وصفة أقراص بيسوبرولول فومارات + أملوديبين بيزيلات

كونكور® AM 5/2.5

وصف الدواء: كونكور **AM** هو جرعة ثابتة من بيسوبرولول فومارات وأملوديبين بيزيلات.
بيسوبرولول فومارات مسحوق بلوريّ أبيض، يألف الماء والدهون سواء، قابل للذوبان في الماء والميثانول والإيثانول والكلوروفورم.
أملوديبين بيزيلات مسحوق بلوريّ أبيض مائل إلى الاصفرار، قليل الذوبان في الماء وفي الإيثانول.

تركيب الدواء:
كونكور **2.5AM** كلّ قرص مغلّف يحتوي على:
بيسوبرولول فومارات (بحسب المرجع الأميركيّ للصيدلة)..... 2.5 ملغ
أملوديبين بيزيلات (بحسب المرجع البريطانيّ للصيدلة) معادل لأملوديبين الصافي..... 5 ملغ
الملوّنات المستخدمة: أزرق لامع FCF، أكسيد الحديد الثلاثيّ التكافؤ (بحسب المرجع الأميركيّ للصيدلة – الدليل الوطنيّ) (أسود)، أكسيد الحديد الثلاثيّ التكافؤ (بحسب المرجع الأميركيّ للصيدلة – الدليل الوطنيّ) (أصفر)، ثاني أكسيد التيتانيوم (بحسب المرجع البريطانيّ للصيدلة).
كونكور **5AM** كلّ قرص مغلّف يحتوي على:
بيسوبرولول فومارات (بحسب المرجع الأميركيّ للصيدلة)..... 5 ملغ
أملوديبين بيزيلات (بحسب المرجع البريطانيّ للصيدلة) معادل لأملوديبين الصافي..... 5 ملغ
الملوّنات المستخدمة: ثاني أكسيد التيتانيوم (بحسب المرجع البريطانيّ للصيدلة)

دواء من الفئة الثامنة بحسب القانون الكنديّ:
تحذير: يباع بالصيدلية وفقًا لوصفة طبية من طبيب مسجّل فقط.

آليّة عمل الدواء
يُستعمل بيسوبرولول فومارات وأملوديبين منفصلين وموحّدين لمعالجة ارتفاع الضغط.
بيسوبرولول فومارات هو مضاد انتقائيّ للمستقبلات الأدرينالينيّة بيتا 1 من دون أيّ نشاط ملحوظ مثبّت للغشاء أو محاك ضمنيًّا للجهاز السمبثاوي حين يعطى ضمن حدود الجرعة العلاجية.
أملوديبين هو بيريدين ثنائيّ الموه مضاد لقنوات الكالسيوم، يثبط تدفّق أيونات الكالسيوم عبر الغشاء إلى العضل الأملسّ حول الأوعية الدموية وإلى عضلة القلب. وتُظهر التجارب أنّ أملوديبين يرتبط بموقعَي إرتباط بيريدين الثنائيّ الموه وبيريدين الثلاثيّ الموه على حدّ سواء. وتتوقّف عمليّة انقباض عضلة القلب والعضل الأملس الوعائيّ على حركة أيونات الكالسيوم من خارج الخلايا إلى داخلها عبر قنوات أيونية خاصّة. فيثبط أملوديبين انتقائيًّا تدفّق أيونات الكالسيوم عبر أغشية الخلايا، أما مفعوله على خلايا العضل الأملس الوعائيّ فهو أقوى من مفعوله على خلايا عضلة القلب. ويمكن رصد بعض المفاعيل السلبية على انقباض عضلة القلب في التجارب المخبريّة ولكن لم يظهر هذا المفعول عند الحيوانات السليمة بعد إعطائها الجرعات العلاجية. ولا يؤثّر أملوديبين في تركيز الكالسيوم في الدم. وأملوديبين، ضمن الحدود الفيزيولوجيّة لمؤشر الحموضة، هو مركّب مشرّد (رقم تفكك الأحماض=8.6)، ويتّصف تفاعله الحركيّ مع مستقبِل قنوات الكالسيوم بمعدّل تصاعديّ لسرعة ارتباطه/انفصاله بموقع ارتباط المستقبل، ينتج عنه بداية تصاعديّة للمفعول.
أملوديبين هو موسّع للشرايين الطرفية حيث يعمل بشكل مباشر على العضل الأملس حول الأوعية الدموية مسبباً تقلصاً في المقاومة الوعائية الطرفية وانخفاضاً في ضغط الدم.

