

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Concor Combi 5 mg/5 mg  
Concor Combi 5 mg/10 mg  
Concor Combi 10 mg/5 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Concor Combi 5 mg/5 mg tablety: 5 mg bizoprolólium-fumarátu, 5 mg amlodipínu (ako bezylát) v 1 tablete.

Concor Combi 5 mg/10 mg tablety: 5 mg bizoprolólium-fumarátu, 10 mg amlodipínu (ako bezylát) v 1 tablete.

Concor Combi 10 mg/5 mg tablety: 10 mg bizoprolólium-fumarátu, 5 mg amlodipínu (ako bezylát) v 1 tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Concor Combi 5 mg/5 mg tablety: Biele alebo takmer biele, bez zápachu, podlhovasté, mierne vypuklé tablety s dĺžkou 9,5 mm a šírkou 4,5 mm, s deliacou ryhou na jednej strane a s vyrazeným MS na druhej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Concor Combi 5 mg/10 mg tablety: Biele alebo takmer biele, bez zápachu, okrúhle, ploské 10 mm tablety so skosenou hranou, s deliacou ryhou na jednej strane a s vyrazeným MS na druhej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Concor Combi 10 mg/5 mg tablety: Biele alebo takmer biele, bez zápachu, oválne, mierne vypuklé tablety s dĺžkou 13 mm a šírkou 7 mm, s deliacou ryhou na jednej strane a s vyrazeným MS na druhej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Concor Combi je indikovaný na liečbu hypertenzie ako substitučná terapia pacientom, ktorí sú dostatočne kontrolovaní individuálnymi liekmi podávanými súčasne na rovnakej úrovni dávok, aká je v kombinácii, ale v samostatných tabletách.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Concor Combi je indikovaný pacientom, ktorých krvný tlak je dostatočne kontrolovaný individuálne podávanými monokomponentnými liekmi, podávanými v rovnakých dávkach ako je odporúčaná pevná dávka kombinácie.

### Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka je jedna tableta danej sily.

Liečba nesmie byť náhle prerušená nakoľko by mohlo dôjsť ku dočasnému zhoršeniu zdravotného stavu. Liečba nesmie byť náhle prerušená najmä u pacientov s ischemickým ochorením srdca.

Odporúča sa postupné znižovanie dávky.

### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene môže dôjsť ku predĺženiu eliminácie amlodipínu. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nebolo stanovené presné dávkovanie týkajúce sa amlodipínu. Farmakokinetika amlodipínu nebola hodnotená u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Preto u pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebné podávať tento liek s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Pri ťažkej poruche funkcie pečene denná dávka bisoprololu nesmie prekročiť 10 mg.

### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín sa nedá odstrániť dialýzou.

Pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) denná dávka bisoprololu nesmie prekročiť 10 mg.

### *Starší pacienti*

U starších pacientov možno použiť obvyklú dávkovaciu schému. Pri zvyšovaní dávkovania sa však odporúča podávať liek s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Concor Combi u detí a dospievajúcich do 18 rokov nebola dosiaľ stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Concor Combi sa má užívať ráno s jedlom alebo bez jedla, nerozhryzený.

## 4.3 Kontraindikácie

### Súvisiace s amlodipínom:

- závažná hypotenzia
- šok (vrátane kardiogénneho šoku)
- obštrukcia výtoky z ľavej srdcovej komory (napr. pokročilý stupeň aortálnej stenózy),
- hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhanie po akútnom infarkte myokardu.

### Súvisiace s bisoprololom:

- akútne srdcové zlyhanie alebo počas epizód srdcového zlyhanie, ktoré vyžaduje i.v. inotropnú terapiu
- kardiogénny šok
- AV blok druhého alebo tretieho stupňa (bez kardiostimulátora)
- syndróm chorého sínusu (sick sinus syndróm)
- sinoatriálna blokáda
- symptomatická bradykardia

- symptomatická hypotenzia
- ťažká bronchiálna astma
- ťažké formy periférneho artériového okluzívneho ochorenia alebo ťažké formy Raynaudovho syndrómu,
- neliečený feochromocytóm (pozri časť 4.4)
- metabolická acidóza.

