

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Congexam 5 mg/5 mg compresse
Congexam 5 mg/10 mg compresse
Congexam 10 mg/5 mg compresse
Congexam 10 mg/10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Congexam 5 mg/5 mg compresse: 5 mg di bisoprololo fumarato, 5 mg di amlodipina (come besilato) per compressa.

Congexam 5 mg/10 mg compresse: 5 mg di bisoprololo fumarato, 10 mg di amlodipina (come besilato) per compressa.

Congexam 10 mg/5 mg compresse: 10 mg di bisoprololo fumarato, 5 mg di amlodipina (come besilato) per compressa.

Congexam 10 mg/10 mg compresse: 10 mg di bisoprololo fumarato, 10 mg di amlodipina (come besilato) per compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Congexam 5 mg/5 mg compresse: Compresse bianche o quasi bianche, inodori, oblunghe, leggermente convesse, con una lunghezza di 9,5 mm e una larghezza di 4,5 mm, con linea di incisione su un lato e con impressa sull'altro lato la sigla MS.

La linea d'incisione serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

Congexam 5 mg/10 mg compresse: Compresse bianche o quasi bianche, inodori, rotonde, piatte, con bordi smussati di 10 mm con linea di incisione su un lato e con impressa sull'altro lato la sigla MS.

La linea d'incisione serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

Congexam 10 mg/5 mg compresse: Compresse bianche o quasi bianche, inodori, ovali, leggermente convesse, con una lunghezza di 13 mm e una larghezza di 7 mm con linea di incisione su un lato e con impressa sull'altro lato la sigla MS.

La linea d'incisione serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

Congexam 10 mg/10 mg compresse: Compresse bianche o quasi bianche, inodori, rotonde, leggermente convesse di 10 mm con linea di incisione su un lato e con impressa sull'altro lato la sigla MS.

La linea d'incisione serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Congexam è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa come terapia sostitutiva in pazienti adeguatamente controllati con i singoli prodotti somministrati contemporaneamente agli stessi dosaggi della combinazione, ma in compresse separate.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Congexam è indicato nei pazienti la cui pressione arteriosa è adeguatamente controllata con i monocomponenti somministrati separatamente agli stessi dosaggi dell'associazione fissa raccomandata.

Posologia

La dose giornaliera raccomandata è una compressa del dosaggio indicato.

Il trattamento non deve essere sospeso bruscamente, in quanto ciò può comportare un deterioramento temporaneo delle condizioni cliniche. Il trattamento non deve essere sospeso bruscamente in particolare in pazienti affetti da cardiopatia ischemica.

Si raccomanda di diminuire la dose in maniera graduale.

Pazienti con compromissione epatica

In caso di compromissione epatica, l'eliminazione dell'amlodipina può essere prolungata.

Non sono state stabilite raccomandazioni relative al dosaggio di amlodipina in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. La farmacocinetica di amlodipina non è stata studiata nella compromissione epatica grave. Pertanto, il farmaco va somministrato con particolare cautela nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con compromissione epatica grave, la dose giornaliera di bisoprololo non deve superare i 10 mg.

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti della dose.

Le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di compromissione renale.

Amlodipina non è dializzabile (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <20 ml/min) la dose giornaliera di bisoprololo non deve superare i 10 mg.

Pazienti anziani

I dosaggi normalmente utilizzati possono essere somministrati nei pazienti anziani; tuttavia, è opportuno osservare cautela in caso di aumento del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Congexam nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Metodo di somministrazione

Congexam deve essere assunto al mattino con o senza cibo, senza masticare.

4.3 Controindicazioni

In relazione all'amlodipina:

- ipotensione grave;
- shock (incluso shock cardiogeno);
- ostruzione del tratto d'efflusso ventricolare sinistro (es. stenosi aortica di grado elevato);
- insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica dopo infarto acuto del miocardio.

In relazione al bisoprololo:

- insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di scompenso da insufficienza cardiaca che richiede terapia inotropica per via endovenosa;
- shock cardiogeno;
- blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado (senza pacemaker);
- sindrome del seno malato;
- blocco seno-atriale;
- bradicardia sintomatica;

- ipotensione sintomatica;
- grave asma bronchiale;
- grave forma di occlusione arteriosa periferica e grave forma della sindrome di Raynaud;
- feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4);
- acidosi metabolica.

