

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Concor AM 5 mg/5 mg tablete  
Concor AM 5 mg/10 mg tablete  
Concor AM 10 mg/5 mg tablete  
Concor AM 10 mg/10 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Concor AM 5 mg/5 mg tablete: 5 mg bisoprololfumarata, 5 mg amlodipina (u obliku besilata) po tableti.  
Concor AM 5 mg/10 mg tablete: 5 mg bisoprololfumarata, 10 mg amlodipina (u obliku besilata) po tableti.

Concor AM 10 mg/5 mg tablete: 10 mg bisoprololfumarata, 5 mg amlodipina (u obliku besilata) po tableti.

Concor AM 10 mg/10 mg tablete: 10 mg bisoprololfumarata, 10 mg amlodipina (u obliku besilata) po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Concor AM 5 mg/5 mg tablete: Bijela ili gotovo bijela, duguljasta, blago konveksna tableta bez mirisa, duljine 9,5 mm i širine 4,5 mm, s razdjelnim urezom na jednoj strani i utisnutim MS na drugoj strani. Razdjelni urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio u jednake doze.

Concor AM 5 mg/10 mg tablete: Bijela ili gotovo bijela, okrugla, ravna tableta bez mirisa, blago zakošenog ruba, veličine 10 mm, s razdjelnim urezom na jednoj strani i utisnutim MS na drugoj strani. Razdjelni urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio u jednake doze.

Concor AM 10 mg/5 mg tablete: Bijela ili gotovo bijela, ovalna, blago konveksna tableta bez mirisa, duljine 13 mm i širine 7 mm, s razdjelnim urezom na jednoj strani i utisnutim MS na drugoj strani. Razdjelni urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio u jednake doze.

Concor AM 10 mg/10 mg tablete: Bijela ili gotovo bijela, okrugla, blago konveksna tableta bez mirisa, veličine 10 mm, s razdjelnim urezom na jednoj strani i utisnutim MS na drugoj strani. Razdjelni urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio u jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Concor AM je indiciran za liječenje hipertenzije kao zamjenska terapija kod bolesnika čija je bolest dobro kontrolirana pojedinačnim lijekovima koji se daju istovremeno i u istim dozama kao i u kombinaciji, ali kao zasebne tablete.

## 4.2. Doziranje i način primjene

Concor AM je indiciran kod bolesnika čiji je krvni tlak odgovarajuće kontroliran zasebno primijenjenim monokomponentnim pripravcima, u istim dozama kao i u preporučenoj fiksnoj kombinaciji.

### Doziranje

Preporučena dnevna doza je jedna tableta odgovarajuće jačine lijeka.

Liječenje se ne smije iznenada prekidati jer to može dovesti do prolaznog pogoršanja bolesnikovog zdravstvenog stanja. To je osobito važno kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca. Dozu se preporučuje reducirati postupno.

### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

U slučaju poremećaja rada jetre, eliminacija amlodipina može biti produljena. Točne preporuke za doziranje amlodipina nisu ustanovljene kod bolesnika s blagim do umjerenim poremećajem rada jetre. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana kod bolesnika s ozbiljnim poremećajem rada jetre. Primjeni lijeka Concor AM mora se stoga pristupiti vrlo oprezno kod bolesnika s poremećajem rada jetre (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika s ozbiljnim poremećajima rada jetre, dnevna doza bisoprolola ne smije biti veća od 10 mg.

### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Kod bolesnika s poremećajima rada bubrega blage do umjerene jakosti, u pravilu nije potrebno prilagođavanje doze. Promjene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja bubrega. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika s teškim bubrežnim zatajenjem (klirens kreatinina <20 ml/min), dnevna doza bisoprolola ne smije biti veća od 10 mg.

### *Starije osobe*

Prilagodba doze nije potrebna, međutim, kod povećanja doze preporučuje se oprez (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost primjene i djelotvornost Concora AM u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Concor AM treba uzeti ujutro, uz obrok ili neovisno o obroku. Tabletu se ne smije žvakati.

## 4.3 Kontraindikacije

### Povezano s amlodipinom:

- teška hipotenzija
- šok (uključujući kardiogeni šok)
- opstrukcija izlaznog dijela lijevog ventrikula (npr. aortna stenoza visokog stupnja)
- hemodinamski nestabilno srčano zatajenje nakon akutnog infarkta miokarda.