Súvisiace s Concorom Combi:

- Precitlivosť na amlodipín, dihydropyridínové deriváty, bisoprolol a/alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Súvisiace s amlodipínom:

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze sa neskúmala.

*Pacienti so srdcovým zlyhávaním*

Pacienti so srdcovým zlyhávaním majú byť liečení s opatrnosťou. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhávaním (III. a IV. stupňa podľa NYHA) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1).

Blokátory kalciového kanálu, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, pretože môžu zvyšovať riziko ďalších kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

*Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene*

Polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Amlodipín sa má preto týmto pacientom podávať s opatrnosťou. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene môže byť nutné starostlivé monitorovanie.

*Použitie u starších pacientov*

Zvyšovanie dávky sa má u starších pacientov vykonávať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

*Použitie pri renálnom zlyhávaní*

U takýchto pacientov sa môžu používať normálne dávky amlodipínu. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nie sú v súlade so stupňom renálneho poškodenia. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Súvisiace s bisoprololom:

Predovšetkým u pacientov s ischemickou chorobou srdca nesmie byť liečba náhle prerušená, pokiaľ to nie je jasne indikované, pretože náhle prerušenie liečby môže viesť k prechodnému zhoršeniu stavu (pozri časť 4.2).

Bisoprolol musí byť použitý s opatrnosťou u pacientov s hypertenziou alebo angínou pectoris a so sprievodným srdcovým zlyhaním.

*Bisoprolol sa musí opatrne užívať pri:*

- diabetu mellitus s veľkými výkyvmi hodnôt glukózy v krvi; symptómy hypoglykémie môžu byť maskované (napr. tachykardia, palpitácie alebo potenie).
- prísnom hladovaní.
- prebiehajúcej desenzibilizačnej liečbe. Podobne ako iné betablokátory, bisoprolol môže zvýšiť senzitivitu na alergény a závažnosť anafylaktických reakcií. Liečba adrenalínom nemusí mať vždy očakávaný terapeutický prínos.
- A-V blokáde I. stupňa.

- Prinzmetallovej angíne. Boli pozorované prípady koronárneho vazospazmu. Napriek vysokej beta-1 selektivite, nie je možné úplne vylúčiť záchvaty angíny, keď sa bisoprolol podáva pacientom s Prinzmetallovou angínou.
- periférnom artériovom ochorení (najmä na začiatku liečby môže dôjsť k intenzifikácii ťažkostí).
- Pacientom s psoriázou alebo s psoriázou v anamnéze je možné podať betablokátory (napr. bisoprolol) len po starostlivom zvážení pomeru prínosu a rizika liečby.
- Symptómy hypertyreózy môžu byť maskované počas liečby bisoprololom.
- Pacientom s feochromocytómom možno podať bisoprolol až po blokáde alfareceptorov.
- U pacientov, ktorí sa chystajú podstúpiť operáciu pod celkovou anestéziou, betablokáda redukuje výskyt arytmií a srdcových ischemií pri iniciácii anestézie a intubácii a v pooperačnom stave. V súčasnosti sa odporúča perioperatívne udržanie betablokády. Anestéziológ musí byť oboznámený o betablokáde z dôvodu možnej interakcie s inými liekmi, ktoré môžu vyvolať bradyarytmiu, oslabenie reflexnej tachykardie a zníženie reakčnej schopnosti kompenzovať stratu krvi.  
Ak je potrebné liečbu betablokátorom pred operáciou prerušiť, táto liečba sa má postupne znižovať a skončiť minimálne 48 hodín pred anestéziou.
- Hoci kardioselektívne ( $\beta_1$ )  $\beta$ - blokátory môžu mať nižší účinok na pľúcne funkcie ako neselektívne  $\beta$ -blokátory, tak ako všetky  $\beta$ - blokátory, nemajú sa podávať pacientom s obštrukčnou chorobou dýchacích ciest, ak pre ich použitie nie sú závažné klinické dôvody. Ak existujú dôvody na použitie, Concor Combi sa má použiť s opatrnosťou. Pri bronchiálnej astme, alebo iných chronických obštrukčných pľúcnych chorobách, ktoré môžu spôsobovať symptómy, je potrebné podávať súbežne bronchodilatačnú liečbu. U pacientov s astmou sa môže príležitostne vyskytnúť zvýšenie odporu dýchacích ciest, preto môže byť nutné zvýšenie dávky  $\beta_2$ -mimetík.