In relazione a Congexam:

- ipersensibilità all'amlodipina, ai derivati diidropiridinici, al bisoprololo e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In relazione all'amlodipina:

La sicurezza e l'efficacia dell'amlodipina nelle crisi ipertensive non sono state stabilite.

Pazienti con insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela.

In uno studio a lungo termine, controllato con placebo, in pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe III e IV NYHA) l'incidenza registrata di edema polmonare è stata maggiore nel gruppo trattato con amlodipina rispetto a quello trattato con placebo (vedere paragrafo 5.1).

I bloccanti dei canali del calcio, inclusa l'amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poiché possono comportare un aumento del rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Uso in pazienti con compromissione epatica

L'emivita plasmatica dell'amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori nei pazienti con funzionalità epatica compromessa; non sono state stabilite raccomandazioni posologiche.

Pertanto, è necessario somministrare amlodipina con cautela in tali pazienti. Nei pazienti con compromissione epatica grave potrebbe rendersi necessario un attento monitoraggio.

Uso in pazienti anziani

Nei pazienti anziani l'aumento del dosaggio deve avvenire con cura (vedere paragrafo 5.2).

Uso nei pazienti con insufficienza renale

Amlodipina può essere usata a dosaggi normali in tali pazienti. Le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di compromissione renale. Amlodipina non è dializzabile.

In relazione al bisoprololo:

La sospensione della terapia con bisoprololo non deve avvenire bruscamente, in particolare in pazienti affetti da cardiopatie ischemiche, a meno che non sia chiaramente indicato, poiché potrebbe comportare un aggravamento temporaneo della malattia cardiaca (vedere paragrafo 4.2).

Il bisoprololo deve essere somministrato con particolare cautela nei pazienti con ipertensione o angina associata a insufficienza cardiaca.

Il bisoprololo deve essere usato con cautela in caso di:

- diabete mellito con grandi fluttuazioni dei valori di glucosio nel sangue; i sintomi di ipoglicemia (es. tachicardia, palpitazioni o sudorazione) possono essere mascherati.
- Diggiuno/dieta stretto/a.
- Terapia desensibilizzante in corso. Come altri β -bloccanti, il bisoprololo può aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche. Non sempre il trattamento con adrenalina produce l'effetto terapeutico atteso.
- Blocco AV di primo I grado.

- Angina di Prinzmetal; sono stati osservati casi di vasospasmo coronarico. Quando il bisoprololo viene somministrato a pazienti affetti da Angina di Prinzmetal, non è possibile escludere completamente il verificarsi di attacchi di angina nonostante la sua elevata β_1 -selettività.
- Occlusione arteriosa periferica (potrebbe verificarsi un aumento dei disturbi, specialmente all'inizio della terapia).
- Ai pazienti affetti da psoriasi o con familiarità per la psoriasi dovrebbero essere somministrati i β -bloccanti (es. bisoprololo) solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.
- Durante il trattamento con bisoprololo, i sintomi da ipertireosi possono essere mascherati.
- Nei pazienti affetti da feocromocitoma, il bisoprololo non deve essere somministrato prima del blocco degli alfa-recettori.
- Nei pazienti sottoposti ad anestesia generale, il beta-blocco riduce l'incidenza di aritmie e di ischemia miocardica durante l'induzione dell'anestesia e l'intubazione, nonché nel periodo post-operatorio. La raccomandazione corrente consiste nel continuare un eventuale trattamento β -bloccante nel periodo peri-operatorio. Occorre informare l'anestesista dell'assunzione di β -bloccanti, a causa della potenziale interazione con altri farmaci che possono provocare bradiaritmie, attenuazione della tachicardia riflessa e diminuzione della capacità di compensare in via riflessa la perdita ematica.
Qualora si ritenga necessario sospendere la terapia β -bloccante prima di un intervento chirurgico, l'interruzione dovrà avvenire gradualmente e completata circa 48 ore prima dell'anestesia.
- Benché i β -bloccanti cardioselettivi (β_1) possano influire in misura minore sulla funzionalità polmonare rispetto ai β -bloccanti non selettivi, come con tutti i β -bloccanti, questi dovrebbero essere evitati nei pazienti con malattie ostruttive delle vie aeree, salvo che ci siano ragioni cliniche impellenti per il loro utilizzo. Nei casi in cui esistano tali ragioni, Congexam può essere usato con cautela. In caso di asma bronchiale o altre malattie polmonari croniche ostruttive, che possono causare sintomi, occorrerà somministrare una terapia concomitante con broncodilatatori. Talvolta, nei pazienti affetti da asma potrebbe verificarsi un aumento della resistenza delle vie aeree; pertanto, potrebbe essere necessario incrementare la dose di β_2 -stimolanti.