### Povezano s bisoprololom:

- akutno zatajenje srca ili tijekom epizoda dekompenzacije zatajenja srca koje zahtijevaju intravensku inotropnu terapiju
- kardiogeni šok
- AV blok drugog ili trećeg stupnja (bez pacemakera)
- sindrom bolesnog sinusnog čvora

- sinoatrijski blok
- simptomatska bradikardija
- simptomatska hipotenzija
- teška bronhalna astma
- teški oblici periferne arterijske okluzivne bolesti ili teški oblici Raynaudovog sindroma
- neliječeni feokromocitom (vidjeti dio 4.4)
- metabolička acidoza.

Povezano s Concor AM:

- preosjetljivost na amlodipin, derivate dihidropiridina, bisoprolol i/ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Povezano s amlodipinom:

Sigurnost primjene i djelotvornost amlodipina kod hipertenzivnih kriza nije ustanovljena.

*Primjena u bolesnika sa zatajenjem srca*

U liječenju bolesnika sa zatajenjem srca neophodan je oprez. U dugotrajnoj, placebo kontroliranoj studiji u koju su bili uključeni bolesnici s teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj III i IV) opisana incidencija pulmonalnog edema bila je viša u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini s placebom (vidjeti dio 5.1). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, obzirom da mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti.

*Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre*

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre poluvrijeme eliminacije amlodipina je produljeno te su više AUC vrijednosti, međutim preporuke za doziranje nisu utvrđene. Zbog toga je prilikom primjene amlodipina u takvih bolesnika potreban oprez. Bolesnike s ozbiljnim poremećajem rada jetre treba pažljivo nadzirati.

*Primjena u starijih bolesnika*

Prilikom povećanja doze u starijih bolesnika neophodan je oprez (vidjeti dio 5.2).

*Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega*

Promjene koncentracija amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stupnjem oštećenja bubrega, stoga se preporučuje uobičajeno doziranje. Amlodipin se ne može odstraniti dijalizom.

Povezano s bisoprololom

Naročito kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca, terapija bisoprololom ne smije se iznenada prekidati, osim ukoliko je to jasno indicirano jer nagli prekid može dovesti do akutnog pogoršanja rada srca (vidjeti dio 4.2.).

Kod bolesnika s hipertenzijom ili anginom povezanim sa zatajenjem srca, liječenje treba provoditi uz poseban oprez.

Bisoprolol se mora koristiti uz poseban oprez kod:

- Šećerne bolesti s izrazito varirajućim razinama glukoze u krvi. Simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije ili znojenje) mogu biti prikriveni.
- Strogo gladovanja/dijete.
- Tijekom desenzibilizacijskog liječenja. Kao i kod drugih beta-blokatora, bisoprolol može pojačati osjetljivost na alergene i težinu anafilaktičke reakcije; u tim slučajevima primjena adrenalina ne daje uvijek očekivani terapijski učinak.
- AV bloka prvog stupnja.
- Prinzmetalove angine. Uočeni su slučajevi koronarnog vazospazma. Unatoč njegovoj visokoj beta-1 selektivnosti, napadi angine ne mogu se u potpunosti isključiti tijekom primjene bisoprolola u bolesnika s Prinzmetalovom anginom.

- Okluzivne bolesti perifernih arterija (pojačane tegobe mogu se pojaviti naročito na početku terapije).
- U bolesnika s psorijazom ili anamnezom psorijaze, beta-blokatori (npr. bisoprolol) mogu se propisati samo nakon brižne procjene koristi prema riziku.
- Liječenje bisoprololom može prikriti simptome hipertireoze.
- U bolesnika s feokromocitomom bisoprolol se ne smije primijeniti dok nije izvršena blokada alfa-receptora.
- Kod bolesnika u općoj anesteziji beta-blokada smanjuje pojavu aritmija i ishemije miokarda tijekom indukcije anestezije i intubacije te postoperativnog perioda. Preporučuje se nastavak perioperativnog održavanje beta-blokade. Anesteziolog treba znati da bolesnik uzima beta-blokatore zbog potencijalnog rizika od interakcija s drugim lijekovima, što bi kao posljedicu moglo imati bradiaritmije, slabljenje refleksne tahikardije i smanjenje refleksne sposobnosti kompenziranja izgubljene krvi.  
Ako se smatra da je ukidanje terapije beta-blokatorima prije operacije neophodno, dozu treba reducirati postupno, tako da beta-blokada prestane otprilike 48 sati prije anestezije.
- Iako kardioselektivni (beta-1) blokatori beta-receptora mogu imati manji učinak na funkciju rada pluća od neselektivnih blokatora beta-receptora, potrebno je izbjegavati njihovu primjenu u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća, kao i sve ostale blokatore beta-receptora, osim ako nema kliničke opravdanosti za njihovu primjenu. U takvom slučaju, Concor AM je potrebno uzimati s oprezom. Kod bronhalne astme ili drugih opstruktivnih bolesti pluća koje mogu biti povezane sa simptomima, indicirana je istodobna terapija bronhodilatatorima. Povremeno se kod bolesnika s astmom može pojaviti povećanje rezistencije dišnih putova što zahtijeva višu dozu beta<sub>2</sub>-agonista.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