حركيّات الدواء بيسوبرولول فومارات
تبلغ نسبة التوافر البيولوجي المطلق بعد جرعة 10 ملغ بالفم من بيسوبرولول فومارات 80%. ويبلغ معدّل استقلاب بيسوبرولول فومارات في الدورة الأولى 20%.
وقد تمّت دراسة حركيّات بيسوبرولول فومارات بعد إعطاء جرعة واحدة في حالة من التوازن الديناميكيّ. وتبيّن أنّ نسبة الارتباط ببروتينات المصل تساوي 30% تقريبًا، وأنّ التركيزات القصوى للدواء في البلازما تحدث بعد 2–4 ساعات من إعطاء جرعة 2.5 إلى 20 ملغ، أمّا معدّل القيم القصوى فيتراوح بين 9.0 نانو غرام /مل لجرعة 2.5 ملغ و70 نانو غرام /مل لجرعة 20 ملغ. وتؤدّي جرعة واحدة يوميًّا من بيسوبرولول فومارات إلى تفاوت التركيزات القصوى في البلازما بين الأشخاص بأقلّ من الضعفين. وتتناسب التركيزات في البلازما مع الجرعة المعطاة ضمن حدود 2.5 إلى 20 ملغ. أما العمر النصفيّ لإزالة الدواء من البلازما فهو من 9 إلى 12 ساعة وهو أطول بقليل عند الكبار في السنّ، ويعود ذلك جزئيًّا إلى تراجع الوظيفة الكلوية عندهم. ويبلغ الدواء حالة التوازن الديناميكيّ في خلال 5 أيام لمعدّل جرعة واحدة يوميًّا. أما التراكم في البلازما فمنخفضٌ عند الصغار والكبار في السنّ، ويتراوح عامل التراكم بين 1.1 و1.3، وهو ما يُتوقّع من العمر النصفيّ ومن جرعة واحدة يوميًّا. وتتمّ إزالة بيسوبرولول عبر المجاري الكليويّة وغير الكلوية على حدّ سواء، ويظهر 50% من الجرعة الدوائية في الحالة الأصلية في البول أما الباقي فيظهر على شكل مستقلبات غير فاعلة. والمستقلبات المعروفة عند البشر إمّا غير ثابتة وإمّا لا تؤدّي نشاطًا صيدلانيًّا معروفًا. وتتمّ إزالة أقلّ من 2% من الجرعة عبر البراز. أما المواصفات الحركيّة لكلا المتماثلين فهي متطابقة. وسيتوكروم P450 II D6 (الهيدروكسيلاز المعالج لارتفاع ضغط الدم) لا يستقلب بيسوبرولول.
وبالنسبة إلى الأشخاص الذين تقلّ سرعة تصفية الكرياتينين عندهم عن 40مل/دقيقة، يبلغ العمر النصفيّ في البلازما لديهم حوالى ضعفي العمر النصفيّ عند الأشخاص الأصحّاء.
أما عند الأشخاص الذين يعانون تليف في الكبد، فإنّ معدّل إزالة بيسوبرولول أكثر تقلّبًا وأبطأ بكثير منه عند الأشخاص الأصحّاء، ويتراوح العمر النصفيّ في البلازما عندهم بين 8 و22 ساعة.
وبالنسبة إلى الكبار في السنّ، يزداد معدّل التركيزات في البلازما في حالة التوازن الديناميكيّ، ويعود ذلك جزئيًّا إلى نسبة تصفية الكرياتينين المنخفضة عندهم. ولكن لم يظهر اختلاف كبير في درجة تراكم بيسوبرولول بين الصغار والكبار في السن.

