

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Concor[®] AM, 5 mg/5 mg, tablete
Concor[®] AM, 5 mg/10 mg, tablete

INN: bisoprolol/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Concor AM, 5 mg/5 mg tablete:

Jedna tableta sadrži 5 mg bisoprolol-fumarata i 5 mg amlodipina u obliku amlodipin-besilata.

Concor AM, 5 mg/10 mg tablete:

Jedna tableta sadrži 5 mg bisoprolol-fumarata i 10 mg amlodipina u obliku amlodipin-besilata.

Za listu svih pomoćnih sastanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Concor AM 5 mg/5 mg: Bela do skoro bela tableta, bez mirisa, duguljasta, blago konveksna tableta sa podeonom linijom na jednoj strani i oznakom MS na drugoj strani, dužine 9,5 mm i širine 4,5 mm.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

Concor AM 5 mg/10 mg: Bela do skoro bela tableta, bez mirisa, okrugla, ravna tableta, sa kosom ivicom prečnika 10 mm tableta sa podeonom linijom na jednoj strani i oznakom MS na drugoj strani.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Supstitucionna terapija hipertenzije kod pacijenata koji su na odgovarajući način lečeni istovremenim davanjem određenih pojedinačnih lekova, u istim dozama kao i u kombinaciji leka Concor AM, ali kao odvojene tablete.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Concor AM je indikovano kod pacijenata čiji je krvni pritisak na odgovarajući način kontrolisan davanjem odvojenih monokomponentnih lekova u istim dozama kao i u preporučenoj kombinaciji fiksnih doza.

Doziranje

Preporučena dnevna doza je jedna tableta određene jačine.

Lečenje se ne sme naglo prekinuti jer to može dovesti do privremenog pogoršanja kliničkog stanja. Lečenje se ne sme naglo prekinuti posebno kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca. Savetuje se postepeno smanjivanje doze.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre:

U slučaju oštećene funkcije jetre eliminacija amlodipina može biti produžena. Precizne preporuke za doziranje amlodipina nisu utvrđene kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre lek treba davati sa posebnom oprežnošću (videti odeljak 4.4).

U slučaju teškog oštećenja funkcije jetre maksimalna dnevna doza bisoprolola ne sme preći 10 mg.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Promene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu povezane sa stepenom oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne dijalizuje (videti odeljak 4.4).

U slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 20 mL/min) dnevna doza bisoprolola ne sme da pređe 10 mg.

Stariji pacijenti:

Uobičajene doze se mogu davati starijim osobama, međutim, preporučuje se oprez kada se povećava doza (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija:

Bezbednost i efikasnost leka Concor AM kod dece i adolescenata ispod 18 godina nije ustanovljena. Nema raspoloživih podataka.

Način primene

Concor AM treba da se uzima ujutru sa ili bez hrane, bez žvakanja.

4.3. Kontraindikacije

Amlodipin je kontraindikovan u sledećim stanjima:

- teška hipotenzija
- šok (uključujući kardiogeni šok)
- opstrukcija eejkcione frakcije leve komore (t.j. aortalna stenoza visokog stepena)
- hemodinamiski nestabilna srčana insuficijencija posle akutnog infarkta miokarda

Bisoprolol je kontraindikovan u sledećim stanjima:

- akutna srčana insuficijencija ili epizoda dekompenzacije srčane insuficijencije koja zahteva intravensku inotropnu terapiju
- kardiogeni šok
- AV blok drugog ili trećeg stepena (bez pejsmejкера)
- „Sick sinus“ sindrom
- sinoatrijalni blok
- simptomatska bradikardija
- simptomatska hipotenzija
- teška bronhijalna astma
- teški oblici okluzivne bolesti perifernih arterija i Raynaud-ovog sindroma
- nelečeni feohromocitom (videti odeljak 4.4)
- metabolička acidoza

Lek Concor AM je kontraindikovan kod pacijenata sa

- preosetljivošću na amlodipin, derivate dihidropiridina, bisoprolol i/ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Amlodipin:

Bezbednost i efikasnost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

Pacijenti sa insuficijencijom srca

Pacijente sa insuficijencijom srca treba tretirati oprezno. U dugoročnoj studiji sa kontrolnom placebo grupom kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klase III i IV) učestalost pulmonarnog edema je bila viša kod grupe koja je primala amlodipin nego kod placebo grupe (videti odeljak 5.1).

Blokatore kalcijumovih kanala, uključujući amlodipin, treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, pošto mogu povećati rizik od drugih kardiovaskularnih oboljenja i mortaliteta.

Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre

Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre pa su više vrednosti PIK; međutim preporuke za doziranje nisu utvrđene. Zbog toga amlodipin treba davati oprezno kod ovih pacijenata. Pacijente sa ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre treba pažljivo nadzirati.

Primena kod starijih pacijenata

Kod starijih osoba savetuje se oprez kada se povećava doza (videti odeljak 5.2).

Primena kod renalne insuficijencije

Amlodipin se može davati u uobičajenim dozama kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom. Promene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu povezane sa stepenom oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne dijalizuje.

Bisoprolol:

Posebno, kod pacijenata sa ishemijskim obolenjem srca terapija bisoprololom se ne sme naglo prekinuti osim ako nije izričito indikovano, jer to može dovesti do akutnog pogoršanja oboljenja srca (videti odeljak 4.2).

Bisoprolol se mora davati izričito oprezno pacijentima sa hipertenzivnim ili anginoznim tegobama udruženim sa srčanom insuficijencijom.

Bisoprolol koristiti sa oprezom kod:

- diabetes mellitus-a sa izuzetno varirajućim nivoom glukoze u krvi; simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacija ili znojenje) mogu da budu maskirani.
- strogog gladovanja/dijete.
- tokom terapije desenzitizacije. Kao i kod drugih beta-blokatora, bisoprolol može da poveća senzitivnost na alergene i težinu anafilaktičke reakcije. Adrenalin ne postiže uvek željeni terapijski efekat u ovim slučajevima
- AV blok prvog stepena.
- Prinzmetal-ove angine
- okluzivne bolesti perifernih arterija (intenzivnije tegobe mogu da se jave naročito na početku terapije)
- pacijenata sa psorijazom ili anamnezom psorijaze, beta-blokatore (npr. bisoprolol) treba prepisati samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika
- tokom terapije bisoprololom simptomi hipertireoze mogu da budu prikriveni
- pacijenata sa feohromocitomom, bisoprolol može da se daje jedino nakon prethodnog davanja alfa blokatora
- pacijenata koji će biti podvrgnuti opštoj anesteziji, beta blokada smanjuje pojavu aritmija i miokardijalne ishemije tokom indukcije i intubacije, kao i u postoperativnom periodu. Trenutno se preporučuje održavanje beta blokade perioperativno. Anestezijolog treba da bude svestan moguće beta blokade zbog interakcije sa drugim lekovima, koja rezultuje bradiaritmijom, smanjenjem refleksne tahikardije i smanjenom sposobnošću da se kompenzuje gubitak krvi.
Ukoliko je neophodno da se prekine terapija beta blokatorima pre operacije, terapija treba postepeno da se smanjuje i da bude ukinuta najmanje 48 sati pre anestezije
- Iako kardioselektivni (beta 1) beta-blokatori imaju manji uticaj na funkciju pluća u poređenju sa neselektivnim beta blokatorima, kao i kod svih beta blokatora treba izbegavati njihovu primenu kod pacijenata sa obstruktivnim bolestima pluća, osim ukoliko ne postoje klinički opravdani razlozi za

upotrebu. U tom slučaju, lek Concor AM treba koristiti sa oprezom. Kod bronhijalne astme ili drugih hroničnih opstruktivnih oboljenja pluća, koja mogu da izazovu pojavu simptoma, uporedo je potrebna i terapija bronhodilatatorima. Ponekad može da dođe do povećanja otpora u disajnim putevima kod bolesnika sa astmom, zbog čega može biti potrebno povećati dozu beta2-agonista.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije u vezi sa amlodipinom:

Efekti drugih lekova na amlodipin

- *CYP3A4 inhibitori:* Istovremena primena snažnih ili umerenih CYP3A4 inhibitora (npr. Inhibitori proteaze, kao indinavir, sakvinavir i ritonavir; azolni antimikotici, kao flukonazol i itrakonazol; makrolidi kao eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu dovesti do klinički značajnog povećanja plazma koncentracija amlodipina što povećava rizik za pojavu hipotenzije. Klinički značaj ovih PK varijacija može biti izražen kod starijih pacijenata. Kliničko praćenje i podešavanje doze tada mogu biti neophodni.
- *CYP3A4 induktori:* Nakon istovremene primene poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može da varira. Stoga, treba pratiti krvni pritisak i razmotriti regulisanje doze kako tokom, tako i nakon istovremene primene lekova, naročito kod snažnih induktora CYP3A4 (npr. rifampicin, kantarion (*Hypericum perforatum*)).