In relazione agli eccipienti:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, vale a dire che è essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

In relazione all'amlodipina:

Effetti di altri medicinali sull'amlodipina

- *Inibitori del CYP3A4:* l'uso concomitante di amlodipina con inibitori forti o moderati del CYP3A4 (es. inibitori della proteasi come indinavir, saquinavir e ritonavir, antifungini azolici quali fluconazolo e itraconazolo, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può dar luogo a un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina con conseguente aumento del rischio di ipotensione. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto, possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento del dosaggio.
- *Induttori del CYP3A4:* al momento della somministrazione concomitante di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione arteriosa e deve essere valutato un aggiustamento della dose sia durante che dopo la somministrazione di farmaci concomitanti, in particolare con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, *Hypericum perforatum*).

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché in alcuni pazienti la biodisponibilità di amlodipina potrebbe aumentare con conseguente aumento degli effetti di abbassamento della pressione arteriosa.

Dantrolene (infusione)

Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio

di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti ad ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Effetti dell'amlodipina su altri medicinali

Gli effetti di amlodipina sulla diminuzione della pressione arteriosa si sommano agli effetti ipotensivi prodotti da altri agenti antipertensivi.

Tacrolimus

Esiste il rischio di un aumento dei livelli ematici di tacrolimus in caso di somministrazione concomitante con amlodipina, ma il meccanismo farmacocinetico di tale interazione non è completamente chiaro. Per evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina a un paziente trattato con tacrolimus necessita di monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e di aggiustamento della dose di tacrolimus ove appropriato.

Ciclosporina

Non sono stati condotti studi di interazione farmacologica con ciclosporina e amlodipina in volontari sani o in altre popolazioni, ad eccezione dei pazienti sottoposti a trapianto renale, dove sono stati osservati incrementi variabili della concentrazione della ciclosporina (media 0%- 40%). È necessario prestare attenzione al monitoraggio dei livelli di ciclosporina nei pazienti sottoposti a trapianto renale in trattamento con amlodipina e ridurre il dosaggio di ciclosporina laddove necessario.

Simvastatina

La somministrazione concomitante di dosi ripetute di 10 mg di amlodipina con simvastatina 80 mg ha determinato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla simvastatina da sola. Limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti trattati con amlodipina.

In studi clinici di interazione farmacologica, l'amlodipina non ha alterato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina o warfarin.

In relazione al bisoprololo:

Associazioni non raccomandate:

- *Calcio-antagonisti di tipo verapamil* e in misura minore di tipo diltiazem: influenza negativa su contrattilità, conduzione atrio-ventricolare e pressione arteriosa. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in terapia con β -bloccanti può provocare una grave ipotensione e un blocco atrio-ventricolare.
- *Medicinali antipertensivi che agiscono a livello centrale* quali clonidina, metildopa, moxonidina, rilmenidina: l'uso concomitante di farmaci antipertensivi che agiscono a livello centrale può provocare una riduzione della frequenza e della gittata cardiaca, nonché vasodilatazione. Una brusca sospensione può aumentare il rischio di "ipertensione di rebound".