#### V súvislosti s pomocnými látkami

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Interakcie súvisiace s amlodipínom:

#### *Účinky iných liekov na amlodipín*

- Inhibítory CYP3A4: Pri súčasnom užívaní amlodipínu spolu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. inhibítory proteázy ako je indinavir, sachinavir a ritonavir; azolové antimykotiká ako flukonazol a itrakonazol; makrolidy ako je erytromycín alebo klaritromycín; verapamil alebo diltiazem) môže dôjsť k významnému zvýšeniu expozície amlodipínu, čo vedie k zvýšenému riziku hypotenzie. Klinický význam týchto farmakokinetických zmien môže byť výraznejší u starších pacientov. Preto môže byť nutné klinické monitorovanie a úprava dávkovania.

#### - Induktory CYP3A4:

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr.: rifampicínom, *Hypericum perforatum* - ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zväziť reguláciu dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšenej biologickej dostupnosti, čo môže viesť k zvýšeným hypotenzívnym účinkom.

#### *Dantrolen (infúzia)*

Po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolenu, v súvislosti s hyperkaliémiou, sa u zvierat pozorovala letálna komorová fibrilácia a kardiovaskulárny kolaps. V dôsledku rizika hyperkaliémie sa neodporúča u pacientov, náchylných na malígnu hypertermiu a liečených na malígnu hypertermiu, podávať súčasne blokátory kalciového kanálu, ako je amlodipín.

### *Účinky amlodipínu na iné lieky*

Účinky amlodipínu na zníženie tlaku krvi sa zosilňujú s účinkami iných liekov s antihypertenznými vlastnosťami.

### *Takrolimus*

Pri súbežnom podávaní s amlodipínom existuje riziko zvýšených hladín takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanizmus tejto interakcie nie je úplne známy. Na zabránenie toxicity takrolimu, sa vyžaduje pri podávaní amlodipínu u pacienta liečeného takrolimom, monitorovanie hladín takrolimu v krvi a ak je to vhodné, úprava dávky takrolimu.

### *Cyklosporín*

U cyklosporínu a amlodipínu neboli uskutočnené žiadne štúdie interakcií u zdravých dobrovoľníkov alebo u ostatnej populácie, s výnimkou pacientov po transplantácii obličiek, u ktorých sa pozorovala variabilná zvýšená minimálna koncentrácia (v priemere 0 %–40 %) cyklosporínu. U pacientov liečených amlodipínom po transplantácii obličiek, je treba zvážiť monitorovanie hladín cyklosporínu a ak je to nutné, znížiť dávku cyklosporínu.

### *Simvastatín*

Súbežné podávanie viac dávok amlodipínu 10 mg so simvastatínom 80 mg, viedlo k 77% zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so simvastatínom v monoterapii. U pacientov, liečených amlodipínom, je treba znížiť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

### Interakcie súvisiace s bisoprololom:

#### ***Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú:***

- *Antagonisty vápnika typu verapamilu* a v menšej miere typu diltiazemu: Negatívny vplyv na kontraktilitu, atrio-ventrikulárne vedenie a tlak krvi. Intravenózne podanie verapamilu u pacientov liečených betablokátorom môže viesť k ťažkej hypotenzii a atrioventrikulárnemu bloku.

