане на калциевы йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Механизмът на антихипертензивно действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, чрез който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване по следните два механизма:

1. Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и по този начин намалява общото периферно съпротивление (следнатоварването), срещу което сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това облекчаване на сърцето намалява енергийната консумация и нуждите от кислород на миокарда.

2. Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните области. Тази дилатация увеличава притока на кислород към миокарда при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Принцметал или вариабилна стенокардия).

При пациенти с хипертония, дозирането веднъж дневно осигурява клинично значимо намаление на артериалното налягане и в легнало, и в изправено положение, в продължение на 24 часа. Поради бавното начало на действие, острата хипотония не се среща при неговото приложение.

При пациенти със стенокардия приложението на амлодипин веднъж дневно увеличава времето на физическо натоварване, времето до провокиране на ангиозния пристъп и времето за депресия на ST сегмента с 1mm и намалява както честотата на пристъпите на стенокардия, така и приема на таблетки глицерилтринитрат.

Амлодипин не води до никакви метаболитни нежелани реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

### Фармакодинамичен ефект на комбинирания продукт

Тази комбинация позволява засилване на антихипертензивния ефект в резултата на допълващия се механизъм на действията на двете активни съединения: вазоселективният ефект на блокера на калциевите канали (намаление на периферното съпротивление) и кардиоселективното действие на бета-блокера бизопролол (намаляване на сърдечния дебит).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция, разпределение

*Бизопролол*





Бизопролол се абсорбира и има биологична наличност около 90% след перорално приложение. Обемът на разпределение е 3,5 l/kg. Свързането на бизопролол с плазмените протеини е около 30%.

#### *Амлодипин*

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с пикови плазмени нива между 6-12 часа след приема на дозата. Абсолютната бионаличност се очаква да бъде между 64 и 80%. Обемът на разпределение е около 21 l/kg. Ин витро изследвания са показали, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Бионаличността на амлодипин не се влияе от приема на храна.

#### Биотрансформация / Елиминирание

##### *Бизопролол*

Бизопролол се елиминира от организма по два пътя. 50% се метаболизира от черния дроб до неактивни метаболити, които след това се екскретират чрез бъбреците. Останалите 50% се отделят от бъбреците в неметаболизирана форма. Общият клирънс е приблизително 15 l/h. Времето на полуживот в плазмата е 10-12 часа и осигурява 24 часов ефект при дозиране веднъж дневно.

##### *Амлодипин*

Крайният плазмен елиминационен полуживот е около 35-50 часа и се достига при еднократно дневно приложение. Амлодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб до неактивни метаболити, като в урината се екскретират 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите.

#### Линейност/нелинейност

Бизопролол има линейна, независима от възрастта кинетика.

#### Употреба при чернодробно и бъбречно увреждане

Тъй като елиминирането се извършва през бъбреците и черния дроб в еднаква степен, не се изисква адаптиране на дозата при пациенти с нарушена чернодробна функция или бъбречна недостатъчност.

На разположение са много ограничени клинични данни за приложение на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин, в резултат на по-дълъг полуживот и увеличаване на AUC с приблизително 40-60%.

#### Употреба при пациенти в напреднала възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин при пациенти в старческа възраст е подобно на това при по-млади такива. Има тенденция клирънсът на амлодипин да намалява, което води до увеличение на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти в старческа възраст. Увеличението на AUC и елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, са били според очакванията за възрастовата група.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Бизопролол

Предклиничните данни не разкриват особена опасност за хората, основавайки се на традиционни изследвания на фармакологична безопасност, многократна дозова токсичност, генотоксичност и карциногенност. Подобно на други бета-блокери, бизопролол



доза води до токсичност както при майката (намалява приемането на храна и телесното тегло), така и на ембриона/плода (увеличаване случаите на резорбция, намаляване теглото на плода, забавяне на физическото му развитие), но няма тератогенен ефект.

### Амлодипин

#### *Репродуктивна токсичност*

Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и мишки са показали закъснение на термина, удължена продължителност на бременността и намаляване жизнеността на новородените при дози приблизително 50 пъти превишаващи максималната препоръчителна доза за хората на базата на mg/kg.

#### *Увреждане на фертилитета*

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки 64 дни и женски 14 дни преди чифтосването) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти \* максималната препоръчвана доза от 10 mg доза на базата на mg/m<sup>2</sup>). При друго проучване с плъхове, мъжките плъхове са били лекувани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни при доза, която е сравнима с доза за хора, на базата на mg/kg, са отчетени понижение на плазменият фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и намаляване на плътността на спермата и броят на зрелите сперматозоиди и Сертолиевы клетки.

#### *Карциногенеза, мутагенеза*

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани с амлодипин в храната за две години в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки, близка до, а при плъхове- два пъти\* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена на mg/m<sup>2</sup>) е била близка до максималната толерирана доза при мишки, но не за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

\* Изчислена за пациенти с тегло 50 kg.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Микрокристална целулоза (E460)  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Колоиден безводен силициев диоксид  
Магнезиев стеарат (E470b)

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3. Срок на годност**

2 години

### **6.4. Специални предпазни мерки при съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага



## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери (OPA/Al/PVC-Al фолио): 28, 30, 56, 60, 84 и 90 таблетки, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания при изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo Mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Собикомби 5 mg/5 mg – Рег. №: 20140248  
Собикомби 5 mg/10 mg - Рег. №: 20140249  
Собикомби 10 mg/5 mg - Рег. №: 20140250  
Собикомби 10 mg/10 mg - Рег. №: 20140251

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първото разрешение за употреба: 21.08.2014  
Дата на последно подновяване: 27.11.2019

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

06 Август 2022

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