Associazioni da impiegare con particolare cautela:

- *Calcio-antagonisti di tipo diidropiridine*, come la nifedipina: l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione, e nei pazienti con insufficienza cardiaca non può essere escluso un aumento del rischio di un ulteriore peggioramento della funzione della pompa ventricolare.
- *Medicinali antiaritmici di classe I* (es. disopiramide, chinidina, lidocaina, fenitoina, flecainide, propafenone): possono provocare un potenziamento dell'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare e dell'effetto inotropo negativo.
- *Medicinali antiaritmici di classe III* (es. amiodarone): possono provocare un potenziamento dell'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare.

- *Medicinali parasimpaticomimetici*: l'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare e dunque il rischio di bradicardia.
- *Preparazioni contenenti Beta-bloccanti topici* (es. collirio per il trattamento del glaucoma) possono avere un effetto additivo agli effetti sistemici del bisoprololo.
- *Insulina e antidiabetici orali*: aumento dell'effetto ipoglicemico. Il blocco dei β -adrenocettori può mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.
- *Agenti anestetici*: attenuazione della tachicardia riflessa e aumento del rischio di ipotensione (per maggiori informazioni relative all'anestesia generale vedere paragrafo 4.4).
- *Glicosidi digitalici*: riduzione della frequenza cardiaca, aumento del tempo di conduzione atrio-ventricolare.
- *Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)*: i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo del bisoprololo.
- *Agenti β -simpaticomimetici* (es. isoprenalina, dobutamina): l'associazione con il bisoprololo può ridurre l'effetto di entrambi i farmaci.
- *Simpaticomimetici che attivano sia i β - che gli alfa -adrenocettori* (es. noradrenalina, adrenalina): l'associazione con il bisoprololo può rendere riconoscibili gli effetti vasocostrittori di questi agenti mediati dagli alfa-adrenocettori, provocando un aumento della pressione arteriosa. Si ritiene che tali interazioni siano più probabili con i β -bloccanti non selettivi.
- *L'uso concomitante di agenti antipertensivi così come di altri medicinali con un potenziale effetto di abbassamento della pressione arteriosa* (quali antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) può aumentare il rischio di ipotensione.

Associazioni da tenere in considerazione:

- *Meflochina*: aumento del rischio di bradicardia.
- *Inibitori delle monoaminoossidasi* (eccetto inibitori delle MAO-B): aumento dell'effetto ipotensivo dei β -bloccanti ma anche rischio di crisi ipertensive.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il bisoprololo ha effetti farmacologici che possono determinare conseguenze dannose sulla gravidanza e/o al feto/neonato. In generale, i β -bloccanti riducono la perfusione placentare, associata a ritardo nella crescita del feto, morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Nel feto e nel neonato si possono verificare effetti avversi (es. ipoglicemia e bradicardia). Se il trattamento con β -bloccanti è necessario, sono preferibili i β -bloccanti β_1 -selettivi.

La sicurezza dell'amlodipina durante la gravidanza umana non è stata stabilita.

Negli studi sugli animali, a dosi elevate è stata rilevata tossicità riproduttiva (vedi paragrafo 5.3).

Congexam non è raccomandato durante la gravidanza se non strettamente necessario. Nel caso in cui il trattamento con Congexam sia considerato necessario, deve essere strettamente monitorato il flusso ematico utero-placentare e la crescita fetale. In caso di effetti nocivi sulla gravidanza o sul feto deve essere considerata l'adozione di trattamenti alternativi. Si deve monitorare attentamente il neonato. I sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano generalmente entro i primi tre giorni.

Allattamento

Non vi sono dati sull'escrezione di bisoprololo nel latte materno. L'amlodipina viene escreta nel latte materno. La proporzione della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3 - 7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto. Pertanto, l'assunzione di Congexam durante l'allattamento non è raccomandata.

Fertilità

Non sono noti dati sulla fertilità umana relativi all'associazione bisoprololo e amlodipina. In pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state osservate modificazioni biochimiche reversibili degli spermatozoi. Non sono disponibili sufficienti dati clinici sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti indesiderati sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Negli studi condotti sugli animali, il bisoprololo non ha inciso sulla fertilità né sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Se i pazienti che assumono amlodipina soffrono di capogiri, cefalea, affaticamento o nausea, la capacità di reazione può risultare compromessa. In uno studio clinico su pazienti con malattia coronarica è stato osservato che il bisoprololo non compromette la capacità di guidare veicoli. Tuttavia, a causa della risposta individuale dei pazienti al trattamento, un effetto sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari non può essere escluso.

