

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Concor<sup>®</sup> AM, 5 mg/5 mg, tablete  
Concor<sup>®</sup> 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, tablete:*

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, tablete:*

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

Lek Concor AM je indikovano za lečenje hipertenzije kao supstituciona terapija kod pacijenata čija je bolest na odgovarajući način kontrolisana pojedinačnim lekovima koji se daju istovremeno i u istim dozama kao u kombinaciji, 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 oštećenjem funkcije 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 oštećenjem funkcije 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 ne podleže dijalizi (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

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

### **4.3. Kontraindikacije**

Povezano sa amlodipinom:

- teška hipotenzija
- šok (uključujući kardiogeni šok)
- opstrukcija ejeckione frakcije leve komore (tj. aortna stenoza visokog stepena)
- hemodinamiski nestabilna srčana insuficijencija posle akutnog infarkta miokarda

Povezano sa bisoprololom:

- akutna srčana insuficijencija ili tokom epizode 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 kontraindikovano 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**

Povezano sa amlodipinom:

Bezbednost i efikasnost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nisu utvrđene.

#### *Pacijenti sa insuficijencijom srca*

Pacijente sa insuficijencijom srca treba tretirati oprezno. U dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klase III i IV) učestalost plućnog edema je bila viša kod grupe koja je primala amlodipin nego kod grupe koja je primala placebo (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 oštećenjem funkcije jetre*

Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo, a vrednosti PIK su povećane kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre; međutim preporuke za doziranje nisu utvrđene. Zbog toga amlodipin treba davati oprezno kod ovih pacijenata. Pacijente sa ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre treba pažljivo pratiti.

#### *Primena kod starijih pacijenata*

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

#### *Primena kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom*

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

#### Povezano sa bisoprololom:

Posebno, kod pacijenata sa ishemijskim oboljenjem srca terapija bisoprololom se ne sme naglo prekinuti osim ako nije izričito indikovano, jer to može dovesti do privremenog pogoršanja oboljenja srca (videti odeljak 4.2). Bisoprolol se mora davati sa posebnom oprezom kod pacijenata sa hipertenzijom ili anginom povezanom sa srčanom insuficijencijom.

#### *Bisoprolol se mora koristiti sa oprezom kod:*

- *diabetes mellitus*-a sa izuzetno varirajućom koncentracijom glukoze u krvi; simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije 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. Primena adrenalina ne postiže uvek željeni terapijski efekat u ovim slučajevima.
- AV bloka prvog stepena.
- Prinzmetalove angine; Primećeni su slučajevi koronarnog vazospazma. Uprkos njegovoj visokoj beta1-selektivnosti, napadi angine ne mogu biti potpuno isključeni kada se bisoprolol daje pacijentima sa Prinzmetalovom anginom.
- okluzivne bolesti perifernih arterija (intenzivnije tegobe mogu da se jave naročito na početku terapije).
- pacijentima sa psorijazom ili anamnezom psorijaze, beta-blokatore (npr. bisoprolol) treba propisati samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika.
- tokom terapije bisoprololom simptomi hipertireoze mogu da budu prikriveni.
- pacijentima sa feohromocitomom, bisoprolol može da se daje jedino nakon prethodnog davanja alfa-blokatora.
- kod pacijenata koji će biti podvrgnuti opštoj anesteziji, beta blokada smanjuje pojavu aritmija i miokardijalne ishemije tokom indukcije anestezije i intubacije, kao i u postoperativnom periodu. Trenutno se preporučuje održavanje beta blokade perioperativno. Anesteziolog treba da bude svestan beta blokade zbog moguće interakcije sa drugim lekovima, koja može dovesti do bradiaritmije, smanjene refleksne tahikardije i smanjene sposobnosti da se kompenzuje gubitak krvi. Ukoliko je neophodno da se prekine terapija beta-blokatorima pre operacije, to treba sprovoditi postepeno 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 opstruktivnim bolestima pluća, osim ukoliko ne postoje klinički opravdani razlozi za njihovu 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 pacijenata sa astmom, zbog čega može biti potrebno povećati dozu beta2-agonista.