- *Centrálne pôsobiace antihypertenzíva* ako napr. klonidín, metyldopa, moxonidín, rilmenidín: Súbežné užívanie centrálne pôsobiacich antihypertenzív môže viesť k zníženiu srdcovej frekvencie a srdcového výdaja a k vazodilatácii. Náhle prerušenie môže spôsobiť zvýšenie rizika „rebound hypertenzie“.

#### ***Kombinácie, pri ktorých je nutná zvýšená opatrnosť:***

- *Antagonisty vápnika dihydropyridínového typu* ako napr. nifedipín: Súbežným podávaním môže dôjsť k zvýšeniu rizika hypotenzie a nie je možné vylúčiť zvýšené riziko ďalšieho zhoršovania funkcie ventrikulárnej pumpy u pacientov so zlyhaním srdca.

- *Antiarytmiká I. triedy* (napr. dizopyramid, chinidín, lidokaín, fenytoín, flekainid, propafenón): Môže dôjsť k zosilneniu účinku na dobu atrioventrikulárneho vedenia a k zvýšeniu negatívneho inotropného účinku.

- *Antiarytmiká III. triedy* (napr. amiodarón): Môže dôjsť k zosilneniu účinku na dobu atrioventrikulárneho vedenia.

- *Parasympatomimetiká*: Súbežným podávaním môže dôjsť k predĺženiu času atrioventrikulárneho vedenia a k zvýšeniu rizika bradykardie.

- *Lokálne betablokátory* (napr. očné kvapky určené na liečbu glaukómu) môžu zvýšiť systémové účinky bisoprololu.
- *Inzulín a perorálne antidiabetiká* : Intenzifikácia účinku znižujúceho hladinu cukru v krvi. Blokáda  $\beta$ -adrenoreceptorov môže maskovať symptómy hypoglykémie.
- *Anestetiká*: Potlačenie reflexnej tachykardie a zvýšenie rizika hypotenzie (ďalšie informácie o celkovej anestézii nájdete v časti 4.4).
- *Srdcové glykozidy*: Zníženie srdcovej frekvencie, predĺženie atrioventrikulárneho prevodu.
- *Nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs)*: NSAIDs môžu znížiť hypotenzný účinok bisoprololu.
- *$\beta$ -sympatomimetiká* (napr. izoprenalín, dobutamín): Kombinácia s bisoprololom môže vzájomne znížiť účinky oboch liekov.
- *Sympatomimetiká, ktoré aktivujú  $\beta$ - aj  $\alpha$ -adrenoreceptory* (napr. noradrenalín, adrenalín): Kombinácia s bisoprololom môže odmaskovať alfa-adrenoreceptorom sprostredkovaný vazokonstrikčný účinok týchto látok, čo môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku. Takéto interakcie sú pravdepodobnejšie v prípade neselektívnych  $\beta$ -blokátorov.
- Súbežné užívanie *antihypertenzív, ako aj iných liekov, ktoré môžu spôsobiť zníženie krvného tlaku* (napr. tricyklické antidepresíva, barbituráty, fenotiazíny), môže zvýšiť riziko hypotenzie.

***Kombinácie, ktorých použitie je nutné zvážiť:***

- *Meflochin*: zvýšené riziko bradykardie.
- *Inhibitory monoaminoxidázy* (okrem MAO-B inhibítorov): Zvyšujú hypotenzný účinok betablokátorov, ale aj riziko hypertenznej krízy.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Bisoprolol má farmakologické účinky, ktoré môžu spôsobiť škodlivé účinky na graviditu a/alebo plod/novorodenca. Betablokátory vo všeobecnosti znižujú perfúziu placenty, čo býva spojené s retardáciou rastu, intrauterínnou smrťou, potratom a predčasným pôrodom. U plodu a novorodenca sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia). Ak je potrebná liečba betablokátormi, uprednostňujú sa  $\beta_1$ -selektívne blokátory adrenoreceptorov.