Questo può verificarsi soprattutto all'inizio della terapia, in caso di cambiamento della terapia e in caso di assunzione contemporanea di alcolici.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati nel corso dell'uso separato dei principi attivi devono essere indicati secondo la seguente periodicità:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

In relazione all'amlodipina

Le reazioni avverse riportate più comunemente durante il trattamento sono sonnolenza, capogiri, cefalea, palpitazioni, vampate di calore, dolore addominale, nausea, gonfiore alle caviglie, edema e affaticamento.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: Leucopenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: Reazioni allergiche

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: Iperglicemia

Disturbi psichiatrici

Non comune: Depressione, cambiamenti d'umore (inclusa ansia), insonnia

Raro: Confusione

Patologie del sistema nervoso

Comune: Sonnolenza, capogiri, cefalea (soprattutto all'inizio della terapia)

Non comune: Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia.

Molto raro: Ipertonia, neuropatia periferica

Patologie dell'occhio

Comune: Disturbi della vista (inclusa diplopia)

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Tinnito

Patologie cardiache

Comune: Palpitazioni

Non comune: Aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)

Molto raro: Infarto del miocardio

Patologie vascolari

Comune: Vampate di calore

Non comune: Ipotensione

Molto raro: Vasculite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Dispnea

Non comune: Tosse, rinite

Patologie gastrointestinali

Comune: Dolore addominale, nausea, dispepsia, alterazione delle abitudini intestinali (inclusa diarrea e costipazione)

Non comune: Vomito, secchezza della bocca

Molto raro: Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale

Patologie epatobiliari

Molto raro: Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Alopecia, porpora, discromia cutanea, iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, esantema, orticaria

Molto raro: Angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità

Frequenza non nota: Necrolisi epidermica tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: Gonfiore alle caviglie, crampi muscolari

Non comune: Artralgia, mialgia, mal di schiena

Patologie renali e urinarie

Non comune: Disturbi della minzione, nicturia, aumento della frequenza urinaria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Disfunzione erettile, ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: Edema

Comune: Affaticamento, astenia

Non comune: Dolore al petto, dolore, malessere

Esami diagnostici

Non comune: Incremento ponderale, decremento ponderale

*Nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

In relazione al bisoprololo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: Livello elevato di trigliceridi

Disturbi psichiatrici

Non comune: Depressione, disturbo del sonno

Raro: Incubo, allucinazione

Patologie del sistema nervoso

Comune: Capogiro**, Cefalea**

Raro: Sincope

Patologie dell'occhio

Raro: Diminuzione della secrezione lacrimale (da considerare se il paziente utilizza lenti a contatto)

Molto raro: Congiuntivite

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: Disturbi dell'udito

Patologie cardiache

Non comune: Disturbi della conduzione A-V, peggioramento dell'insufficienza cardiaca preesistente, bradicardia

Patologie vascolari

Comune: Sensazione di freddo e intorpidimento delle estremità

Non comune: Ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Broncospasmo in pazienti con asma bronchiale con un'anamnesi di malattia polmonare ostruttiva

Raro: Rinite allergica

Patologie gastrointestinali

Comune: Disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, costipazione

Patologie epatobiliari

Raro: Epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: Reazioni di ipersensibilità come prurito, rossore, eruzione cutanea

Molto raro: Alopecia. I β -bloccanti possono provocare o aggravare la psoriasi o possono causare un disturbo della pelle simile alla psoriasi

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Debolezza muscolare e crampi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: Disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Affaticamento**

Non comune: Astenia**

Esami diagnostici

Raro: Aumento degli enzimi epatici (ALAT, ASAT)

**Questi sintomi si verificano specialmente all'inizio della terapia, sono generalmente lievi e solitamente scompaiono entro 1-2 settimane.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In relazione all'amlodipina:

L'esperienza nei casi di sovradosaggio intenzionale nell'uomo è limitata.