أملوديبين يبلغ أملوديبين تركيزاته القصوى في البلازما بعد 6 – 12 ساعة على إعطاء أملوديبين وحده. وقُدّر التوفر البيولوجي المطلق بين 64% و90%. ولا يؤثّر وجود الطعام في التوفّر البيولوجيّ لأملوديبين.، ويساوي الحجم الظاهريّ لتوزيع أملوديبين 21 ليترًا. ويرتبط حوالى 93% من أملوديبين السيّار ببروتينات البلازما عند الأشخاص الذين يعانون ارتفاع ضغط الدم.
ويتحوّل أملوديبين بصورة شاملة (حوالى 90% منه) إلى مستقلبات غير فاعلة عن طريق الاستقلاب الكبديّ، وتتمّ إزالة 10% من المركّب الأصليّ و60% من المستقلبات عبر البول.
وتتمّ إزالة أملوديبين من البلازما على مرحلتين، ويتراوح العمر النصفيّ للإزالة النهائية بين 30 إلى 50 ساعة. ويبلغ أملوديبين معدّلات التوازن الديناميكيّ في البلازما بعد 7 إلى 8 أيام على إعطاء الجرعات بصورة متتالية.

ديناميّات الدواء بيسوبرولول فومارات
تشبه نتائج الدراسات التي أجريت على ديناميكيّة بيسوبرولول فومارات تلك التي ظهرت في دراسة مُضادات بيتا الأخرى. أما المفعول الأبرز فهو تقليص سرعة القلب، بحيث تنخفض هذه السرعة في أثناء الراحة وعند ممارسة نشاط ما. وثمّة انخفاض في نتاج القلب في الدقيقة الواحدة من دون فارق ملحوظ في نتاج القلب في انقباض واحد، ومع ارتفاع بسيط في ضغط الأذين اليمينيّ، أو في الضغط بين الأوعية الشعرية والرئتين في الراحة أو في أثناء النشاط.
وقد أدّى بيسوبرولول فومارات عند المتطوّعين الأصحّاء إلى انخفاض في تسارع نبضات القلب ناتج عن ممارسة نشاط أو عن مفعول إيزوبروتيرينول. أما المفعول الأقصى فقد شوهد بعد 1–4 ساعات على إعطاء الجرعة. واستمرّ المفعول بصورة عامة لمدة 24 ساعة بعد إعطاء جرعات 5 ملغ أو أكثر.
أما آلية عمل بيسوبرولول فومارات ضد ارتفاع ضغط الدم فلم يكتمل فهمها بعد. ولكنّ العوامل التي قد يكون لها دورٌ في هذه الآلية تشمل:
1) انخفاض نتاج القلب في الدقيقة الواحدة
2) تثبيط إفراز الرنين الكلوية
3) إنخفاض التدفّق التوتّريّ الودّي من مركز المحرّك حول الأوعية الدموية في الدماغ.
وقد أثبتت الدراسات على الإنسان والحيوان انتقائية بيسوبرولول فومارات لخلايا بيتا 1-. ولم يُلاحظ أيّ تأثير، ضمن الجرعات العلاجية، في كثافة المستقبلات الكظريّة لبيتا 2-. كذلك أُجريت دراسات على وظيفة الرئتين عند متطوّعين أصحّاء، ومرضى يشكون من الرّبو، وآخرين يعانون داء الانسداد الرئويّ المزمن. وتراوحت جرعات بيسوبرولول فومارات من 5 إلى 60 ملغ، وجرعات أتينولول من 50 الى 200 ملغ، وميتوبرولول من 100 إلى 200 ملغ، وبروبانولول من 40 إلى 80 ملغ. وقد لوحظ، في بعض الدراسات ارتفاع بسيط وخالٍ من الأعراض في مقاومة المجاري الهوائية وانخفاض بسيط وخالٍ من الأعراض أيضًا في الحجم الشهيقيّ القسريّ، وذلك عند إعطاء جرعات من بيسوبرولول 20 ملغ أو أكثر. وهذه الأعراض شبيهة بالارتفاع البسيط في مقاومة المسالك الهوائية التي شوهدت مع الأدوية المضادة الانتقائية لخلايا بيتا. وقد تمّ بواسطة موسّع الشُعب عكسُ التغييرات التي أحدثها مضاد خلايا بيتا مع كلّ الأدوية.
وأظهرت الدراسات الكهروفيزيولوجية على الإنسان أنّ بيسوبرولول فومارات يخفض سرعة نبضات القلب بصورة هامة، ويؤخّر استعادة نشاط العقدة الجيبية المعتاد، ويطيل فترات عدم الاستجابة لدى العقدة الأذينية البُطينية، كما أنه يُبطئ النقل العقديّ الأذينيّ البُطينيّ.

أملوديبين بعد إعطاء الجرعات العلاجية لمرضى ارتفاع ضغط الدم، يُحدث أملوديبين توسّعًا وعائيًّا يؤدّي إلى انخفاض ضغط الدم في الاستلقاء والوقوف. ولا يرافق هذا الانخفاض في ضغط الدم أيّ تغيير بارز في سرعة نبضات القلب أو في معدّلات الكاتيكولامين في البلازما في العلاج المزمن. ومع أنّ الدراسات الديناميكية الدموية أظهرت أنّ الحقن الوريديّ الحادّ بأملوديبين يخفض ضغط الدم في الشرايين ويزيد سرعة نبضات القلب عند المصابين بذبحة مستقرّة مزمنة، إلا أنّ الجرعة الشفوية المزمنة من أملوديبين في الدراسات الأكلينيكيّة لم تؤدِّ إلى تغيّرات كلينيكيّة بارزة في سرعة نبضات القلب أو ضغط الدم عند الأشخاص ذوي الضغط السويّ المصابين بذبحة. وعند إعطاء جرعة واحدة يوميًّا بصورة مزمنة، تستمرّ فعاليّة الدواء ضدّ ارتفاع ضغط الدم 24 ساعة على الأقلّ. وترتبط المعدّلات في البلازما بالمفعول عند المرضى الصغار والكبار في السن. أما حجم تخفيض ضغط الدم بواسطة أملوديبين فيرتبط أيضًا بمدى ارتفاع الضغط قبل العلاج. وبالتالي فإنّ الأشخاص ذوي ارتفاع الضغط المتوسّط (أي أنّ الضغط الانبساطيّ عندهم بين 105 و114 ملم زئبق) أبدوا استجابة أكبر بحوالى 50% من ذوي ارتفاع الضغط الحميد (الضغط الانبساطيّ بين 90 و104 ملم زئبق). أمّا الأشخاص ذوو الضغط الطبيعي فلم يظهر عندهم أيّ تغيير بارز في ضغط الدم (1+/-2 ملم زئبق).
أدّت الجرعات العلاجية من أملوديبين عند الأشخاص الذين يشكون من ارتفاع ضغط الدم ولكنّ وظيفتهم الكليويّة سويّة إلى انخفاض المقاومة الوعائية الكلوية وارتفاع معدّل الترشيح الكُبيبيّ والتدفّق الفعّال للبلازما عبر الكليتين من دون أيّ تغيير في الترشيح من شأنه أن يسبّب البول الزلاليّ.
وقد أظهرت القياسات الديناميكيّة الدموية لوظيفة القلب في الراحة وفي أثناء النشاط (أو الإنظام) عند المرضى ذوي الوظيفة البُطينيّة السليمة الذين عولجوا بأملوديبين ارتفاعًا بسيطًا في المؤشر القلبيّ من دون تأثير بارز في نسبة فارق الضغط إلى فارق الوقت أو في ضغط البُطين اليساريّ أو حجم الدم الذي يضخّه عند نهاية الانبساط. ولم يُحدث أملوديبين في الدراسات الديناميكيّة الدموية أيّ أثر في تقلّص عضلة القلب متى أعطي ضمن الجرعات العلاجية للحيوانات الصحيحة والأشخاص الأصحّاء وحتى عند إعطائها للإنسان مع مضادات بيتا. ولكنّ هذه الملاحظات سُجّلت أيضًا عند الأشخاص الأصحّاء أو المرضى الذين يشكون من قصور في القلب ويخضعون لعلاج ناجح له، لدى إعطائهم أدوية لها تأثير سلبيّ بارز في تقلّص عضلة القلب.