Primena amlodipina sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta se ne preporučuje obzirom da može doći do povećanja bioraspodivnosti što kod pacijenata može rezultirati izraženim efektima smanjenja krvnog pritiska.

Dantrolen (infuzija)

Kod životinja uočena je pojava letalne ventrikularne fibrilacije i kardiovaskularni kolaps u kombinaciji sa hiperkalijemijom nakon primene verapamila i dantrolena intravenski. Zbog rizika od hiperkalijemije, preporuka je da se istovremena primena blokatora kalcijumskih kanala kao što je amlodipin izbegne kod pacijenata kod kojih se sumnja na malignu hipertermiju ili tokom terapije maligne hipertermije.

Efekti amlodipina na druge lekove

Hipotenzivno dejstvo amlodipina pojačava smanjenje krvnog pritiska koje izazivaju drugi antihipertenzivi.

Takrolimus

Postoji rizik od povećanja koncentracije takrolimusa u krvi tokom istovremene primene s amlodipinom iako farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije potpuno razumljiv. Kako bi se izbegla toksičnost takrolimusa, primena amlodipina kod pacijenata lečenih takrolimusom zahteva praćenje vrednosti takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa, po potrebi.

Ciklosporin

Nisu sprovedene kliničke interakcijske studije ciklosporina i amlodipina kod zdravih dobrovoljaca niti u drugim populacijama, s izuzetkom pacijenata sa transplantiranim bubregom, gde je uočeno varijabilno povećanje najmanje (*trough*) koncentracije ciklosporina (prosečno 0% - 40%). Potrebno je razmotriti praćenje vrednosti ciklosporina kod pacijenata kojima je transplantiran bubreg i kod kojih je amlodipin bio uključen u terapiju, jer će možda biti potrebno smanjiti dozu ciklosporina.

Simvastatin

Primena višestrukih doza od 10 mg amlodipina sa 80 mg simvastatina dovela je do povećanja izloženosti simvastatinu od 77% u poredjenju sa primenom samo simvastatina. Ograničiti dozu simvastatina kod pacijenata na amlodipinu na 20 mg dnevno.

Kliničke studije o interakciji amlodipina su pokazale da amlodipin nije uticao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

Interakcije u vezi sa bisoprololom:

Kombinacije koje se ne savetuju:

- *Antagonisti kalcijuma tipa verapamila* i u manjoj meri tipa diltiazema: Negativan uticaj na kontraktilnost, atrioventrikularnu provodljivost i krvni pritisak. Intravensko davanje verapamila pacijentima koji se leče beta-blokatorima može dovesti do izražajne hipotenzije i atrioventrikularnog bloka.
- *Antihipertenzivi centralnog dejstva* kao što su klonidin, metildopa, moksonodin, rilmenidin: Uporedo davanje antihipertenziva centralnog dejstva može dovesti do usporenja srčanog ritma, udarnog volumena i vazodilatacije. Nagli prekid terapije, posebno pred završetak beta blokade može da poveća rizik od povratne „rebound hipertenzije“.

Kombinacije kod kojih je potreban poseban oprez:

- *Antagonisti kalcijuma dihidropiridinskog tipa* kao što je nifedipin: Istovremena primena može povećati rizik od nastanka hipotenzije, što dalje može povećati rizik od deterioracije ventrikularne komore kod pacijenata kod kojih se srčana insuficijencija ne može isključiti.
- *Klasa I antiaritmika* (npr. dizopiramid, kvinidin, lidokain, fenitoin, flekainid, propafen): Dejstvo na atrioventrikularno sprovođenje i pojačan negativan inotropan efekat.
- *Klasa III antiaritmika* (npr. amjodaron): u kombinaciji sa bisoprololom, moguća pojava produženog vremena atrioventrikularne provodljivosti.
- *Parasimpatomimetici*: Istovremena upotreba sa bisoprololom može produžiti vreme atrioventrikularne provodljivosti i tako povećati rizik od bradikardije.
- *Topikalna primenata preparata koji sadrže beta-blokatore* (npr. kapi za oči u terapiji glaukoma): mogu da pojačaju sistemski efekat bisoprolola.
- *Insulin i oralni antidijabetici*: istovremena upotreba pojačava hipoglikemijski efekat. Blokada beta-adrenoreceptora može da prikrije simptome hipoglikemije.
- *Anestetici*: u kombinaciji sa bisoprololom refleksna tahikardija može biti umanjena i time rizik od hipotenzije može biti povećan (za više informacija o opštim anestheticima pogledajte odeljak 4.4).
- *Glikozidi digitalisa*: Istovremena upotreba sa bisoprololom može dovesti do usporenja srčanog ritma, ili produženja atrioventrikularnog vremena sprovođenja.
- *Nestroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIDs)*: NSAIDs mogu smanjiti hipotenzivno dejstvo bisoprolola.
- *Beta-simpatomimetici* (npr. izoprenalin, dobutamin): Kombinacija sa bisoprololom može smanjiti efekte oba leka.
- *Simpatikomimetici koji aktiviraju i beta- i alfa- adrenoreceptore* (npr. noradrenalin, adrenalin): Kombinacija sa bisoprololom može demaskirati vazokonstriktorske efekte ovih lekova koji se odvijaju preko alfa-adrenoceptora što dovodi do povećanja arterijskog pritiska. Ovakve interakcije su češće kod neselektivnih beta-blokatora.
- *Istovremena primena antihipertenzivnih lekova kao i drugih lekova koji imaju smanjiti krvni pritisak* (npr. triciklični antidepresivi, barbiturati, fenotiazini) mogu povećati rizik od nastanka hipotenzije.

Obratiti pažnju pri istovremenoj administraciji sledećih lekova:

- *Meflokvin*: Povećan rizik od nastanka bradikardije.

- *Inhibitori monoamino oksidaze* (izuzev MAO-B inhibitora): Povećan hipotenzivni efekat beta-blokatora ali i rizik od hipertenzivne krize.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bisoprolol ispoljava farmakološke efekte koji mogu imati štetno dejstvo na trudnoću i/ili fetus/novorodenče. Generalno, beta-blokatori smanjuju prokrvljenost placente koja se dovodi u vezu sa zaostalim razvojem, intrauterinom smrću, abortusom ili prevremenim porođajem. Neželjena dejstva (npr. hipoglikemija i bradikardija) mogu da se dogode i kod fetusa i kod novorođenčeta. Ukoliko je terapija beta-blokatorima neophodna, poželjna je primena selektivnih beta₁ adrenergičkih blokatora

Bezbednost amlodipina u trudnoći kod ljudi nije utvrđena.

U studijama na životinjama, posmatrana je reproduktivna toksičnost kod primene visokih doza (videti odeljak 5.3).

Lek Concor AM ne treba da se koristiti tokom trudnoće sem ukoliko to nije neophodno. Ukoliko se terapija lekom Concor AM smatra neophodnom treba pratiti uteroplacentalni protok krvi i razvoj fetusa. U slučaju štetnog dejstva na trudnoću ili na fetus treba razmisliti o alternativnoj terapiji. Novorođenče treba pažljivo pratiti. Simptomi hipoglikemije i bradikardije se mogu očekivati u prva 3 dana po rođenju.

Dojenje

Nije poznato da li se bisoprolol izlučuje u majčino mleko. Amlodipin se izlučuje u majčino mleko. Udeo doze koju uzme majka, a koju dobije novorođenče je procenjen kroz interkvartilni raspon koji je iznosio od 3 – 7%, i sa maksimalnih 15%. Efekat amlodipina na novorođenčad nije poznat. Zato se dojenje ne savetuje tokom primene leka Concor AM.

Plodnost

Nema podataka u vezi uticaja na plodnost kod ljudi za datu kombinaciju lekova. Reverzibilne biohemijske promene u spermatogenezi su prijavljene kod pojedinih pacijenata na terapiji sa blokatorima kalcijumskih kanala, ipak klinički podaci u vezi potencijalnog efekta amlodipina na plodnost su nedovoljni. U jednoj studiji na pacovima, prijavljeni su neželjeni događaji povezani sa plodnošću kod muškaraca (videti odeljak 5.3).

Bisoprolol nije imao uticaja na plodnosti ili reproduktivnu sposobnost u studijama na životinjama (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Amlodipin ima malo ili umereno dejstvo na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Ako pacijenti koji uzimaju amlodipin pate od vrtoglavice, glavobolje, iscrpljenosti ili mučnine, sposobnost reagovanja može biti poremećena. U studiji na pacijentima sa koronarnom bolešću srca bisoprolol nije remetio vozačke sposobnosti. Međutim, u zavisnosti od individualne reakcije na tretman, ne treba isključiti uticaj leka na vozačku sposobnost ili na rukovanje mašinama.