Sintomi

I dati disponibili suggeriscono che a seguito di un grave sovradosaggio si possono manifestare una forte vasodilatazione periferica e una possibile tachicardia sinusale. Sono stati riportati casi di marcata ipotensione sistemica e probabilmente prolungata fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

Raramente è stato segnalato edema polmonare non cardiogeno come conseguenza di un sovradosaggio di amlodipina che può manifestarsi con un esordio ritardato (24-48 ore dopo l'ingestione) e richiedere supporto ventilatorio. Le misure rianimatorie precoci (incluso il sovraccarico di liquidi) per mantenere la perfusione e la gittata cardiaca possono essere fattori precipitanti.

Trattamento

Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio di amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'elevazione degli arti inferiori ed un'attenzione al volume dei fluidi circolanti e della diuresi.

Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere utile un vasocostrittore, qualora non vi siano controindicazioni per il suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di gluconato di calcio può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

In alcuni casi può essere indicata la lavanda gastrica. È stato dimostrato che la somministrazione di carbone vegetale a volontari sani, entro due ore dall'assunzione di 10 mg di amlodipina, riduce l'assorbimento di amlodipina.

Poiché l'amlodipina è in gran parte legata alle proteine, è improbabile che la dialisi risulti utile.

In relazione al bisoprololo:

Sintomi

I sintomi più comuni attesi in caso di sovradosaggio di un β -bloccante sono bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. Ad oggi sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio con il bisoprololo in pazienti ipertesi e/o con cardiopatia ischemica: sono state osservate bradicardia e/o ipotensione. Tutti i pazienti si sono rimessi. Esiste un'ampia variabilità individuale nella sensibilità e nelle reazioni a una singola dose elevata di bisoprololo, i pazienti affetti da cardiopatia sono naturalmente più sensibili agli effetti del bisoprololo.

Trattamento

In generale, in caso di sovradosaggio, si deve interrompere il trattamento con il bisoprololo e instaurare un trattamento di supporto e sintomatico. Dati limitati suggeriscono che il bisoprololo è difficilmente dializzabile.

Sulla base delle azioni farmacologiche attese e delle raccomandazioni relative ad altri β -bloccanti, devono essere prese in considerazione le seguenti misure generali, laddove clinicamente giustificato:

Bradycardia: somministrare atropina per via endovenosa. Se la risposta è inadeguata, è possibile somministrare con cautela isoprenalina o altro farmaco con proprietà cronotrope positive. In alcune circostanze, può essere necessario l'inserimento di un pacemaker transvenoso.

Ipotensione: devono essere somministrati liquidi e vasopressori per via endovenosa. Può essere utile la somministrazione di glucagone per via endovenosa.

Blocco A-V (di secondo o terzo grado): si deve monitorare con attenzione i pazienti e iniziare il trattamento con isoprenalina per infusione o con l'inserimento di un pacemaker cardiaco.

Peggioramento acuto dell'insufficienza cardiaca: si devono somministrare diuretici per i.v, farmaci inotropi positivi, farmaci vasodilatatori.

Broncospasmo: si deve somministrare terapia con broncodilatatori come isoprenalina, β_2 -simpaticomimetici e/o aminofillina.

Ipoglicemia: si deve somministrare glucosio per i.v.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti Beta bloccanti selettivi e altri antipertensivi.

Codice ATC: C07FB07

Meccanismo d'azione di amlodipina:

L'amlodipina è un inibitore dell'afflusso degli ioni di calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti attivi sui canali lenti o antagonisti degli ioni di calcio) ed inibisce il flusso degli ioni di calcio attraverso la membrana dei miocardiociti e delle cellule muscolari lisce vascolari.

L'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuta al diretto rilassamento della muscolatura liscia vascolare. L'esatto meccanismo di azione che determina l'effetto anginoso di amlodipina non è ancora pienamente noto, ma l'amlodipina riduce il carico totale ischemico in base alle seguenti due azioni:

- 1) l'amlodipina dilata le arteriole periferiche, riducendo le resistenze periferiche totali (post carico) nei confronti delle quali lavora il cuore. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione del lavoro cardiaco riduce il consumo di energia e il fabbisogno di ossigeno da parte del miocardio;
- 2) Il meccanismo d'azione dell'amlodipina interessa probabilmente anche la dilatazione delle principali arterie coronarie e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normalmente irrorate che in quelle ischemiche. Tale dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio nei pazienti con spasmo coronarico (angina di Prinzmetal o variante).