##### Povezano s amlodipinom:

##### *Učinak drugih lijekova na amlodipin:*

- *Lijekovi koji inhibiraju CYP3A4:* Istodobna primjena amlodopina s jakim ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (npr. inhibitori proteaze poput indinavira, sakvinavira i ritonavira; azolni antimikotici poput flukonazola i itrakonazola; makrolidi poput eritromicina ili klaritromicina; verapamil ili diltiazem) može značajno povisiti izloženost amlodipinu, što dovodi do povećanog rizika od hipotenzije. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih promjena može biti izraženiji u starijih osoba. Stoga može biti potreban klinički nadzor i prilagođavanje doze.
- *Lijekovi koji induciraju CYP3A4:* Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, Hypericum perforatum).

Ne preporuča se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa, jer se u nekih bolesnika može povećati bioraspoloživost dovodeći do pojačanog djelovanja na snižavanje krvnog tlaka.

##### *Dantrolen (infuzija)*

U životinja, nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena zabilježeni su ventrikularna fibrilacija sa smrtnim ishodom i kardiovaskularni kolaps povezan s hiperkalijemijom. Zbog rizika od hiperkalijemije, preporuča se izbjegavanje istovremene primjene blokatora kalcijevih kanala (kao što je amlodipin) u bolesnika koji su podložni malignoj hipertermiji te u liječenju maligne hipertermije.

##### *Učinak amlodipina na druge lijekove:*

Učinci amlodipina na smanjenje krvnoga tlaka zbrajaju se s učincima na smanjenje krvnoga tlaka drugih antihipertenzivnih lijekova.

### *Takrolimus*

Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje zajedno s amlodipinom ali farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razjašnjen. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, kod istovremene primjene s amlodipinom, potrebno je pratiti razinu takrolimusa u krvi i ako je potrebno prilagoditi dozu takrolimusa.

### *Ciklosporin*

Nisu provedena ispitivanja interakcije ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili drugim skupinama osim u bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije (prosječno 0% - 40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji primaju amlodipin te po potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.

### *Simvastatin*

Istovremena primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu, u odnosu na simvastatin kao monoterapiju. U bolesnika koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina treba ograničiti na 20 mg.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

### Povezano s bisoprololom:

#### *Kombinacije koje se ne savjetuju:*

- *Kalcijski antagonisti tipa verapamila* i u manjem obimu tipa diltiazema: negativan utjecaj na kontraktilnost, atrioventrikularnu provodljivost i krvni tlak. Intravenska primjena verapamila kod pacijenata na terapiji beta-blokatorom može dovesti do naglašene hipotenzije i AV bloka.
- *Antihipertenzivi centralnog djelovanja* kao što su klonidin, metildopa, moksonidin, rilmenidin: istodobna primjena s antihipertenzivima koji imaju centralno djelovanje može dovesti do usporenja srčanog ritma, smanjenja srčanog izbačaja i vazodilatacije. Naglo ukidanje lijeka može povećati rizik od povratne „rebound“ hipertenzije.