#### **Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom**

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

##### Interakcije u vezi sa amlodipinom:

##### *Uticaji 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 značajnog povećanja izloženosti amlodipinu 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 s obzirom da može doći do povećanja bioraspoloživosti, što kod pacijenata može rezultirati pojačanim dejstvom na smanjenje krvnog pritiska.

##### *Dantrolen (infuzija)*

Kod životinja uočena je pojava ventrikularne fibrilacije sa smrtnim ishodom i kardiovaskularni kolaps u kombinaciji sa hiperkalemijom nakon primene verapamila i dantrolena intravenski. Zbog rizika od hiperkalemije, 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.

##### *Uticaji 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 koncentracije takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa, po potrebi.

##### *Ciklosporin*

Nisu sprovedene kliničke studije interakcije 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 koncentracije 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 poređenju sa primenom samo simvastatina. Ograničiti dozu simvastatina kod pacijenata na amlodipin na 20 mg dnevno.

U kliničkim studijama interakcija, amlodipin nije uticao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

Interakcije u vezi sa bisoprololom:

Kombinacije koje se ne preporučuju:

- *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 i udarnog volumena i do 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. Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom ne može se isključiti rizik od daljeg pogoršanja funkcije ventrikularne komore.
- *Klasa I antiaritmika* (npr. dizopiramid, hinidin, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): dejstvo na vreme atrioventrikularne provodljivosti i negativan inotropni efekat mogu biti pojačani.
- *Klasa III antiaritmika* (npr. amjodaron): dejstvo na vreme atrioventrikularne provodljivosti može biti pojačano.
- *Parasimpatomimetici*: Istovremena upotreba sa bisoprololom može produžiti vreme atrioventrikularne provodljivosti i tako povećati rizik od bradikardije.
- *Topikalna primena preparata koji sadrže beta-blokatore* (npr. kapi za oči u terapiji glaukoma): mogu da pojačaju sistemsko dejstvo bisoprolola.
- *Insulin i oralni antidiabetici*: istovremena upotreba pojačava hipoglikemijsko dejstvo. 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 vidite odeljak 4.4).
- *Glikozidi digitalisa*: Istovremena upotreba sa bisoprololom može dovesti do usporenja srčanog ritma, ili produženja atrioventrikularnog vremena sporovođenja.
- *Nestroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)*: NSAILs mogu smanjiti hipotenzivno dejstvo bisoprolola.
- *Beta-simpatomimetici* (npr. izoprenalin, dobutamin): Kombinacija sa bisoprololom može smanjiti dejstvo oba leka.
- *Simpatomimetici koji aktiviraju i beta- i alfa- adrenoreceptore* (npr. noradrenalin, adrenalin): Kombinacija sa bisoprololom može demaskirati vazokonstriktorska dejstva 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 potencijal da smanje krvni pritisak* (npr. triciklični antidepresivi, barbiturati, fenotiazini) mogu povećati rizik od nastanka hipotenzije.

*Obratiti pažnju pri istovremenoj administraciji sledećih lekova:*

- *Meflokin*: Povećan rizik od nastanka bradikardije.
- *Inhibitori monoaminoooksidaze* (izuzev MAO-B inhibitora): povećan hipotenzivni uticaj beta-blokatora, ali i rizik od hipertenzivne krize.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Bisoprolol ispoljava farmakološko dejstvo koje može 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 beta<sub>1</sub> adrenergičkih blokatora

Bezbednost amlodipina u trudnoći kod ljudi nije utvrđena.

U studijama na životinjama, zabeležena 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 razmotriti alternativnu terapiju. 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 3 – 7%, i sa maksimalnih 15%. 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 spermiji su prijavljene kod pojedinih pacijenata na terapiji sa blokatorima kalcijumskih kanala, ipak klinički podaci u vezi potencijalnog uticaja 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 mali ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Ako se tokom lečenja jave vrtoglavica, glavobolja, iscrpljenost ili mučnina, sposobnost reagovanja može biti poremećena. U studiji kod pacijenata sa koronarnom bolešću bisoprolol nije uticao na sposobnost upravljanja vozilima. Međutim, u zavisnosti od individualne reakcije na lek, ne treba isključiti uticaj leka na sposobnost potrebnu za vožnju 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 ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

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

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

#### Amlodipin:

Najčešća prijavljivana neželjena dejstva tokom terapije su bila: pospanost, vrtoglavica, glavobolja, palpitacije, naleti vrućine, abdominalni bol, mučnina, oticanje gležnjeva, edem 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)

Povremeno: Tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezija,

Veoma retko: Hipertonija, periferna neuropatija

#### *Poremećaji oka:*

Često: Poremećaji vida (uključujući diplopiju)

#### *Poremećaji uha i labirinta:*

Povremeno: Tinitus

#### *Kardiološki poremećaji:*

Često: Palpitacije

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

Veoma retko: Infarkt miokarda

#### *Vaskularni poremećaji:*

Često: Naleti crvenila

Povremeno: Hipotenzija

Veoma retko: Vaskulitis

#### *Respiratorni, torakalni i mediastinalni 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, eksfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, *Quincke*-ov edem, fotosenzitivnost

Nepoznato: Toksična epidermalna nekroliza

*Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:*

Često: Oticanje zglobova, grčevi u mišićima,

Povremeno: Artralgija, mijalgija, bol u leđima

*Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:*

Povremeno: Poremećaj mokrenja, nokturija, učestalo mokrenje

*Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:*

Povremeno: Eretilna disfunkcija, ginekomastija

*Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:*

Veoma često: Edem

Često: Umor, astenija

Povremeno: Bol u grudima, bol, malaksalost

*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

*Psijatrijski 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)

Veoma 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 mediastinalni poremećaji:*

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

*Gastrointestinalni poremećaji:*

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

*Hepatobilijarni poremećaji:*

Retko: Hepatitis

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:*

Retko: Reakcije preosetljivosti kao što su svrab, crvenilo, osip  
Veoma retko: Alopecija. 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: Erektalna disfunkcija

*Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:*

Često: Umor\*\*  
Povremeno: Astenija (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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Amlodipin:

Podaci o namernom predoziranju kod ljudi su ograničeni.

#### *Simptomi*

Raspoloživi podaci ukazuju da predoziranje može dovesti do izrazite periferne vazodilatacije i moguće refleksne tahikardije. Zabeležena je značajna i verovatno produžena sistemska hipotenzija uključujući šok sa smrtnim ishodom.

U retkim slučajevima, kao posledica predoziranja amlodipinom, prijavljen je nekardiogeni plućni edem, koji može biti sa odloženim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i koji zahteva podršku disanju. Rane mere oživljavanja (uključujući preopterećenje tečnošću) koje se sprovode radi održavanja perfuzije i srčanog minutnog volumena mogu biti precipitirajući faktori.

#### *Lečenje*

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

Ukoliko ne postoje kontraindikacije, primena vazokonstriktora 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 pejsmejker.

*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 pejsmejker.

*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:** blokatori beta adrenergičkih receptora; selektivni beta adrenergički blokatori i drugi antihipertenzivi

**ATC šifra:** C07FB07

#### Mehanizam dejstva amlodipina:

Amlodipin je inhibitor influksa kalcijumovih jona iz grupe dihidropiridina (spori blokator kanala ili antagonist kalcijumovih jona) i inhibira transmembranski influks kalcijumovih jona u srčani mišić i vaskularne glatke mišiće. Mehanizam antihipertenzivnog efekta se sastoji u direktnom relaksirajućem delovanju na vaskularnu glatku muskulaturu. Precizan mehanizam, preko kojeg amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen, 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. S obzirom da srčana frekvenca 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 kod pacijenata sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina pectoris).

#### Farmakodinamsko dejstvo:

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 nastupa dejstva, primena amlodipina nije praćena akutnom hipertenzijom.

Kod pacijenata sa anginom pectoris, jednodnevna doza amlodipina produžava vreme ukupnog fizičkog napora, vreme do pojave anginoznog bola i vreme do depresije S-T segmenta za 1 mm i snižava frekvenciju anginoznih napada i potrošnju tableta nitroglicerina.

Nije utvrđena povezanost amlodipina ni sa jednim metaboličkim neželjenim dejstvom ili promenama koncentracije lipida u plazmi, pa je prikladan za upotrebu kod pacijenata sa astmom, dijabetesom i gihtom.

#### Mehanizam dejstva bisoprolola:

Bisoprolol je visoko selektivan beta1-adrenergički blokator bez intrinzičkih stimulirajućih aktivnosti i bez relevantnih stabilizirajućih 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 inotropni efekat.

Bisoprolol dostiže svoje maksimalno dejstvo 3-4 sata posle oralne administracije. Kao rezultat njegovog poluvremena eliminacije od 10 do 12 sati bisoprolol ima 24-satno dejstvo kada se daje jednom dnevno. Generalno, maksimalno antihipertenzivno dejstvo 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 ejeckione frakcije i potrošnje kiseonika. Dugotrajna primena smanjuje inicijalno povećan periferni otpor.

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

#### Farmakodinamsko dejstvo kombinacije bisoprolol i amlodipin:

Ova kombinacija omogućava povećanje antihipertenzivne i antianginozne efikasnosti komplementarnim mehanizmom dva aktivna jedinjenja: vazoselektivnim dejstvom amlodipina blokiranjem kalcijumovih kanala (snižava se periferni otpor) i kardioselektivnim dejstvom 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 maksimalnim koncentracijama u plazmi 6-12 sati posle uzimanja doze. Procenjeno je da je apsolutna biološka raspoloživost između 64 i 80%. Volumen distribucije je približno 21 L/kg. *In vitro* studije su pokazale da je približno 97,5% cirkulišućeg

amlodipina vezano za proteine plazme.  
Bioraspoloživost amlodipina nije povezana sa unosom hrane.

#### *Biotransformacija/eliminacija*

Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme je oko 35-50 sati i u skladu je sa doziranjem jednom dnevno. Amlodipin se ekstenzivno metaboliše u jetri do inaktivnih metabolita sa 10% roditeljske komponente i 60% metabolita koji se ekskretuju urinom.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

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

#### *Stariji pacijenti*

Vreme dostizanja maksimalne koncentracije amlodipina u plazmi je slično 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 zastojskom srčanom insuficijencijom.

#### Bisoprolol:

##### *Resorpcija:*

Bisoprolol se resorbuje skoro u potpunosti (> 90%) iz gastrointestinalnog trakta. Zbog veoma malog efekta prvog prolaza (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%.

##### *Biotransformacija/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 leka iz plazme 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**

#### Povezano sa amlodipinom:

##### Reproduktivna toksičnost:

Reproduktivne studije na pacovima i miševima pokazuju odlaganje datuma okota, produženo trajanje okota i smanjeno preživljavanje mladunaca pri dozama koje su približno 50 puta veće od maksimalne preporučene doze kod ljudi izražene u mg/kg.

##### Uticaj na plodnost:

Nije bilo uticaja na plodnost kod pacova tretiranih amlodipinom (mužjaci tokom 64 dana i ženke tokom 14 dana pre parenja) dozom od 10 mg/kg/dan (8 puta\* veća od maksimalno preporučene doze za ljude od 10 mg/dan izraženo na mg/m<sup>2</sup>). 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 smanjenja koncentracije 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 kroz ishranu tokom dve godine, pri koncentracijama izračunatim da obezbeđuju 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 10 mg izraženo na mg/m<sup>2</sup>) je blizu maksimalno dozvoljene doze za miševe, ali ne i za pacove. Ispitivanje nije pokazalo postojanje efekata leka na genima ni na nivou hromozoma.

\*Računato prema telesnoj masi pacijenta od 50 kg.

### Povezano sa bisoprololom:

Pretklinički podaci nisu pokazali poseban rizik za ljude na osnovu uobičajenih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti pri ponovljenom doziranju, genotoksičnosti, karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti bisoprolol nije imao uticaja na plodnost, ni na reproduktivnu sposobnost.

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni  
Magnezijum-stearat  
Natrijum-skrobglikolat (tip A)  
Celuloza, mikrokristalna

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. 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.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo 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-Noví Beograd

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

*Concor AM, 5 mg/5 mg, tablete:* 000456998 2023

*Concor AM, 5 mg/10 mg, tablete:* 000456999 2023

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

Datum prve dozvole: 18.09.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 28.08.2024.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2024.