Effetti farmacodinamici:

Nei pazienti ipertesi, una dose singola giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa sia in posizione supina che in piedi nell'arco delle 24 ore. A causa della graduale insorgenza dell'effetto dell'amlodipina, l'ipotensione acuta non rappresenta un evento legato alla sua somministrazione.

Nei pazienti con angina, una singola somministrazione giornaliera di amlodipina aumenta il tempo di esercizio totale, il tempo di insorgenza di un attacco anginoso, il tempo di comparsa della depressione di 1 mm del segmento ST e diminuisce sia la frequenza degli attacchi anginosi sia il consumo di compresse a base di nitroglicerina.

Il trattamento con amlodipina non è stato associato ad alcun effetto metabolico indesiderato o ad alterazioni del profilo dei lipidi plasmatici ed è adatto all'uso in pazienti con asma, diabete e gotta.

Meccanismo d'azione del bisoprololo:

Il bisoprololo è un potente β -bloccante altamente selettivo verso i recettori β_1 , privo di attività simpaticomimetica intrinseca (ISA) e della relativa attività stabilizzante della membrana.

Presenta solo una bassa affinità verso i recettori β_2 della muscolatura liscia bronchiale e vasale, così come verso i recettori β_2 che regolano il metabolismo. Pertanto, in generale, non ci si attende che il bisoprololo comprometta la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici mediati dai recettori β_2 .

La selettività del bisoprololo verso i recettori β_1 si estende oltre la gamma delle dosi terapeutiche.

Il bisoprololo non ha un esplicito effetto inotropo negativo.

Il bisoprololo raggiunge il massimo dell'efficacia 3-4 ore dopo la somministrazione per via orale.

L'emivita di eliminazione plasmatica (10-12 ore) produce un effetto che persiste 24 ore dopo una singola dose giornaliera.

Di solito, il bisoprololo raggiunge il massimo del suo effetto antipertensivo dopo 2 settimane.

La somministrazione acuta del bisoprololo in pazienti con malattia coronarica senza insufficienza cardiaca cronica riduce la frequenza cardiaca, la gittata sistolica e di conseguenza la gittata cardiaca e il consumo di ossigeno.

Nella somministrazione cronica, la resistenza periferica, inizialmente elevata, diminuisce.

L'effetto antipertensivo dei beta-bloccanti è, tra l'altro, dovuto alla riduzione dell'attività della renina.

Effetti farmacodinamici dell'associazione

Questa associazione produce un aumento dell'effetto antipertensivo e antianginoso grazie al meccanismo d'azione complementare dei due principi attivi: l'effetto vasoselettivo dei bloccanti dei canali del calcio dell'amlodipina (diminuzione delle resistenze periferiche) e l'effetto dei beta-bloccanti cardioselettivi del bisoprololo (diminuzione della gittata cardiaca).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Amlodipina:

Assorbimento, distribuzione, legame con le proteine plasmatiche

Dopo l'assunzione orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina viene ben assorbita

con livelli di picco plasmatico entro le 6-12 ore post-dose-. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 e l'80%. Il volume di distribuzione equivale a circa 21 l/kg. Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'amlodipina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 97,5%.

L'assunzione di cibo non altera la biodisponibilità di amlodipina.

Biotrasformazione/eliminazione:

L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 35-50 ore ed è compatibile con una singola dose giornaliera.

L'amlodipina viene ampiamente metabolizzata dal fegato in metaboliti inattivi con il 10% del composto parente e il 60% di metaboliti escreti nelle urine.

Compromissione epatica:

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. I pazienti con insufficienza epatica hanno una minore clearance dell'amlodipina che si traduce in una emivita più lunga e in un aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

Popolazione anziana:

Il tempo per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina nei soggetti anziani e in soggetti più giovani è simile. Nei pazienti anziani, la *clearance* dell'amlodipina tende a diminuire, provocando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sono stati rilevati aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione, in linea con quelli attesi per questa popolazione di pazienti presa in esame.