#### *Kombinacije koje zahtijevaju oprez pri primjeni:*

- *Kalcijski antagonisti dihidropiridinskog tipa* kao što je nifedipin: Istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije i pojačati rizik od daljnjeg pogoršanja rada ventrikularne pumpe kod bolesnika sa srčanim zatajenjem.
- *Antiaritmici razreda IA* (npr. disopiramid, kinidin, lidokain, fenitoin, flekanid, propafenon): utjecaj na vrijeme atrioventrikularnog provođenja i negativni inotropni učinak može biti pojačan.
- *Antiaritmici razreda III* (npr. amiodaron): moguća pojava produljenja vremena atrioventrikularnog provođenja.
- *Parasimpatomimetici*: istodobna primjena može produljiti atrioventrikularno vrijeme provođenja i pojačati rizik od bradikardije.
- *Preparati koji sadrže topičke beta-blokatore* (npr. kapi za oči za liječenje glaukoma): mogu pridonijeti sistemskom učinku bisoprolola.
- *Inzulin i drugi oralni antidijetici*: Pojačani učinak snižavanja razine šećera u krvi. Blokada beta-adrenoreceptora može prikriti znakove hipoglikemije.

- *Anestetiци*: Slabljenje refleksne tahikardije i povećan rizik od hipotenzije (za daljnje informacije o općoj anesteziji vidjeti dio 4.4.).
- *Glikozidi digitalisa*: Produljenje atrioventrikularnog vremena provođenja i usporenje srčanog ritma.
- *Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs)*: Mogu umanjiti hipotenzivni učinak bisoprolola.
- *Beta-simpatomimetici* (npr. izoprenalin, dobutamin): Kombinacija s bisoprololom može reducirati učinak oba lijeka.
- *Simpatomimetici koji aktiviraju i beta- i alfa-adrenoreceptore* (npr. noradrenalin, adrenalin): U kombinaciji s bisoprololom može doći do izražaja alfa-adrenoreceptorima posredovano vazokonstriktorsko djelovanje ovih tvari te dovesti do povišenja krvnog tlaka. Smatra se da se ovakve interakcije češće pojavljuju uz neselektivne beta-blokatore.
- *Istodobna primjena s antihipertenzivima kao i drugim lijekovima koji mogu smanjiti krvni tlak* (npr. triciklički antidepressivi, barbiturati, fenotiazini): Povećan rizik od hipotenzije.

*Kombinacije koje treba imati na umu:*

- *Meflokin*: povećan rizik od bradikardije.
- *Inhibitori monoaminoksidaze* (osim MAO-B inhibitori): Pojačani hipotenzivni učinak beta blokatora, ali također rizik od hipertenzivnih kriza.

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

##### Trudnoća

Farmakološka aktivnost bisoprolola može imati štetne učinke na trudnoću i/ili na fetus/novorodjenče. Općenito, beta-blokatori smanjuju perfuziju placente što može dovesti do zastoja u rastu, intrauterine smrti, spontanog pobačaja ili preuranjenog poroda. Kod fetusa i novorođenčadi može doći do nuspojava (npr. hipoglikemije i bradikardije). Ako je liječenje beta-blokatorima neophodno, prednost treba dati beta<sub>1</sub>- selektivnim beta-blokatorima.

Sigurnost primjene amlodipina tijekom trudnoće nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama, pri visokim dozama je zabilježena reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Primjena Concor AM se ne preporučuje tijekom trudnoće, osim ako je to neophodno. Ako se smatra da je liječenje Concorom AM neophodno, potrebno je pomno pratiti utero-placentalni protok krvi i fetalni rast. U slučaju štetnih učinaka na trudnoću ili fetus, potrebno je razmotriti alternativne terapijske mjere. Novorođenčad treba strogo nadzirati. Simptomi hipoglikemije ili bradikardije općenito se pojavljuju unutar prva 3 dana.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se bisoprolol u majčinom mlijeku. Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 – 7 %, uz maksimum od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Stoga se primjena lijeka Concor AM tijekom dojenja ne preporučuje.

##### Plodnost

Nema podataka dobivenih na temelju ispitivanja na ljudima o učinku na plodnost kombiniranog lijeka. U nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci su nedostadni u vezi potencijalnog učinka amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima, zabilježene su nuspojave povezane s muškom plodnošću (vidjeti dio 5.3).

Ispitivanjima na životinjama dokazano je da bisoprolol nema učinak na plodnost ili na općeniti reproduktivni sustav životinja (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Amlodipin može imati manji ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ako bolesnici koji uzimaju amlodipin pate od omaglice, glavobolje, malaksalosti, umora ili mučnine njihova sposobnost reagiranja može biti narušena. Kod ispitivanja bolesnika s koronarnom bolesti, bisoprolol nije pokazao utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima. Međutim, zbog varijabilnog individualnog odgovora na lijek, utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima ne može se isključiti.