Bezpečnosť podávania amlodipínu počas gravidity u človeka nebola zatiaľ preukázaná. V štúdiách na zvieratách, pri vysokých dávkach sa pozorovala reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3).

Concor Combi sa nemá užívať počas gravidity okrem prípadov, ak je to nevyhnutné. Ak sa zväží, že je potrebná liečba Concorom Combi, je potrebné monitorovať uteroplacentárny prietok krvi a rast plodu. V prípade škodlivých účinkov na graviditu alebo na plod je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu. Novorodenec sa musí starostlivo monitorovať. Symptómy hypoglykémie a bradykardia sa zvyčajne vyskytujú počas prvých 3 dní.

##### Dojčenie

Nie je známe či sa bisoprolol vylučuje do ľudského materského mlieka. Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dojča, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy. Preto sa podávanie Concoru Combi počas dojčenia neodporúča.

### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate pre kombinovaný liek. U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciového kanálu sa pozorovali reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermatozoí. Nie sú dostatočné klinické údaje v súvislosti s potenciálnym účinkom amlodipínu na fertilitu. V štúdiu na potkanoch boli zistené nežiaduce účinky na samčiu fertilitu (pozri časť 5.3). Bisoprolol nemal v štúdiách na zvieratách vplyv na plodnosť alebo na všeobecnú schopnosť rozmnožovania.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užíajúci amlodipín trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nutkaním na vracanie, ich schopnosť reagovať môže byť narušená. V štúdiu pacientov s ischemickou chorobou srdca bisoprolol nezhoršil schopnosť viesť vozidlá. Avšak v závislosti od odpovede individuálnych pacientov na liečbu ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje nemôže byť vylúčené. Toto je potrebné zväziť najmä na začiatku liečby a pri zmene liečby, ako aj pri súbežnom užití alkoholu.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce účinky pozorované počas užívania účinných látok individuálne sú uvedené nasledovne s uvedením frekvencie ich výskytu:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ )

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )

Frekvencia neznáma (nie je možné určiť z dostupných údajov)

#### *Súvisiace s amlodipínom*

Medzi najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené počas liečby patrí somnolencia, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, začervenanie, bolesť brucha, nauzea, opuch členkov, edém a únava.

#### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

Veľmi zriedkavé leukopénia, trombocytopenia.

#### *Poruchy imunitného systému*

Veľmi zriedkavé: alergické reakcie.

#### *Poruchy metabolizmu a výživy*

Veľmi zriedkavé: hyperglykémia.

#### *Psychické poruchy*

Menej časté: depresia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), insomnie.

Zriedkavé: zmätenosť.

#### *Poruchy nervového systému*

Časté: somnolencia, závrat, bolesť hlavy, (hlavne na začiatku liečby).

Menej časté: tras, dysgeúzia, synkopa, hypoestézia, parestézia.

Veľmi zriedkavé: hypertónia, periférna neuropatia.

#### *Poruchy oka*

Menej časté: poruchy zraku (vrátane diplopie).

*Poruchy ucha a labyrintu*

Menej časté: tinnitus.

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Časté: palpácie.

Menej časté: arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení).

Veľmi zriedkavé: infarkt myokardu.

*Poruchy ciev*

Časté: začervenanie.

Menej časté: hypotenzia.

Veľmi zriedkavé: vaskulitída.

*Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*

Časté: dyspnoe.

Menej časté: kašeľ, rinitída.

*Gastrointestinálne poruchy*

Časté: bolesť brucha, nauzea, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy).

Menej časté: vracanie, sucho v ústach.

Veľmi zriedkavé: pankreatitída, gastritída, hyperplázia d'asienu.

*Poruchy pečene a žlčových ciest*

Veľmi zriedkavé: hepatitída\*, žltacka, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov\*.

\* najčastejšie charakteru cholestázy

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Menej časté: alopecia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhydróza, svrbenie, vyrážka, exantém, žihľavka.

Veľmi zriedkavé: angioedém, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita.

Neznáme: Toxická epidermálna nekrolýza.

*Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

Časté: opuch členkov, svalové kŕče.

Menej časté: artralgia, myalgia, bolesť chrbta.

*Poruchy obličiek a močových ciest*

Menej časté: poruchy močenia, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia.

*Poruchy reprodukčného systému a prsníkov*

Menej časté: erektilná dysfunkcia, gynekomastia.

*Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Veľmi časté: edém.

Časté: únava, asténia.

Menej časté: bolesť na hrudi, bolesť, nevoľnosť.

*Laboratórne a funkčné vyšetrenia*

Menej časté: zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti.

Výnimočne boli hlásené prípady extrapyramídového syndrómu.

*Súvisiace s bisoprololom*

*Poruchy metabolizmu a výživy*

Zriedkavé: zvýšená hladina triglyceridov.

*Psychické poruchy*

Menej časté: depresia, poruchy spánku.

Zriedkavé: nočné mory, halucinácie.

*Poruchy nervového systému*

Časté: závraty\*\*, bolesť hlavy\*\*.

Zriedkavé: synkopa.

*Poruchy oka*

Zriedkavé: zníženie tvorby slz (zvážiť u pacientov, ktorí používajú kontaktné šošovky).

Veľmi zriedkavé: konjunktivitída.

*Poruchy ucha a labyrintu*

Zriedkavé: zhoršenie sluchu.

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Menej časté: poruchy atrioventrikulárneho vedenia, zhoršenie už existujúceho srdcového zlyhania, bradykardia.

*Poruchy ciev:*

Časté: pocit chladných a meravých končatín.

Menej časté: hypotenzia.

*Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*

Menej časté: bronchospazmus u pacientov s bronchiálnou astmou alebo s obštrukčnou chorobou dýchacích ciest v anamnéze.

Zriedkavé: alergická rinitída.

*Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Časté: gastrointestinálne problémy ako nauzea, vracanie, hnačka, zápcha.

*Poruchy pečene a žlčových ciest*

Zriedkavé: hepatitída.

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Zriedkavé: hypersenzitívne reakcie napr. svrbenie, sčervenanie, vyrážka.

Veľmi zriedkavé: alopecia; betablokátory môžu vyvolať alebo zhoršiť psoriázu, alebo vyvolať psoriáze podobné vyrážky.

*Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

Menej časté: svalová slabosť, kŕče.

*Poruchy reprodukčného systému a prsníkov*

Zriedkavé: erektilná dysfunkcia.

*Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Časté: únava\*\*.

Menej časté: asténia\*\*.

*Laboratórne a funkčné vyšetrenia*

Zriedkavé: zvýšenie pečeňových enzýmov (ALT, AST).

\*\*Tieto symptómy sa vyskytujú predovšetkým na začiatku liečby. Sú zvyčajne mierne a spravidla miznú v priebehu 1-2 týždňov.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

## **4.9 Predávkovanie**

### Súvisiace s amlodipínom:

Skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí sú obmedzené.

#### *Symptómy*

Dostupné informácie pre malodipín naznačujú, že veľké predávkovanie môže viesť k excesívnej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne proťahovaná systémová hypotenzia vrátane/až do šoku s následnou smrťou.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24–48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasné resuscitačné opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

#### *Liečba*

Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním amlodipínu vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú starostlivosť vrátane častého monitoringu funkcie srdca a pľúc, zvýšenú polohu končatín, sledovanie objemu tekutín v cirkulácii a diurézu.

Vazokonstrikčné látky môžu pomôcť udržať cievny tonus a tlak krvi, ak ich podanie nie je kontraindikované. Kalciumglukonát aplikovaný intravenózne môže pomôcť zrušiť blokádu kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že požitie živočíšneho uhlia zdravými dobrovoľníkmi do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znížilo absorpciu amlodipínu. Keďže sa amlodipín extenzívne viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

### Súvisiace s bisoprololom:

#### *Príznaky*

Najčastejšie príznaky, ktoré je možné očakávať pri predávkovaní betablokátorom, sú: bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, akútna kardiálna insuficiencia a hypoglykémia. Doposiaľ bolo hlásených len málo prípadov predávkovania bisoprololom u pacientov trpiacich hypertenziou a/alebo ischemickou chorobou srdca s prejavom bradykardie a/alebo hypotenzie. Všetci pacienti sa uzdravili. Existuje široká interindividuálna variabilita v citlivosti a odpovedi na jednorazovú vysokú dávku bisoprololu, pacienti s ochorením srdca sú zvyčajne citlivejší na účinky bisoprololu.

#### *Liečba*

Celkovo je pri predávkovaní potrebné prerušiť liečbu bisoprololom a poskytnúť podpornú a symptomatickú liečbu. Limitované údaje naznačujú, že bisoprolol je ťažko dialyzovateľný. Na základe farmakologických účinkov a odporúčaní pre iné  $\beta$ -blokátoary je potrebné v prípade klinických prejavov zvážiť nasledujúce opatrenia.

*Bradykardia:* podať atropín intravenózne. Ak je odpoveď neadekvátne, opatrne možno podať izoprenalín alebo iný liek s pozitívnym chronotropným účinkom. Za určitých okolností môže byť potrebná transvenózna implantácia kardiostimulátora.

*Hypotenzia:* podať intravenózne tekutiny a vazopresory. Užitočné sa javí i intravenózne podanie glukagónu.

*AV blokáda (druhého alebo tretieho stupňa):* pacientov je potrebné starostlivo monitorovať, podať izoprenalín v infúzii alebo transvenózne zaviesť kardiostimulátor.

*Akútne zhoršenie srdcového zlyhania:* podať i.v. diuretiká, inotropné látky, vazodilatačné lieky.

*Bronchospasmus:* podať bronchodilatačnú liečbu, ako napr. izoprenalín,  $\beta_2$  –sympatikomimetiká a/alebo aminofylín.

*Hypoglykémia:* podať i.v. glukózu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne betablokátory a iné antihypertenzíva

ATC kód: C07FB07

#### Mechanizmus účinku amlodipínu:

Amlodipín je inhibítor transportu kalciových iónov dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalého kanála alebo antagonist a kalciových iónov) a inhibuje transmembránový prenos kalciových iónov do hladkých svalov ciev a srdcovej svaloviny.

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev.

Presný mechanizmus, ktorým amlodipín vyvoláva úľavu symptómov angíny pectoris nie je úplne známy, ale amlodipín znižuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledovnými účinkami:

- 1) Amlodipín dilatuje periférne arterioly a znižuje teda celkovú periférnu rezistenciu (afterload), proti ktorej pracuje srdce. Pretože srdcová frekvencia zostáva stabilná, toto zníženie záťaže pre srdce znižuje spotrebu energie myokardom a požiadavky na kyslík.
- 2) Mechanizmus účinku amlodipínu taktiež pravdepodobne zahŕňa dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych ako aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje dodávku kyslíka myokardu u pacientov so spazmom koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angína pectoris).

#### Farmakodynamické účinky:

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky signifikantnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stojí počas celého 24-hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

U pacientov s angínou pectoris dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas schopnosti vykonávať fyzickú záťaž, časový interval do vzniku anginózných ťažkostí a čas do objavenia sa depresie ST segmentu o 1 mm a znižuje frekvenciu anginózných záchvatov, ako aj potrebu užívania nitroglycerínu.

Podávanie amlodipínu nie je spojené so žiadnymi nepriaznivými metabolickými účinkami ani zmenami lipidov v plazme, a je vhodný u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

#### Mechanizmus účinku bisoprololu:

Bisoprolol je silný, vysoko  $\beta_1$  selektívny betablokátor bez vnútornej sympatomimetickej a membránu stabilizujúcej aktivity.

Vyukazuje len veľmi malú afinitu k  $\beta_2$ - receptorom hladkej svaloviny bronchov a ciev rovnako ako k  $\beta_2$ - receptorom zúčastňujúcim sa metabolickej regulácie. Pri bisoprolole sa vo všeobecnosti neočakáva vplyv na rezistenciu dýchacích ciest a  $\beta_2$ -sprostredkované metabolické účinky.  $\beta_1$ - selektivita bisoprololu pokrýva celú šírku terapeutického rozmedzia. Bisoprolol nemá výrazný negatívny inotropný efekt.

Bisoprolol dosahuje maximálny efekt 3-4 hodiny po perorálnom podaní.

Plazmatický polčas eliminácie (10-12 hodín) vytvára predpoklad pre 24-hodinovú účinnosť po podaní raz denne.

Maximálny antihypertenzný účinok bisoprololu sa vo všeobecnosti dosiahne po 2 týždňoch.

Pri akútnom podaní u pacientov s ischemickou chorobou srdca bez chronického srdcového zlyhávania, bisoprolol znižuje frekvenciu srdca a vývrhový objem, čím znižuje srdcový výdaj a spotrebu kyslíka.

Pri chronickom podávaní sa úvodná zvýšená periférna rezistencia znižuje.

Okrem iného antihypertenzný účinok beta blokátorov je v dôsledku zníženia renínovej aktivity.

#### Farmakodynamické účinky kombinovaného lieku

Táto kombinácia umožňuje zvýšenie antihypertenznej a antianginóznej účinnosti komplementárnym mechanizmom účinku dvoch aktívnych zložiek: vazoselektívny účinok blokátora kalciového kanála amlodipínu (zníženie periférnej rezistencie) a kardioselektívny betablokátor bisoprol (zníženie srdcového výdaja).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Amlodipín

*Absorpcia, distribúcia, väzba na plazmatické proteíny*

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a vrcholové plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6-12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64 – 80 %.

Distribučný objem je približne 21 l/kg. Výsledky štúdií *in vitro* ukazujú, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu je naviazaný na plazmatické bielkoviny.

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy.

### *Biotransformácia/eliminácia*

Terminálny plazmatický eliminačný polčas je približne 35–50 hodín a zodpovedá dávkovaniu raz denne. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity s 10 % pôvodnej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

### *Porucha funkcie pečene*

Klinické údaje týkajúce sa podania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene sú veľmi obmedzené. Pacienti s insuficienciou funkcie pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo vedie k dlhšiemu biologickému polčasu a ku zvýšeniu AUC o približne 40–60 %.

### *Staršia populácia*

Čas po dosiahnutí vrcholovej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu eliminačného polčasu u starších pacientov. Zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyháváním bolo v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

### Bisoprolol

*Absorpcia*

Bisoprolol sa takmer úplne (>90 %) absorbuje z gastrointestinálneho traktu. V dôsledku veľmi malého first-pass efektu (asi 10 %), má po perorálnom podaní absolútnu biologickú dostupnosť približne 90 %.

### *Distribúcia*

Distribučný objem je 3,5 l/kg. Väzba na plazmatické bielkoviny je približne 30 %.

### *Metabolizmus a eliminácia*

Bisoprolol sa vylučuje z tela dvoma rovnako cestami: 50 % sa metabolizuje v pečeni na inaktívne metabolity, ktoré sa potom vylučujú obličkami. Ostávajúcich 50 % sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme. Keďže eliminácia prebieha v obličkách a v pečeni v rovnakej miere nie je

potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene miernej až stredne ťažkej závažnosti. