

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Concor AMLO 5 mg/5 mg, comprimés
Concor AMLO 5 mg/10 mg, comprimés
Concor AMLO 10 mg/5 mg, comprimés
Concor AMLO 10 mg/10 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Concor AMLO 5 mg/5 mg, comprimés : 5,0 mg de fumarate de bisoprolol et 5,00 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) pour un comprimé,
Concor AMLO 5 mg/10 mg, comprimés : 5,0 mg de fumarate de bisoprolol et 10,0 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) pour un comprimé,
Concor AMLO 10 mg/5 mg, comprimés : 10,0 mg de fumarate de bisoprolol et , 5,00 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) pour un comprimé,
Concor AMLO 10 mg/10 mg, comprimés : 10,0 mg de fumarate de bisoprolol et 10,0 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Concor AMLO 5 mg/5 mg, comprimés : Comprimé blanc ou presque blanc, sans odeur, allongé, légèrement convexe, 9,5 mm long et 4,5 mm large, gravé d'un côté et marqué de "MS" de l'autre. L'incision sur le comprimé est uniquement destinée à faciliter la rupture et l'ingestion et non à diviser la préparation en doses égales.

Concor AMLO 5 mg/10 mg, comprimés : Comprimé blanc ou presque blanc, sans odeur, rond, plat, à bord incisé, d'un diamètre de 10 mm, gravé d'un côté et marqué de "MS" de l'autre. L'incision sur le comprimé est uniquement destinée à faciliter la rupture et l'ingestion et non à diviser la préparation en doses égales.

Concor AMLO 10 mg/5 mg, comprimés : Comprimé blanc ou presque blanc, sans odeur, ovale, légèrement convexe, 13 mm long et 7 mm large, gravé d'un côté et marqué de "MS" de l'autre. L'incision sur le comprimé est uniquement destinée à faciliter la rupture et l'ingestion et non à diviser la préparation en doses égales.

Concor AMLO 10 mg/10 mg, comprimés : Comprimé blanc ou presque blanc, sans odeur, rond, légèrement convexe, à bord incisé, d'un diamètre de 10 mm, gravé d'un côté et marqué de "MS" de l'autre. L'incision sur le comprimé est uniquement destinée à faciliter la rupture et l'ingestion et non à diviser la préparation en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Les comprimés Concor AMLO sont indiqués pour le traitement de l'hypertension en tant que traitement de substitution chez les patients correctement contrôlés par l'administration simultanée de médicaments individuels de même puissance que les doses incluses dans l'association.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par les comprimés Concor AMLO est recommandé pour les patients dont la pression artérielle peut être contrôlée de manière adéquate par l'administration de préparations contenant les principes actifs individuels à la même dose que l'association à doses fixes recommandée.

Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé de la puissance indiquée par jour.

Le traitement ne doit pas être interrompu subitement, car cela pourrait entraîner une aggravation temporaire de l'état. En particulier, chez les patients avec une cardiopathie ischémique, le traitement ne doit pas être arrêté subitement. Une réduction progressive de la dose est recommandée.

Insuffisance hépatique

En cas d'atteinte hépatique, l'élimination de l'amlodipine de l'organisme peut être retardée. Les recommandations de posologie de l'amlodipine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique. Par conséquent, les patients atteints d'insuffisance hépatique devront faire l'objet d'une attention particulière en cas d'administration du produit (voir rubrique 4.4).

En cas d'atteinte hépatique sévère, la dose quotidienne de bisoprolol ne doit pas dépasser 10 mg.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée.

Les modifications de la concentration plasmatique d'amlodipine ne montrent aucune corrélation avec le degré d'atteinte rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable (voir rubrique 4.4).

En cas d'atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), la dose quotidienne de bisoprolol ne doit pas dépasser 10 mg.

Sujets âgés

Des doses habituelles peuvent être administrées aux sujets âgés, mais une attention est requise lors de l'augmentation des doses (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Concor AMLO chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Les comprimés Concor AMLO doivent être pris le matin, avec ou sans nourriture, sans être mâchés.