Bisoprololo:

Assorbimento:

Il bisoprololo viene assorbito quasi completamente (> 90%) dal tratto gastrointestinale. A causa dell'effetto di primo passaggio molto ridotto (circa 10%), la biodisponibilità assoluta di bisoprololo dopo somministrazione orale è del 90% circa.

Distribuzione:

Il volume di distribuzione è di 3,5 l/kg. Il legame del bisoprololo alle proteine plasmatiche è del 30% circa.

Biotrasformazione ed eliminazione:

Il bisoprololo viene eliminato dall'organismo attraverso due vie: il 50% viene metabolizzato dal fegato in metaboliti inattivi, che vengono poi eliminati dai reni. Il rimanente 50% viene eliminato in forma immodificata per via renale. Poiché l'eliminazione avviene in eguale misura a livello renale ed epatico, non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata o con insufficienza renale. La clearance totale è di circa 15 l/h.

L'emivita di eliminazione plasmatica è di 10-12 ore.

La cinetica del bisoprololo è lineare e indipendente dall'età.

Associazione

Uno studio di interazione farmacocinetica non ha rilevato interazioni tra i due principi attivi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In relazione ad amlodipina:

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Compromissione della fertilità

Non sono stati rilevati effetti sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine 14 giorni prima dell'accoppiamento) con dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte* la dose massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina bisilato per 30 giorni ad una dose paragonabile a quella somministrata nell'uomo su base mg/kg, ha mostrato una diminuzione di ormoni follicolo-stimolanti nel plasma e di testosterone, così come diminuzioni di densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, mutagenesi:

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli di dosaggio giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno mostrato evidenze di carcinogenicità.

La dose più alta (per i topi, simile a, e per i ratti pari a due volte* la dose clinica massima raccomandata di 10 mg su base mg/m²) era vicina alla massima dose tollerata per i topi ma non per i ratti.

Studi di mutagenicità non hanno rilevato effetti correlati al farmaco né a livello genetico né cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg.

In relazione al bisoprololo:

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

Negli studi di tossicità per la riproduzione, il bisoprololo non ha compromesso la fertilità o la capacità riproduttiva in generale.

Come altri β -bloccanti, il bisoprololo ha provocato tossicità nelle madri (diminuzione dell'assunzione di cibo e diminuzione dell'aumento di peso) ed embrio-fetale (aumento dell'incidenza del riassorbimento, diminuzione del peso alla nascita, ritardo nello sviluppo fisico) ma non ha mostrato effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Cellulosa microcristallina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore in cartone e blister in OPA/Al/PVC/Al da 28, 30, 56, o 90 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non richiede l'adozione di precauzioni particolari.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Serono S.p.A.,
Via Flaminia 970 – 972, 00189 Roma

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

049919018 - "5 mg/5 mg compressa" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
049919020 - "5 mg/5 mg compressa" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
049919032- "5 mg/5 mg compressa" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
049919044- "5 mg/5 mg compressa" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

049919057 - "5 mg/10 mg compressa" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
049919069 - "5 mg/10 mg compressa" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
049919071- "5 mg/10 mg compressa" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
049919083- "5 mg/10 mg compressa" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

049919095 - "10 mg/5 mg compressa" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
049919107 - "10 mg/5 mg compressa" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
049919119- "10 mg/5 mg compressa" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
049919121- "10 mg/5 mg compressa" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

049919133 - "10 mg/10 mg compressa" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
049919145 - "10 mg/10 mg compressa" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
049919158 - "10 mg/10 mg compressa" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
049919160- "10 mg/10 mg compressa" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 luglio 2022

Data del rinnovo più recente: 17 Novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2024

CONGEXAM® 30 compresse Classe A– RR

Congexam 5 mg/5 mg compresse A.I.C. 049919020
Prezzo al pubblico vigente € 7,13€

Congexam 5 mg/10 mg compresse A.I.C. 049919069
Prezzo al pubblico vigente € 8,53

Congexam 10 mg/5 mg compresse A.I.C. 049919107
Prezzo al pubblico vigente € 7,51

Congexam 10 mg/10 mg compresse A.I.C. 049919145
Prezzo al pubblico vigente € 8,90