Ovo treba imati u vidu osobito na početku terapije, nakon promjena terapije, ili pri istovremenom uzimanju alkohola.

#### 4.8 Nuspojave

Nuspojave uočene tijekom odvojenog uzimanja djelatnih tvari prikazane su prema sljedećoj učestalosti pojavljivanja:

vrlo često ( $\geq 1/10$ )

često ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

manje često ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )

rijetko ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ )

vrlo rijetko: ( $< 1/10\ 000$ )

učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka)

##### Povezano s amlodipinom

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom terapije su somnolencija, omaglica, glavobolja, palpitacije, navale crvenila, bol u abdomenu, mučnina, oticanje zglobova, edem i umor.

##### *Poremećaji krvi i limfnog sustava*

Vrlo rijetko: leukopenija, trombocitopenija.

##### *Poremećaji imunološkog sustava*

Vrlo rijetko: alergijske reakcije.

##### *Poremećaji metabolizma i prehrane*

Vrlo rijetko: hiperglikemija.

##### *Psihijatrijski poremećaji*

Manje često: depresija, promjene raspoloženja (uključujući tjeskobu), nesаница.

Rijetko: smetenost.

##### *Poremećaji živčanog sustava*

Često: somnolencija, omaglica, glavobolja (naročito na početku liječenja).

Manje često: tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezija.

Vrlo rijetko: hipertonija, periferna neuropatija.

##### *Poremećaji oka*

Često: poremećaji vida (uključujući diplopiju).

##### *Poremećaji uha i labirinta*

Manje često: tinitus.

##### *Srčani poremećaji*

Često: palpitacije.

Manje često: aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrijsa).  
Vrlo rijetko: infarkt miokarda.

*Krvožilni poremećaji*

Često: navale crvenila.  
Manje često: hipotenzija.  
Vrlo rijetko: vaskulitis.

*Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*

Često: dispneja.  
Manje često: kašalj, rinitis.

*Poremećaji probavnog sustava*

Često: bol u abdomenu, mučnina, dispepsija, promjene u pražnjenju crijeva (uključujući proljev i zatvor)  
Manje često: povraćanje, suha usta.  
Vrlo rijetko: pankreatitis, gastritis, gingivalna hiperplazija.

*Poremećaji jetre i žuči*

Vrlo rijetko: hepatitis, žutica, povišenje razine jetrenog enzima\*.

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Manje često: alopecija, purpura, promjena boje kože, hiperhidroza, pruritus, osip, egzantem, urtikarija.  
Vrlo rijetko: angioedem, multififormni eritem, eksofolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckeov edem, fotosenzitivnost.  
Nepoznato: toksična epidermalna nekroliza

*Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*

Često: oticanje gležnja, grčevi u mišićima.  
Manje često: artralgijska, mijalgija, bol u leđima.

*Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:*

Manje često: poremećaj mokrenja, nokturija, učestalo mokrenje.

*Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:*

Manje često: erektilna disfunkcija, ginekomastija.

*Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:*

Vrlo često: edem.  
Često: umor, astenija.  
Manje često: bol u prsima, bol, malaksalost.

*Pretrage:*

Manje često: povećana tjelesna težina, smanjena tjelesna težina.

\*U većini slučajeva povezano s kolestazom.

Zabilježeni su izolirani slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma.

Povezano s bisoprololom

*Poremećaji metabolizma i prehrane*

Rijetko: povišena razina triglicerida.



*Psihijatrijski poremećaji*

Manje često: depresija, poremećaji sna.

Rijetko: noćne more, halucinacije.

*Poremećaji živčanog sustava*

Često: vrtoglavica\*\*, glavobolja\*\*.

Rijetko: sinkopa.

*Poremećaji oka*

Rijetko: smanjena sekrecija suza (uzeti u obzir ukoliko bolesnik nosi kontaktne leće).

Vrlo rijetko: konjunktivitis.

*Poremećaji uha i labirinta*

Rijetko: smetnje sluha.

*Srčani poremećaji*

Manje često: smetnje AV provođenja, pogoršanje postojećeg srčanog zatajenja, bradikardija.

*Krvožilni poremećaji*

Često: osjećaj hladnoće i prestanak osjeta u udovima.

Manje često: hipotenzija.

*Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja*

Manje često: bronhospazam kod bolesnika s bronhalnom astmom ili opstruktivnom bolesti pluća u anamnezi.