4.3. Contre-indications

Liés à l'amlodipine :

- Hypotension sévère
- Insuffisance circulatoire (y compris choc cardiogénique)
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple sténose aortique importante)
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde

Liés au bisoprolol :

- Insuffisance cardiaque aiguë ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope par voie intraveineuse
- Choc cardiogénique
- Bloc auriculo-ventriculaire des 2ème et 3ème degrés (sans pacemaker)
- Maladie du sinus
- Bloc sino-auriculaire
- Bradycardie symptomatique

- Hypotension symptomatique
- Asthme sévère
- Troubles artériels périphériques occlusifs ou syndrome de Raynaud dans leurs formes sévères
- Phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4)
- Acidose métabolique

Liés aux comprimés Concor AMLO

- Hypersensibilité à l'amlodipine, aux dérivés de la dihydropyridine, au bisoprolol et/ou aux autres composants du produit mentionnés à la rubrique 6.1

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Liées à l'amlodipine :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.

Insuffisance cardiaque

La prudence est requise lors du traitement de patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Dans une étude à long terme, contrôlée contre placebo, réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque sévère de classe III ou IV de la classification NYHA (New York Heart Association), l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire par rapport au groupe placebo (voir rubrique 5.1). Les inhibiteurs calciques dont l'amlodipine doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

Insuffisance hépatique

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC- (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Les recommandations posologiques exactes n'ont pas été établies, donc l'amlodipine doit être administrée à ces patients avec une prudence accrue. Une surveillance particulière peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Sujets âgés

Chez les sujets âgés, la prudence est requise lors de l'augmentation des doses (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Les modifications de la concentration plasmatique d'amlodipine ne montrent aucune corrélation avec le degré d'atteinte rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

Liées au bisoprolol :

En particulier, chez les patients avec une cardiopathie ischémique, le traitement par bisoprolol ne doit pas être arrêté subitement, hormis les cas exceptionnellement justifiés, car cela pourrait entraîner une aggravation temporaire de la cardiopathie (voir rubrique 4.2).

Le bisoprolol doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque associée à une hypertension ou à une angine de poitrine.

Le bisoprolol ne doit être administré qu'avec une prudence particulière dans les cas suivants :

- Diabète sucré accompagné de fortes fluctuations du taux de glucose sérique; les symptômes de l'hypoglycémie (par exemple tachycardie, palpitations ou transpiration) peuvent être masqués par le traitement.
- Jeûne/régime strict.
- Thérapie de désensibilisation simultanée. Comme les autres bêta-bloquants, le bisoprolol peut augmenter la sensibilité aux allergènes et l'intensité des réactions anaphylactiques. Le traitement par l'adrénaline ne produit pas toujours l'effet thérapeutique attendu.
- Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

- Angor de Prinzmetal. Des cas de vasospasme coronaire ont été observés. Les crises d'angor ne peuvent pas être complètement exclues chez les patients atteints d'angor de Prinzmetal lorsque le bisoprolol est administré, malgré la sélectivité des récepteurs bêta-1 élevée.
- Maladies impliquant une vasoconstriction périphérique (les symptômes peuvent s'intensifier, en particulier au début du traitement).
- Les patients ayant un psoriasis ou des antécédents de psoriasis ne doivent être traités par bêta-bloquants qu'après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques.
- Les symptômes de thyrotoxicose peuvent être masqués lors du traitement par le bisoprolol
- Chez les patients présentant un phéochromocytome, le bisoprolol ne peut être administré que si le blocage des récepteurs alpha est réalisé.
- Chez les patients sous anesthésie générale, le bêta-bloquant diminue l'incidence des arythmies et des ischémies myocardiques pendant l'induction de l'anesthésie, l'intubation et la période post-opératoire. Il est actuellement recommandé de poursuivre le traitement par bêta-bloquant pendant l'intervention chirurgicale. L'anesthésiste doit être prévenu du traitement par bêta-bloquant du fait des interactions potentielles avec d'autres médicaments, entraînant des brady-arythmies, une diminution de la tachycardie réflexe et de la capacité réflexe de compensation en cas de perte sanguine. Si l'arrêt du traitement par bêta-bloquant paraît nécessaire avant l'intervention, il devra être progressif et terminé environ 48 heures avant l'anesthésie
- Même si les bêta-bloquants cardiosélectifs (bêta1-sélectifs) peuvent avoir moins d'effet sur la fonction pulmonaire que les bêta-bloquants non sélectifs, comme c'est le cas avec tous les bêta-bloquants, leur utilisation doit être évitée chez les patients atteints de bronchopneumopathie obstructive, sauf si des raisons médicales impérieuses justifient leur utilisation. Dans ces situations, Concor AMLO peut être utilisé avec la prudence qui s'impose. Dans l'asthme ou les autres broncho-pneumopathies chroniques obstructives, qui pourraient devenir symptomatiques, un traitement broncho-dilatateur peut être administré de manière concomitante. Chez les patients asthmatiques, une augmentation de la résistance des voies aériennes peut se produire occasionnellement, nécessitant une augmentation de la dose de bêta-2 stimulants.