Ovo treba uzeti u obzir pogotovo na početku terapije i nakon promene leka kao i u kombinaciji sa alkoholom.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva uočena tokom odvojenog uzimanja aktivnih komponenti leka prikazana su prema sledećoj učestalosti pojavljivanja:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Veoma retko ($< 1/10\ 000$)

Učestalost nepoznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka)

Amlodipin:

Najčešća prijavljivana neželjena dejstva tokom terapije su bila: pospanost, vrtoglavica, glavobolja, palpitacije, naleti vrućine, abdominalni bol, mučnina, otoci gležnjeva, otoci i pojačan umor.

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Veoma retko: Leukopenija, trombocitopenija

Poremećaji imunskog sistema:

Veoma retko: Alergijske reakcije

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Veoma retko: Hiperglikemija

Psihijatrijski poremećaji:

Povremeno: Depresija, promena raspoloženja (uključujući anksioznost), insomnija

Retko: Konfuzija

Poremećaji nervnog sistema:

Često: Pospanost, vrtoglavica, glavobolja, (naročito na početku lečenja)

Neuobičajeno: Tremor, poremećaj čula ukusa, sinkopa, hipoestezija, parestezija,

Veoma retko: Hipertonija, periferna neuropatija

Poremećaji oka:

Povremeno: Poremećaji vida (uključujući diplopiju)

Poremećaji uha i labirinta:

Neuobičajeno: Tinitus

Kardiološki poremećaji:

Često: Palpitacije

Povremeno: Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)

Veoma retko: Infarkt miokarda

Vaskularni poremećaji:

Često: Naleti vrućine

Povremeno: Hipotenzija

Veoma retko: Vaskulitis

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Često: Dispneja

Povremeno: Kašalj, rinitis

Gastrointestinalni poremećaji:

Često: Abdominalni bol, nauzeja, dispepsija, promene u pražnjenju creva (uključujući dijareju i konstipaciju)

Povremeno: Povraćanje, suva usta

Veoma retko: Pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingiva

Hepatobilijarni poremećaji:

Veoma retko: Hepatitis, žutica, povećane vrednosti enzima jetre*

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Povremeno: Alopecija, purpura, depigmentacija kože, hiperhidroza, pruritus, osip, egzantem, urtikarija

Veoma retko: Angioedem, eritema multiforme, ekfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson-ov* sindrom, *Quincke-ov* edem, fotosenzitivnost

Nije poznato: Toksična epidermalna nekroliza

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Često: Otok zglobova, grčevi u mišićima,

Povremeno: Artralgija, mialgija, bol u leđima

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

Povremeno: Poremećaj mokrenja, nokturija, učestalo mokrenje

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:

Povremeno: Impotencija, ginekomastija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Veoma često: Edem

Često: Osećaj umora, astenija

Povremeno: Bol u grudima, bol, slabost

Ispitivanja:

Povremeno: Povećanje telesne mase, gubitak telesne mase

*U većini slučajeva sa holestazom

Zabeleženi su izolovani slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma.

Bisoprolol

Poremećaji metabolizma i ishrane

Retko: Povećane vrednosti triglicerida

Psihijatrijski poremećaji:

Povremeno: Depresija, poremećaji sna

Retko: Noćne more, halucinacije

Poremećaji nervnog sistema:

Često: Vrtoglavica**, glavobolja**

Retko: Sinkopa

Poremećaji oka:

Retko: Smanjeno stvaranje suza (uzeti u obzir kod pacijenata koji nose kontaktna sočiva)

Vrlo retko: Konjunktivitis

Poremećaj uha i labirinta:

Retko: Poremećaj sluha

Kardiološki poremećaji:

Povremeno: Poremećaji AV provodljivosti, pogoršanje postojeće insuficijencije srca, bradikardija

Vaskularni poremećaji:

Često: Osećaj hladnoće i trnjenja u ekstremitetima

Povremeno: Hipotenzija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Povremeno: Bronhospazam kod pacijenata sa bronhijalnom astmom ili opstruktivnom bolešću pluća u anamnezi

Retko: Alergijska prehlada (rinitis)

Gastrointestinalni poremećaji:

Često: Gastrointestinalne tegobe kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, konstipacija

Hepatobilijarni poremećaji:

Retko: Hepatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Retko: Hipersenzitivne reakcije (svrab, povremeno crvenilo, osip)

Veoma retko: Gubitak kose. Beta-blokatori mogu da aktiviraju psorijazu, pogoršaju stanje ili dovedu do psorijaziformnog osipa.

Poremećaji mišićno-skeletnog sistema i vezivnog tkiva:

Povremeno: Mišićna slabost i grčevi

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:

Retko: Impotencija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Često: Osećaj umora**

Povremeno: Iscrpljenost**

Ispitivanja:

Retko: Povećane vrednosti enzimi jetre (ALT, AST)

**Ovi simptomi se naročito javljaju na početku terapije. Blagi su i obično nestanu 1 do 2 nedelje nakon početka terapije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Amlodipin:

Podaci o namernim predoziranjem kod ljudi su ograničena.

Simptomi

Dostupni podaci sugerišu da predoziranje može dovesti do izrazite periferne vazodilatacije i mogućom refleksnom tahikardijom. Zabeležena je značajna i verovatno sistemska hipotenzija uključujući šoka sa fatalnim ishodom.

Lečenje

Klinički značajna hipotenzija usled predoziranja amlodipinom zahteva aktivnu kardiovaskularnu intervenciju uključujući učestalo praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i praćenje cirkulišućeg volumena tečnosti i volumena izlučene mokraće.

Primena vazokonstriktora, ukoliko ne postoje kontraindikacije, može biti od pomoći u očuvanju vaskularnog tonusa i krvnog pritiska. Intravenska primena kalcijum-glukonata može biti od koristi u sprečavanju efekata blokade kalcijumskih kanala.

Gastrična lavaža može biti od pomoći u nekim slučajevima. Kod zdravih dobrovoljaca davanje aktivnog uglja unutar 2 sata od uzimanja 10 mg amlodipina je smanjilo resorpciju amlodipina.

Imajući u vidu da se amlodipin u velikoj meri vezuje za proteine, malo je verovatno da dijaliza može biti od pomoći.

Bisoprolol:

Simptomi

Najčešći znaci predoziranja beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna srčana insuficijencija i hipoglikemija. Do danas je prijavljeno nekoliko slučajeva predoziranja bisoprololom kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili koronarnom srčanom bolešću. Kod ovih pacijenata javila se bradikardija i hipotenzija. Svi pacijenti su se oporavili. Postoje široke interindividualne varijacije u osetljivosti i na pojedinačne visoke doze bisoprolola, pri čemu su srčani bolesnici očigledno mnogo osetljiviji na efekte bisoprolola.

Lečenje

U načelu, ukoliko dođe do predoziranja, terapiju bisoprololom treba obustaviti i započeti suportivnu i simptomatsku terapiju. Ograničeni podaci ukazuju da se bisoprolol teško može ukloniti dijalizom.

Na osnovu očekivanih farmakoloških dejstava i preporuka za druge beta-blokatore, sledeće opšte mere treba da budu preduzete ukoliko to klinička slika zahteva.

Bradikardija: Intravenski primeniti atropin. Ukoliko je odgovor neadekvatan, treba dati sa oprezom izoprenalin ili drugi agens sa pozitivnim hronotropnim osobinama. U izvesnim slučajevima može biti neophodna implementacija transvenskog pacemaker-a.

Hipotenzija: Intravenska zamena tečnosti i primena vazopresora. Intravenska primena glukagona takođe može biti od koristi.

AV blok (drugog ili trećeg stepena): Pacijente treba pažljivo pratiti i lečiti infuzijom izoprenalina ili ukoliko je neophodno, privremeno može da se implantira *pacemaker*.

Akutno pogoršanje srčane insuficijencije: Intravenski primeniti diuretike, pozitivne inotropne agense kao i vazodilatatore.

Bronhospazam: Treba dati bronhodilatatorsku terapiju poput izoprenalina, beta2-simpatomimetika i/ili aminofilin.

Hipoglikemija: Intravenska primena glukoze.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: selektivni beta-blokator i drugi antihipertenzivi

ATC šifra: C07FB07

Mehanizam delovanja amlodipina:

Amlodipin je inhibitor influksa kalcijumovih jona iz grupe dihidropiridina (spori blokator kanala ili antagonist kalcijumovih jona) i inhibira transmembranski influks kalcijumovih jona u glatke srčane i vaskularne mišiće. Mehanizam antihipertenzivnog efekta se sastoji u direktnom relaksirajućem delovanju na glatku muskulaturu. Precizan mehanizam, preko kojeg se smanjuje anginozni bol, nije u potpunosti determinisan, ali amlodipin smanjuje ukupnu ishemiju na sledeća dva načina:

1) Amlodipin širi periferne arteriole i na taj način smanjuje ukupni periferni otpor (*afterload*) protiv koga srce radi. Obzirom da srčana frekvencija ostaje stabilna, ovo rasterećenje srca redukuje potrošnju energije miokarda i potrebe za kiseonikom.

2) Mehanizam dejstva amlodipina takođe verovatno uključuje dilataciju glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, ishemijskih i neishemijskih delova. Ova dilatacija povećava oksigenaciju miokarda čak i u slučaju spazma koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina pectoris).

Farmakodinamska svojstva:

Kod pacijenata sa hipertenzijom, jedna doza dnevno obezbeđuje klinički značajnu redukciju krvnog pritiska kako u ležećem tako i u stojećem stavu u toku 24 satnog intervala. Zbog sporog delovanja, akutna hipertenzija nije indikacija za primenu amlodipina.

Kod pacijenata sa anginoznim bolom, jednodnevna doza amlodipina produžava vreme ukupnog fizičkog napora, vreme pojave anginoznog bola i vreme 1 mm S-T segmenta i snižava frekvenciju anginozних napada i potrošnju tableta nitroglicerina.

Nije utvrđena povezanost amlodipina sa bilo kojim sporednim metaboličkim efektom: nije bilo uticaja na nivo lipida u plazmi, šećera u krvi i mokraćne kiseline u serumu i bio je podesan za primenu kod pacijenata sa astmom, dijabetesom i gihtom.

Mehanizam delovanja bisoprolola:

Bisoprolol je visoko selektivan beta1-adrenergički blokator bez intrinzičkih stimulišućih aktivnosti i bez relevantnih stabilizujućih membranskih aktivnosti. Jedino pokazuje nizak afinitet za beta2-receptore glatkih bronhijalnih mišića i krvnih sudova kao i za beta2-receptore metaboličke regulacije. Zbog toga se od bisoprolola u načelu ne očekuje da utiče na otpor vazdušnih puteva i beta2-posredovane metaboličke efekte. beta1-selektivnost bisoprolola izlazi van terapijskog doznog opsega. Bisoprolol nema izražen negativni jonotropni efekat.

Bisoprolol dostiže svoj maksimalan efekat 3-4 sata posle oralne administracije. Kao rezultat njegovog poluvremena eliminacije od 10-12 sati bisoprolol ima 24 satni efekat kada se daje jednom dnevno. Generalno, maksimalni antihipertenzivni efekat bisoprolol postiže posle 2 nedelje terapije.

Kod akutne terapije pacijenata sa koronarnom srčanom bolešću bez hronične srčane insuficijencije, bisoprolol usporava srčani ritam i smanjuje udarni volumen što dovodi do smanjenja ejskacione frakcije i potrošnje kiseonika. Dugotrajna primena smanjuje inicijalno povećan periferni otpor.

Smanjenje aktivnosti renina u plazmi se takođe smatra mehanizmom antihipertenzivnog dejstva beta-blokatora.

Farmakodinamska svojstva kombinacije bisoprolol i amlodipin:

Ova kombinacija omogućava povećanje antihipertenzivne i antianginozne efikasnosti komplementarnim mehanizmom dva aktivna jedinjenja: vazoselektivnim efektom amlodipina blokiranjem kalcijumovih kanala (snižava se periferni otpor) i kardioselektivnim efektom beta-blokatora bisoprolola (snižava minutni volumen).

5.2. Farmakokinetički podaci

Amlodipin:

Resorpcija, distribucija, vezivanje proteina:

Posle oralne primene terapijskih doza, amlodipin se dobro resorbovao sa najvišim vrednostima 6-12 sati posle uzimanja doze. Procenjeno je da je apsolutna biološka raspoloživost između 64 i 80%.

Zapremina distribucije je približno 21 l/kg. Studije *in vitro* su pokazale da je približno 97.5% cirkulišućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Bioraspoloživost amlodipina nije povezana sa unosom hrane.

Biotransformacija/eliminacija

Terminalni poluživot eliminacije iz plazme je oko 35-50 sati i stabilan je kod doziranja jednom dnevno. Amlodipin se ekstenzivno metaboliše jetrom do inaktivnog metabolita sa 10% roditeljske komponente i 60% metabolita se ekskretuje urinom.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Postoje veoma ograničeni podaci u vezi primene amlodipina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Pacijenti sa insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina koji rezultuje u dužem poluvremenu života i povećanim PIK približno 40-60%.

Starija populacija

Vreme dostizanja maksimalne koncentracije amlodipina u plazmi je slična kod starijih i mlađih osoba. Kod starijih osoba klirens amlodipina ima tendenciju opadanja što rezultuje povećanjem PIK i poluvremenom eliminacije. Kao što se i očekivalo u studiji starosne grupe došlo je do povećanje PIK i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa zastojsnom srčanom insuficijencijom.

Bisoprolol:

Resorpcija:

Bisoprolol se resorbuje skoro u potpunosti (> 90%) iz gastrointestinalnog trakta. Zbog veoma malog efekta prvog prolaza u gastrointestinalnom traktu (oko 10%), njegova apsolutna biološka raspoloživost iznosi približno 90% posle oralne administracije.

Distribucija:

Volumen distribucije iznosi 3.5 l/kg. Vezivanje bisoprolola za proteine plazme iznosi oko 30%.

Metabolizam i eliminacija:

Bisoprolol se eliminiše iz organizma na dva načina: 50% se metaboliše u neaktivne metabolite u jetri koji se izlučuju putem bubrega. Preostalih 50% se izlučuje putem bubrega u nemetabolisanom obliku. Kako se eliminacija podjednako vrši i putem jetre i putem bubrega, u načelu nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Ukupni klirens je oko 15 l/h.

Poluvreme eliminacije je 10-12 časova.

Bisoprolol ima linearnu, starosno-nezavisnu kinetiku.

Fiksna kombinacija

Studije o farmakokinetičkoj interakciji između dve aktivne supstance leka pokazale su da takve interakcije ne postoje.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Amlodipin:

Reproduktivna toksičnost:

Reproduktivne studije na pacovima i miševima pokazuju odlaganje datuma porođaja, trajanje porođaja i skraćeno preživljavanje kod doza koje su približno 50 puta veće od maksimalne preporučene doze kod ljudi izražene u mg/kg.

Uticao na plodnost:

Nije bilo uticaja na plodnost kod pacova tretiranih amlodipin maleatom (mužjaci tokom 64 dana i ženke tokom 14 dana pre parenja) dozom od 10 mg/kg/dan amlodipine (8 puta* veća od maksimalno preporučene doze za ljude od 10 mg/dan izraženo na mg/m²). U drugoj studiji na pacovima u kojoj su pacovi mužjaci tretirani amlodipin besilatom u toku 30 dana, dozom koja je komparabilna dozi koja se koristi kod ljudi prema mg/kg, utvrđeno je da dolazi do sniženja nivoa folikulostimulišućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjenja gustine sperme i broja zrelih spermatozoida i Sertolijevih ćelija.

Kancerogenost, mutagenost:

Kod pacova i miševa tretiranih amlodipinom u hrani tokom dve godine, u koncentraciji izračunato da obezbeđuje dnevnu dozu od 0.5, 1.25, i 2.5 mg/kg/dan, nije evidentirano kancerogeno dejstvo leka. Najveća doza (za miša, i za pacova dvostruko* od maksimalno preporučene kliničke doze od 10mg izraženo na mg/m²) je blizu maksimalno dozvoljene doze za miševе ali ne i za pacove. Ispitivanje nije pokazalo postojanje efekata leka na genima ni na nivou hromozoma.

*Računato prema telesnoj masi pacijenta od 50kg.

Bisoprolol:

Preklinički podaci nisu pokazali poseban rizik za ljude na osnovu uobičajenih farmakoloških studija, ispitivanjem toksičnosti pri ponovljenom doziranju, ispitivanjima na mutagenost, kancerogenost i reproduktivnu toksičnost. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti bisoprolol nije imao uticaja na fertilitet ni na reproduktivnu sposobnost.

Kao i kod drugih beta-blokatora, visoke doze bisoprolola deluju toksično kako kod trudnica (smanjen unos hrane i gubitak težine) tako i na embrion/fetus (povećana incidenca resorpcije, manja telesna težina novorođenčeta na rođenju, zastoj u fizičkom razvoju), ali bez teratogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Silicijum –dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum- stearat

Natrijum skrob glikolat (tip A)

Celuloza, mikrokristalna

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC//Al blister sa 10 tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK D.O.O. BEOGRAD

Omladinskih brigada 90 v, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole Concor® AM, 5 mg/5 mg, tablete: 515-01-02091-18-001

Broj poslednje obnove dozvole Concor® AM, 5 mg/10 mg, tablete: 515-01-02093-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 18.09.2013

Datum poslednje obnove dozvole: 10.04.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2019.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka ispravljen je u skladu sa Rešenjem o ispravci br: 515-14-00439-19-8-003 od 12.12.2019.