Rijetko: alergijski rinitis.

*Poremećaji probavnog sustava*

Često: gastrointestinalne pritužbe kao što su mučnina, povraćanje, proljev, zatvor.

*Poremećaji jetre i žuči*

Rijetko: hepatitis.

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:*

Rijetki: reakcije preosjetljivosti kao što su svrbež, crvenilo, osip.

Vrlo rijetki: alopecija; beta-blokatori mogu potaknuti nastanak psorijaze, pogoršati simptome ili izazvati psorijatični osip.

*Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*

Manje često: mišićna slabost i grčevi.

*Poremećaji reproduktivnog sustava i bolesti dojke*

Rijetko: erektilna disfunkcija.

*Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Često: umor\*\*

Manje često: astenija\*\*.

*Pretrage:*

Rijetko: povišena razina triglicerida, povišeni jetreni enzimi (AST, ALT).

\*\*Ovi se simptomi događaju posebno na početku liječenja. U pravilu su blagi i često nestaju za 1-2 tjedna.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se

omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

#### 4.9 Predoziranje

##### Povezano s amlodipinom

Podaci o namjernom predoziranju amlodipinom kod ljudi su ograničeni.

##### *Simptomi*

Raspoloživi podaci ukazuju da jako predoziranje amlodipinom može dovesti do izrazite periferne vazodilatacije i moguće refleksne tahikardije. Zabilježena je značajna i produljena sistemska hipotenzija, uključujući šok s fatalnim ishodom.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

##### *Liječenje*

Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu uključujući učestalo nadziranje kardijalne i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta, kao i praćenje cirkulirajućeg volumena tekućine i volumena izlučenog urina.

Primjena vazokonstriktora, ukoliko nije kontraindicirana, može pomoći u očuvanju krvožilnog tonusa i krvnog tlaka. Intravensko davanje kalcijevog glukonata može biti korisno za sprječavanje učinka blokade kalcijevih kanala.

U pojedinim je slučajevima u liječenju predoziranja korisno ispiranje želuca. Kod odraslih dobrovoljaca se pokazalo da nakon primjene 10 mg amlodipina, primjena aktivnog ugljena unutar dva sata smanjuje stupanj apsorpcije amlodipina.

Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže za proteine plazme, nije vjerojatno da bi dijaliza bila korisna.

##### Povezano s bisoprololom

##### *Simptomi*

Najčešći znakovi predoziranja beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutno srčano zatajenje i hipoglikemija. Do sada je opisano nekoliko slučajeva predoziranja bisoprololom kod bolesnika s hipertenzijom i/ili koronarnom bolesti. Kod tih bolesnika došlo je do pojave bradikardije i hipotenzije. Svi su se oporavili. Osjetljivost na pojedinačnu dozu bisoprolola značajno varira između pojedinih bolesnika, a bolesnici sa srčanim zatajenjem vjerojatno su vrlo osjetljivi.

##### *Liječenje*

Općenito, ukoliko dođe do predoziranja, preporučuje se prekid liječenja bisoprololom te uvođenje suportivnog i simptomatskog liječenja. Ograničeni podaci pokazuju da se bisoprolol teško dijalizira. Temeljeno na očekivanom farmakološkom djelovanju i preporukama za beta-blokatore, kada je to klinički opravdano, mogu se primijeniti sljedeće opće mjere.

*Bradikardija:* intravenski dati atropin. Ako je odgovor neodgovarajući, oprezno se može dati i izoprenalin ili neki drugi lijek s pozitivnim kronotropnim svojstvima. U nekim slučajevima može biti neophodna ugradnja transvenskog pacemakera.

*Hipotenzija:* intravenski dati tekućinu ili vazopresore. Intravenski glukagon može biti koristan.

*AV blok (drugog ili trećeg stupnja):* bolesnici trebaju biti pažljivo monitorirani i liječeni infuzijom izoprenalina ili intravenskom ugradnjom pacemakera.

*Akutno pogoršanje srčanog zatajenja:* intravenska primjena diuretika, inotropnih sredstava i vazodilatatora.

*Bronhospazam:* treba dati bronhodilatacijsku terapiju poput izoprenalina, beta<sub>2</sub>-simpatomimetika i / ili aminofilina.