Excipients :

Concor AMLO contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Liées à l'amlodipine :

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'amlodipine

- *Inhibiteurs du CYP3A4* L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (par exemple des inhibiteurs de la protéase tels que l'indinavir, le saquinavir et le ritonavir; des antifongiques azolés tels que le fluconazole et l'itraconazole; des macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine; le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine, entraînant un risque accru d'hypotension. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.
- *Inducteurs du CYP3A4* : Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante d'un médicament, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine, millepertuis [*hypericum perforatum*]).

L'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité de l'amlodipine peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Dantrolène (perfusion)

Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène intraveineux. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Les effets hypotenseurs de l'amlodipine s'ajoutent à ceux d'autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives.

Tacrolimus

Il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus en cas d'administration concomitante avec l'amlodipine, mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction n'est pas entièrement compris. Afin d'éviter une toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine à un patient traité par tacrolimus impose la surveillance des concentrations plasmatiques de tacrolimus et un ajustement posologique du tacrolimus le cas échéant.

Ciclosporine

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale ; il a alors été observé une augmentation variable de la concentration minimale de la ciclosporine (de 0 % à 40 % en moyenne). Le taux de ciclosporine doit être surveillé chez les sujets ayant bénéficié d'une transplantation rénale et traités par amlodipine et une réduction de la posologie de la ciclosporine doit être envisagée si besoin.

Simvastatine

L'administration concomitante de doses répétées de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine entraîne une augmentation de 77 % de l'exposition à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule. La dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg chez les patients traités par amlodipine.

Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine ou la warfarine.

Liées au bisoprolol :

Associations contre-indiquées :

- *Antagonistes calciques de type vérapamil*, ou, dans une moindre mesure, de type diltiazem : influence négative sur la contractilité, la conduction auriculoventriculaire et la pression artérielle. L'administration intraveineuse de vérapamil chez les patients sous bêta-bloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculoventriculaire.
- *Antihypertenseurs à action centrale* (par exemple clonidine, méthildopa, moxonidine, rilménidine) : l'utilisation concomitante de médicaments antihypertenseurs à action centrale peut réduire la fréquence cardiaque et le débit cardiaque, et peut induire une vasodilatation. L'arrêt brutal du traitement peut augmenter le risque « d'hypertension rebond ».

Associations à utiliser avec prudence :

- *Antagonistes calciques de type dihydropyridine* (par exemple nifédipine) : l'administration concomitante peut augmenter le risque d'hypotension. Une majoration du risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ne peut être exclue.
- *Anti-arythmiques de classe I* (par exemple quinidine, disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafenone) : l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé et l'effet inotrope négatif augmenté.
- *Anti-arythmiques de classe III* (par exemple amiodarone) : l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être majoré.
- *Médicaments parasymphomimétiques* : Le temps de conduction auriculo-ventriculaire et en conséquence, le risque de bradycardie peuvent être augmentés.

- *Les bêta-bloquants d'usage local* (par exemple collyre pour le traitement des glaucomes) peuvent potentialiser les effets systémiques du bisoprolol.
- *Insuline et hypoglycémisants oraux* : majoration de l'effet hypoglycémiant. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques peut masquer les symptômes d'hypoglycémie.
- *Anesthésiques* : diminution de la tachycardie réflexe et augmentation du risque d'hypotension (pour plus d'informations sur l'anesthésie générale, voir rubrique 4.4).
- *Digitaliques* : diminution de la fréquence cardiaque, augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire.
- *Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)* :
Les AINS peuvent atténuer l'effet antihypertenseur du bisoprolol.
- *Médicaments bêta-sympathomimétiques* (par exemple isoprénaline, dobutamine) : l'association avec le bisoprolol peut diminuer l'effet des deux médicaments.
- *Médicaments sympathomimétiques qui activent les récepteurs α et β -adrénergiques* (par exemple noradrénaline, adrénaline) : l'association avec le bisoprolol peut révéler l'effet vasoconstricteur alpha-adrénergique de ces médicaments, conduisant à une hypertension. Ces interactions sont considérées comme plus probables avec les bêta-bloquants non sélectifs.
- *Antihypertenseurs et autres agents provoquant la réduction de la pression artérielle* (par exemple antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines) : l'utilisation concomitante peut augmenter le risque d'hypotension.