لا يُحدث أملوديبين أيّ تغيير في وظيفة العقدة الجيبية الأذينية أو في النقل الأذينيّ البُطينيّ عند الحيوانات أو الأشخاص الأصحّاء، كما أنّ حقنة 10 ملغ من أملوديبين في الوريد لم تُحدث تغييرًا بارزًا في النقل العقديّ الأذينيّ البُطينيّ وفي مدة استعادة العقدة الجيبية نشاطها المعتاد بعد الإنظام. وقد ظهرت هذه النتائج نفسها عند المرضى الذي أعطوا أملوديبين ومعه مضادات بيتا. ولم تظهر أيّ تأثيرات عكسية متعلّقة بالتخطيط الكهربائيّ للقلب في الدراسات الأكلينيكيّة التي أعطي فيها أملوديبين مع مضادات بيتا للمرضى الذين يشكون إمّا من ارتفاع ضغط الدم وإمّا من الذبحة. كذلك في التجارب العيادية على مرضى الذبحة وحدهم، لم يؤثّر أملوديبين في فرجات المخطط الكهربائيّ للقلب أو يحدث ارتفاعًا في درجات الإحصار الأذينيّ البُطينيّ.
الدراسات الأكلينيكيّة:
في دراسة أجراها مهتا س. وزملاؤه لتقييم الفعالية وقدرة التحمّل لدى إعطاء 106 مرضى يشكون من ارتفاع ضغط الدم الأوليّ جرعة ثابتة توحّد أملوديبين 5 ملغ وبيسوبرولول 2.5 ملغ، انخفض معدّل ضغط الدم الانقباضيّ في نهاية الأسبوع الثامن من 163.4±8.23 إلى 130.08±8.5 ملم زئبق، وانخفض ضغط الدم الانبساطيّ من 101.97±4.3 إلى 80.31±4.89 ملم زئبق، أما سرعة نبضات القلب فقد انخفضت من 87.3±11.07 نبضة في الدقيقة إلى 68.4±8.13 نبضة في الدقيقة. أما نسبة 89% من معدّل الاستجابة فقد سُجّلت في نهاية الأسبوع الثامن. أما قدرة تحمّل الجرعة الثابتة الموحّدة من أملوديبين 5 ملغ وبيسوبرولول 2.5 ملغ فقد كانت ممتازة إلى جيّدة عند 94% من المرضى.
وقد أُجريت دراسة بعد التسويق لتقييم الفعالية والسلامة في ارتفاع ضغط الدم الأساسيّ عند إعطاء بيسوبرولول 5 ملغ وأملوديبين 5 ملغ إلى 801 مريض في المرحلة الثانية من ارتفاع ضغط الدم لمدة 4 أسابيع. وأظهرت الدراسة انخفاضًا في ضغط الدم الانقباضيّ من 171.9±17.9 ملم زئبق إلى 134.3±10.1 ملم زئبق. كما انخفض ضغط الدم الانبساطيّ من 103.9±9.6 ملم زئبق إلى 83.4±6.2 ملم زئبق. أما سرعة نبضات القلب فقد انخفضت من 83.3±9.6 نبضة في الدقيقة إلى 74.6±6.8 نبضة في الدقيقة. وقد سجّلت الاستجابة في نهاية الأسابيع الأربعة معدّل 82.5. أما نسبة الفعالية وقدرة التحمّل فكانت ممتازة إلى جيّدة عند 91.4% و90.3% من الأشخاص على التوالي.

دواعي الاستعمال: لمعالجة ارتفاع ضغط الدم المتوسط إلى المرتفع جداً.

الجرعة: قرص واحد مرة واحدة في اليوم أو بحسب وصفة الطبيب.

موانع الاستعمال: في حال صدمة قلبيّة المنشأ، وقصور واضح في القلب، واحصار أُذينيّ بُطينيّ من الدرجة الثانية أو الثالثة، وبطء قلبيّ جيبيّ واضح بالإضافة إلى الحساسية على أملوديبين أو بيسوبرولول.

تحذير: بيسوبرولول: في حال القصور الاحتقانيّ الواضح في القلب، والتوقّف الفجائيّ عن تناول العلاج، والداء حول الأوعية الدموية الطرفيّ، وداء التشنّج الشُعبيّ، والخضوع لتخدير أو لجراحة كبرى، والسكريّ أو انخفاض السكر في الدم، وزيادة نشاط الغدة الدرقية.
أملوديبين: في حالات نادرة عند بعض المرضى، لا سيّما الذين يعانون داء الانسداد التاجيّ الحاد، سُجّل ارتفاع في وتيرة حدوث الذبحة أو الاحتشاء الحاد في عضلة القلب، و/أو في مدتهما و/أو حدّتهما، وذلك عند بدء العلاج بمضادات قنوات الكالسيوم أو عند زيادة الجرعة. أما آلية هذا المفعول فلم يتمّ توضيحها.

احتياطات: بيسوبرولول: في حال الخلل في وظيفتَي الكبد أو الكلية، وتناول دواء يتفاعل سلبيًّا مع هذا الدواء (مثل أدوية أُخرى مضادة لخلايا بيتا، أو كلونيدين، أو مهبطات عضلة القلب، أو مثبطات النقل الأذينيّ البُطينيّ).
أملوديبين: في حال التضيّق الحادّ في الشريان الأورطي، وقصور القلب الاحتقانيّ، وقصور الكبد.

التأثيرات الجانبية: في الدراسة التي أجراها مهتا س. وزملاؤه لتقييم الفعالية وقدرة التحمّل لدى إعطاء 106 مرضى يشكون من ارتفاع ضغط الدم الأساسيّ جرعة ثابتة توحّد أملوديبين 5 ملغ وبيسوبرولول 2.5 ملغ، سُجّلت تورّم القدمين عند 8% من المرضى على أنها المفعول العكسيّ الأكثر شيوعًا. ومن المفاعيل العكسية الأخرى التي سُجّلت ألم الرأس (4%)، والإجهاد (3%)، وتشنّج الرجلين (3%)، وجفاف الفم (1%).
أما في الدراسة التي أجريت بعد التسويق لتقييم الفعالية والسلامة في ارتفاع ضغط الدم الأساسيّ عند إعطاء بيسوبرولول 5 ملغ وأملوديبين 5 ملغ إلى 801 مريض في المرحلة الثانية من ارتفاع ضغط الدم، فقد كانت المفاعيل العكسيّة الأكثر شيوعًا وذمة القدمين (7.4%)، وألم الرأس (4.01%)، والإجهاد (3.48%)، وتشنّج الساقين (2.81%)، وجفاف الفم (0.81%). ومن الآثار العكسيّة الأخرى المسجّلة التهيّج المعديّ، والذبحة، والربو، وتبرّد الأطراف، والسعال، وانخفاض الرغبة الجنسيّة، والدوار، واحمرار الوجه، وهبوط الضغط الوضعيّ، وطفح الجلد، واضطرابات النوم، والدوام.

العبوة:
كونكور **2.5AM** علبة من 3 شرائط يحتوي كلٌّ منها على 10 أقراص. رقم التسجيل لبنان 221711
كونكور **5AM** علبة من 3 شرائط يحتوي كلّ منها على 10 أقراص. رقم التسجيل لبنان 221712

حفظ الدواء: يُحفظ في مكان بارد وجاف ومظلم.

MERCK

توضيب **فارمالين** – لبنان
بترخيص من شركة **ميرك** ليمتد ،
التابعة لشركة **ميرك** ، شركة توصية بالأسهم– ألمانيا

لتجنّب سوء الاستعمال، يُرجى إتلاف العلبة بعد الانتهاء من الاستعمال.