*Hipoglikemija:* intravenska primjena glukoze.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

**Farmakoterapijska skupina:** kombinacija selektivnih blokatora beta-receptora i ostalih antihipertenziva  
ATK oznaka: C07FB07

#### Mehanizam djelovanja amlodipina

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona iz skupine dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina proizlazi iz njegovog izravnog relaksirajućeg učinka na glatke mišiće krvnih žila.

Točan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen. Međutim, amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina:

- 1) Amlodipin širi periferne arteriole i tako smanjuje periferni otpor (naknadno opterećenje) protiv kojeg srce pumpa krv. Kako srčana frekvencija ostaje stabilna, rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebe za kisikom.
- 2) Mehanizam djelovanja amlodipina također vjerojatno uključuje širenje glavnih koronarnih arterija i arteriola, kako u normalnim tako i u ishemijskim područjima. Širenjem se povećava oslobađanje kisika u miokardu u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prizmentalova ili drugi oblik angine).

#### Farmakodinamički učinci

U bolesnika s hipertenzijom jedna doza na dan osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju tijekom 24-satnog razdoblja. Zbog polaganog nastupa djelovanja terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

U bolesnika s anginom pectoris jedna doza amlodipina na dan produljuje ukupno vrijeme tjelesne aktivnosti, vrijeme do nastupa angine i vrijeme do snižavanja ST-intervalu za 1 mm te smanjuje učestalost napada angine i potrošnju tableta nitroglicerina.

Amlodipin nije povezan ni sa kakvim nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme te je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

#### Mehanizam djelovanja bisoprolola

Bisoprolol je visoko beta<sub>1</sub>-selektivni blokator adrenoreceptora koji ne pokazuje intrinzičku simpatomimetičku aktivnost, niti zamjetnu aktivnost stabilizacije membrane.

Pokazuje samo niski afinitet prema beta<sub>2</sub>-receptorima glatkog mišićja bronha i krvnih žila, kao i prema beta<sub>2</sub>-receptorima enzimske metaboličke regulacije. Stoga se, u pravilu, ne očekuje utjecaj bisoprolola na dišni otpor i na metaboličke procese posredovane beta<sub>2</sub> receptorima. Beta<sub>1</sub>-selektivnost bisoprolola proteže se izvan dosega terapijskih doza. Bisoprolol nema izraženi negativni inotropni učinak.

Maksimalni učinak bisoprolola postiže se za 3-4 sata nakon oralne primjene.

Budući da je poluvrijeme eliminacije lijeka iz plazme od 10-12 sati, lijek je učinkovit tijekom 24 sata ukoliko se uzima jednom dnevno.

Maksimalni antihipertenzivni učinak u pravilu se postiže nakon 2 tjedna.

Pri akutnoj primjeni kod bolesnika s koronarnom bolesti srca bez kroničnog zatajenja srca, bisoprolol reducira srčani ritam i udarni volumen te na taj način reducira srčani izbačaj i potrošnju kisika. Kod dugotrajne primjene smanjuje se inicijalno povišeni periferni otpor. Jedan od mogućih mehanizama antihipertenzivnog djelovanja beta-blokatora je inhibicija aktivnosti renina u plazmi.

#### Farmakodinamički učinci kombinacije amlodipina i bisoprolola

Ova kombinacija omogućuje povećanje antihipertenzivnog i anti-angioznog učinka komplementarnim mehanizmom djelovanja dvije djelatne tvari: vazoselektivni učinak amlodipina kao blokatora kalcijevih kanala (smanjuje periferni otpor) i kardioselektivni učinak beta-blokatora bisoprolola (smanjuje srčani izbačaj).

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Amlodipin

#### *Apsorpcija, distribucija, vezanje za proteine plazme:*

Nakon oralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira s vršnom koncentracijom u serumu nakon 6-12 sati od uzimanja doze. Apsolutna bioraspoloživost je između 64 i 80%.

Volumen distribucije je otprilike 21 l/kg. *In vitro* studije su pokazale da se približno 97,5% cirkulirajućeg amlodipina veže na proteine plazme.

Bioraspoloživost amlodipina nije pod utjecajem hrane.

#### *Biotransformacija / eliminacija:*

Terminalno poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi oko 35-50 sati i sukladan je s doziranjem jednom na dan. Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u neaktivne metabolite, dok se 10 % nepromijenjene djelatne tvari i 60% metabolita izlučuje putem mokraće.

#### *Oštećenje funkcije jetre:*

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjeni klirens amlodipina, što rezultira dužim poluvremenom i porastom AUC od približno 40-60 %.