Associations à prendre en compte :

- *Méfloquine* : moration du risque de bradycardie
- *Inhibiteurs de la monoamine-oxydase* (sauf les IMAO-B) : majoration de l'effet hypotenseur des bêta-bloquants, mais aussi du risque de crise hypertensive.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le bisoprolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. En général, les bloquants des récepteurs bêta-adrénergiques diminuent la perfusion placentaire qui est associée à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie et bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus ou le nouveau-né. Si le traitement par bêta-bloquant est nécessaire, les agents bêta-1 sélectifs doivent être privilégiés.

Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie. Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de Concor AMLO au cours de la grossesse n'est pas recommandée sauf en cas de nécessité absolue. Si l'administration de Concor AMLO s'avère nécessaire, le flux sanguin utéro-placentaire et la croissance fœtale doivent être étroitement surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, un traitement alternatif doit être envisagé. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie apparaissent généralement dans les 3 premiers jours de la vie.

Allaitement

L'excrétion du bisoprolol dans le lait maternel est inconnue. L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée à un intervalle interquartile de 3 à 7 %, avec un maximum de 15 %.

Par conséquent, l'utilisation de Concor AMLO durant l'allaitement n'est pas recommandée.

Fertilité

Il n'y a pas de donnée humaine sur le médicament combiné concernant la fertilité. Des modifications biochimiques réversibles au niveau des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fertilité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

Lors des études menées chez l'animal, aucun effet sur la fertilité ou la fonction reproductrice générale n'a été noté (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée.

Selon une étude menée chez des patients cardiaques ischémiques, le bisoprolol n'a pas d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, compte tenu des différences de réactions individuelles au médicament, son effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ne peut être exclu. Cela peut se produire en particulier au début ou en cas de changement du traitement, ainsi qu'en cas d'association à l'alcool.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables observés lors de l'utilisation séparées des substances actives sont classés par fréquence, comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10\,000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Liés à l'amlodipine :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en cours de traitement sont des somnolences, des sensations vertigineuses, des céphalées, des palpitations, des bouffées vasomotrices, des douleurs abdominales, des nausées, des œdèmes des chevilles, des œdèmes et de la fatigue.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : Leucocytopenie, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Très rare : Réaction allergique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare : Hyperglycémie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : Dépression, changement de l'humeur (y compris anxiété), insomnie

Rare : Confusion

Affections du système nerveux

Fréquent : Somnolence, sensation vertigineuse, céphalée (en particulier au début du traitement)

Peu fréquent : Tremblement, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie

Très rare : Hypertonie, neuropathie périphérique

Affections oculaires

Fréquent : Trouble visuel (y compris, diplopie)

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Acouphène

Affections cardiaques

Fréquent : Palpitations

Peu fréquent : Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)
 Très rare : Infarctus du myocarde

Affections vasculaires

Fréquent : Bouffée vasomotrice
 Peu fréquent : Hypotension
 Très rare : Vascularite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Dyspnée
 Peu fréquent : Toux, rhinite

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Douleur abdominale, nausée, dyspepsie, troubles du transit (y compris diarrhée et constipation)
 Peu fréquent : Vomissement, sécheresse buccale
 Très rare : Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale

Affections hépatobiliaires

Très rare : Hépatite, ictère, élévation des enzymes hépatiques *

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Alopecie, purpura, changement de coloration cutanée, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, exanthème, urticaire
 Très rare : Angio-œdème, érythème polymorphe, dermite exfoliante, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité
 Fréquence indéterminée : Nécrolyse épidermique toxique

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Œdème des chevilles, crampes musculaires
 Peu fréquent : Arthralgie, myalgie, douleur dorsale

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : Trouble de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : Impuissance, gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Œdème
 Fréquent : Fatigue, asthénie
 Peu fréquent : Douleur thoracique, douleur, malaise

Investigations

Peu fréquent : Augmentation du poids, diminution du poids

* Évoquant généralement une cholestase.

Un syndrome extrapyramidal a été rapporté dans des cas exceptionnels.

Liés au bisoprolol :

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : Elévation des triglycérides

Affections psychiatriques

Peu fréquent : Dépression, troubles du sommeil
 Rare : Cauchemars, hallucinations

Affections du système nerveux

Fréquent : Etourdissements**, céphalées**
 Rare : Syncope

Affections oculaires

Rare : Sécheresse lacrymale (à prendre en compte si le patient porte des lentilles)
 Très rare : Conjonctivite

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Rare : Troubles de l'audition

Affections cardiaques

Peu fréquent : Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, aggravation de l'insuffisance cardiaque, bradycardie

Affections vasculaires

Fréquent : Sensation de froid ou d'engourdissement dans les extrémités
 Peu fréquent : Hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Bronchospasme chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou ayant des antécédents de bronchopneumopathie obstructive
 Rare : Rhinite allergique

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, constipation

Affections hépatobiliaires

Rare : Hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : Réactions d'hypersensibilité (démangeaisons, flush, rash)
 Très rare : Alopécie; les bêta-bloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire un rash psoriasiforme

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : Faiblesse et crampes musculaires

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : Dysfonction érectile

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Fatigue**
 Peu fréquent : Asthénie**

Investigations

Rare : Elévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT)

**Ces symptômes apparaissent plus particulièrement en début de traitement. Ils sont généralement légers et disparaissent en 1 à 2 semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.
 Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté à l'autorité via l'un des contacts listés en [Annexe V](#).

4.9. Surdosage

Liés à l'amlodipine :

Chez l'homme, l'expérience d'un surdosage intentionnel est limitée.

Symptômes

Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage important peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée pouvant atteindre un choc avec issue fatale a été rapportée.

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rarement signalés à la suite d'un surdosage en amlodipine qui peut apparaître de façon retardée (24-48 heures après l'ingestion) et nécessiter une assistance ventilatoire. Des mesures de réanimation précoces (y compris une surcharge liquidienne) pour maintenir la perfusion et le débit cardiaque peuvent être des facteurs déclenchants.

Traitement

Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage nécessite un soutien cardiovasculaire actif comprenant une surveillance fréquente de la fonction respiratoire et cardiaque, une élévation des membres et une prise en charge de la volémie et du débit urinaire.

Un vasoconstricteur peut être utile pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à la condition qu'il n'existe aucune contre-indication à son emploi. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être bénéfique pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques. Un lavage gastrique peut être justifié dans certains cas. Chez des volontaires sains, l'utilisation de charbon jusqu'à deux heures après l'administration d'amlodipine 10 mg a montré une réduction des taux d'absorption de l'amlodipine.

Dans la mesure où l'amlodipine est fortement liée aux protéines, une dialyse n'apportera aucun bénéfice.

Liés au bisoprolol :

Symptômes

En général, les signes les plus couramment rencontrés en cas de surdosage d'un bêta-bloquant sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme, l'insuffisance cardiaque aiguë, et l'hypoglycémie. A ce jour, quelques cas de surdosage avec le bisoprolol ont été rapportés chez les patients souffrant d'hypertension et/ou de cardiopathie ischémique, et se sont traduits par une bradycardie et/ou une hypotension. Tous les patients se sont rétablis.

De larges variations inter-individuelles de la sensibilité à une dose unique élevée de bisoprolol peuvent être observées ; les patients insuffisants cardiaques étant probablement très sensibles.

Traitement

En général, en cas de surdosage, le traitement par bisoprolol doit être arrêté, et on doit administrer un traitement d'appoint adéquat, selon les symptômes. Des données limitées suggèrent que le bisoprolol est peu dialysable.

Compte-tenu des actions pharmacologiques attendues et des recommandations pour les autres bêta-bloquants, les mesures générales suivantes doivent être envisagées lorsqu'elles sont justifiées au plan clinique :

Bradycardie : administration d'atropine, par voie I.V. Si la réponse est inadaptée, l'isoprénaline ou un autre médicament ayant des propriétés chronotropes positives peut être administré avec précaution.

Dans certaines circonstances, la pose d'un pacemaker peut s'avérer nécessaire.

Hypotension : des solutés intraveineux et des vasopresseurs doivent être administrés. Le glucagon par voie intraveineuse peut être utile.

Bloc auriculo-ventriculaire (du 2ème ou 3ème degré) : les patients doivent être surveillés attentivement et traités par perfusion d'isoprénaline ou pose d'un pacemaker.

Aggravation aiguë de l'insuffisance cardiaque : administration, par I.V., de diurétiques, d'agents inotropes positifs, de vasodilatateurs.

Bronchospasme : administration d'un traitement bronchodilatateur, tel que l'isoprénaline, médicaments bêta-2 sympathomimétiques et/ou aminophylline.

Hypoglycémie : administration I.V. de glucose.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bêta-bloquants sélectifs et autres antihypertenseurs
Code ATC: C07F B07

Mécanisme d'action de l'amlodipine :

L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires.

Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire.

Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine soulage l'angor n'a pas été entièrement déterminé, mais l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux actions suivantes :

- 1) L'amlodipine dilate les artérioles périphériques et par conséquent réduit la résistance périphérique totale (postcharge) contre laquelle le cœur agit. Dans la mesure où la fréquence cardiaque reste stable, cette réduction du travail du cœur diminue la consommation d'énergie myocardique et les besoins en oxygène.
- 2) Le mécanisme d'action de l'amlodipine comporte aussi probablement la dilatation des principales artères coronaires et artérioles coronaires, dans les régions normales et ischémiques. Cette dilatation augmente la délivrance d'oxygène au myocarde chez les patients présentant un spasme des artères coronaires (angor de Prinzmetal).

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients hypertendus, l'administration en une prise unique journalière apporte des réductions cliniquement significatives de la pression artérielle à la fois en décubitus dorsal et en position debout pendant un intervalle de 24 heures. Grâce au délai d'action lent, une hypotension aiguë n'est pas associée à l'administration d'amlodipine.

Chez les patients atteints d'angor, l'administration en une prise unique journalière d'amlodipine augmente la durée totale de l'effort, le délai d'apparition de l'angor et d'un sous-décalage du segment ST de 1 mm, et elle diminue à la fois la fréquence des crises d'angor et la consommation de comprimés de trinitrate de glycéryle.

L'amlodipine n'a pas été associée à des effets métaboliques indésirables ou des changements des lipides plasmatiques, et convient aux patients atteints d'asthme, de diabète et de goutte.

Mécanisme d'action du bisoprolol :

Le bisoprolol est un bêta-bloquant ayant une forte affinité pour les récepteurs bêta-1 adrénergiques, sans activité sympathomimétique intrinsèque, ni effet stabilisant de membrane.

Il ne présente qu'une affinité faible pour les récepteurs bêta-2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux et pour les récepteurs bêta-2 intervenant dans la régulation métabolique. En conséquence, le bisoprolol ne modifie généralement pas la résistance des voies aériennes et n'a pas d'effets métaboliques liés à l'action sur les récepteurs bêta-2. La bêta-1 sélectivité du bisoprolol s'étend au-delà des doses thérapeutiques. Le bisoprolol n'a pas d'effet inotrope négatif significatif.

L'effet maximal du bisoprolol est observé 3 à 4 heures après administration *orale*.

La demi-vie d'élimination plasmatique de 10 à 12 heures permet un effet thérapeutique pendant 24 h.

L'effet antihypertenseur maximal du bisoprolol est généralement atteint après deux semaines.

Lors d'une administration aiguë chez les patients présentant une cardiopathie ischémique sans insuffisance cardiaque chronique, le bisoprolol diminue la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique, et donc le débit cardiaque et la consommation d'oxygène. En traitement chronique, les résistances périphériques initialement élevées diminuent.

La diminution de l'activité rénine plasmatique est proposée notamment comme mécanisme d'action sous-tendant l'effet antihypertenseur des bêta-bloquants.

Effets pharmacodynamiques de l'association

Cette association permet d'augmenter les effets antihypertenseurs et anti-angineux grâce au mécanisme d'action complémentaire des deux principes actifs (l'amlodipine comme inhibiteur calcique vaso-

sélectif diminuant les résistances périphériques et le bisoprolol comme bêta-bloquant cardiosélectif diminuant le débit cardiaque).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Amlodipine :

Absorption, distribution, liaison aux protéines plasmatiques :

Après une administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine a été bien absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales intervenant 6 à 12 heures après dose. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est approximativement de 21 l/kg. Des études in vitro ont montré qu'environ 97,5 % de l'amlodipine circulante étaient liés aux protéines plasmatiques.

La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas affectée par la prise d'aliments.

Biotransformation/élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 35 à 50 heures, et compatible avec une administration en une prise unique journalière. L'amlodipine est intensément métabolisée par le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère et 60 % de métabolites étant excrétés dans l'urine.

Insuffisance hépatique

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique ont une clairance de l'amlodipine diminuée résultant d'une demi-vie plus longue et d'une augmentation de l'ASC d'environ 40-60 %.

Patients âgés

Le délai pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales de l'amlodipine est similaire chez les sujets âgés et plus jeunes. La clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer avec pour conséquence une augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients âgés. L'augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive a été conforme aux attentes dans la tranche d'âge des patients étudiés.

Bisoprolol :

Absorption :

Le bisoprolol est presque complètement (à plus de 90 %) absorbé au niveau des voies gastro-intestinales et, du fait de son faible effet de premier passage hépatique (d'environ 10 %), sa biodisponibilité absolue est de l'ordre de 90 % après administration orale.

Distribution :

Le volume de distribution est de 3,5 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 30 %.

Biotransformation et élimination :

Le bisoprolol est éliminé par deux voies qui assurent des niveaux d'élimination égaux : 50 % sont transformés en métabolites inactifs dans le foie, puis excrétés par les reins.

Les 50 % restants sont excrétés sous forme inchangée par voie rénale. Du fait de cette élimination équilibrée entre la voie rénale et la voie hépatique, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les insuffisants hépatiques ou rénaux. La clairance totale est de 15 l/h environ.

La demi-vie d'élimination plasmatique est de 10 – 12 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques du bisoprolol sont linéaires et indépendants de l'âge.

L'association amlodipine/bisoprolol

Une étude d'interaction pharmacocinétique n'a montré aucune interaction entre les deux principes actifs.

5.3. Données de sécurité préclinique

Liées à l'amlodipine :

Reprotoxicité

Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Altération de la fertilité

Il n'a été observé aucun effet sur la fertilité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m²). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme sur une base en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérigène et mutagène

Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5 ; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m²) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

*Sur la base d'un patient pesant 50 kg.

Liées au bisoprolol :

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Selon les études sur la reproduction, le bisoprolol n'a pas d'effet sur la fertilité ou sur les autres résultats concernant la reproduction.

Comme les autres bêta-bloquants, le bisoprolol a provoqué une toxicité maternelle (diminution de la prise alimentaire et perte de poids) et embryofœtale (fréquence accrue des avortements spontanés, poids de naissance réduit, retard de développement intra-utérin) à des doses élevées, mais il n'a pas entraîné d'effets tératogènes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1. Liste des excipients**

silice colloïdale anhydre
stéarate de magnésium
carboxyméthylamidon sodique (type A)
cellulose microcristalline

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28, 30, 56 ou 90 comprimés sous plaquettes (OPA/Alu/PVC//Alu), emballées dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et autres informations de manipulation du produit

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Commentaire: ☒ (une croix)

Classification : Groupe II

Médicament soumis à prescription médicale (V).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Kft.,
H-1117, Budapest,
Október huszonharmadika u. 6-10.
Hongrie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Concor AMLO 5 mg/5 mg, comprimés

OGYI-T-21623/01 30×

OGYI-T-21623/02 90×

Concor AMLO 10 mg/5 mg, comprimés

OGYI-T-21623/03 30×

OGYI-T-21623/04 90×

Concor AMLO 5 mg/10 mg, comprimés

OGYI-T-21623/05 30×

OGYI-T-21623/06 90×

Concor AMLO 10 mg/10 mg, comprimés

OGYI-T-21623/07 30×

OGYI-T-21623/08 90×

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 1 février 2011

Date du dernier renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché : 1 mars 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1 juillet 2022

ATTESTATION

La Société Anonyme á Responsabilité Limitée
FORDuna (adresse: 1115 Budapest, 86. chemin Bartók Béla
N° KSH : 12390607-7483-113-01; N° d'enregistrement sur
les R.C. : 01—09-674304)

ATTESTE

que le nom commercial français ci-joint est la traduction
certifiée conforme du certificat copie hongrois, qui a été fait
par un traducteur professionnel breveté (traducteur-
lecteur), - N° de permis V-42/907-91/1996 - conformément
à l'arrêté ministériel N° 7/1986/26.06./ article (5) du § V.
portant règlement d'application du décret de Conseil des
Ministres (MT) N° 24/1986/26.06./ relatif á la traduction et á
l'interprétation professionnelle.

Budapest, le 09. 01. 2023



FORDuna Fordító Kft.
1113 Budapest
Bartók B. út 86. Mfsz. 6.
Tel.: (36-1) 209-24-82
Adósz.: 12390607-2-43



Jantner Ferenc
FORDuna
Bureau de traduction
Sarl.