#### *Primjena kod starijih osoba:*

Vrijeme postizanja maksimalne koncentracije amlodipina u plazmi slično je kod mlađih i starijih osoba. Klirens amlodipina pokazuje tendenciju smanjenja, što za posljedicu ima povećanje površine ispod krivulje (AUC) i vrijeme polueliminacije kod starijih osoba. Povećanje u AUC i poluvremena eliminacije kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bilo je očekivano za ispitivanu dobnu skupinu (vidjeti dio 4.4).

### Bisoprolol

#### *Apsorpcija*

Bisoprolol se iz gastrointestinalnog sustava apsorbira gotovo u potpunosti (> 90%). Obzirom na slab učinak prvog prolaza od (oko 10%), apsolutna bioraspoloživost nakon oralne primjene iznosi oko 90%.

#### *Distribucija*

Volumen distribucije je 3,5 l/kg. Vezanje za proteine plazme je oko 30%.

#### *Biotransformacija i eliminacija*

Bisoprolol se odstranjuje iz organizma preko dva podjednako učinkovita puta: 50% se metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita koji se izlučuju bubrezima. Ostalih 50% se izlučuje bubrezima u nemetaboliziranom obliku. Budući da se eliminacija odvija u bubrezima i jetri u istom omjeru, za pacijente s blago ili umjereno umanjenom funkcijom jetre ili bubrega nije potrebna prilagodba doze. Ukupan klirens je otprilike 15 l/h. Poluvrijeme eliminacije lijeka iz plazme je 10-12 sati. Farmakokinetika bisoprolola je linearna i nije ovisna o starosti bolesnika.

### Bisoprolol i amlodipin u kombinaciji

Farmakokinetičke studije o interakcijama između ove dvije tvari pokazale su da takve interakcije ne postoje.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Povezano s amlodipinom

##### *Reproduktivna toksičnost*

Reproduktivna ispitivanja u štakora i miševa pokazala su produljen termin okota, produljene trudove i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama približno 50 puta višim od najviših preporučenih doza za ljude na temelju mg/kg.

##### *Utjecaj na plodnost*

Nije bilo utjecaja na plodnost štakora pri dozama amlodipina (mužjaci 64 i ženka 14 dana prije parenja) do 10 mg/kg/dan (8 puta\* najviša preporučena doza za ljude od 10 mg na temelju mg/m<sup>2</sup>). Rezultati drugog ispitivanja u kojem su mužjaci štakora dobivali amlodipinbesilat kroz 30 dana u dozama usporedivim s onima u ljudi na temelju mg/kg, pokazali su smanjene razine FSH i testosterona, kao i smanjenje u gustoći sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

##### *Karcinogeneza, mutageneza*

Štakori i miševi kojima je amlodipin davan kroz prehranu u trajanju od dvije godine, pri koncentracijama od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan, nisu pokazali kancerogeni učinak lijeka. Najviša doza (za miševе, slično kao i za štakore dva puta\* najviša preporučena klinička doza od 10 mg na temelju mg/m<sup>2</sup>) bila je slična najvišoj podnošljivoj dozi za miševе, ali ne i za štakore.

Studije mutageneze nisu ukazale da bi lijek imao učinak na razini gena ili kromosoma.

\* na temelju tjelesne mase bolesnika od 50 kg

#### Povezano s bisoprololom

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti bisoprolola nisu pokazala utjecaj na fertilitet i reprodukciju.

Poput drugih beta-blokatora, bisoprolol u visokim dozama uzrokuje toksični učinak na majku (smanjen unos hrane i gubitak tjelesne težine) i embrij/fetus (povišena učestalost resorpcije, smanjena porođajna težina novorođenčeta, kašnjenje u tjelesnom razvoju), ali ne i teratogenost.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

natrijev škroboglikolat, vrste A

celuloza, mikrokristalična

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

5 godina

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28, 30, 56 ili 90 tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru u kartonskoj kutiji.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck d.o.o., Oreškovićeve ulica 6H/1, 10010 Zagreb, Hrvatska

#### **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Concor AM 5 mg/5 mg: HR-H-310865734  
Concor AM 5 mg/10 mg: HR-H-511228183  
Concor AM 10 mg/5 mg: HR-H-313350937  
Concor AM 10 mg/10 mg: HR-H-473812739

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

09.02.2017./11.04.2019.

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

01.07.2022.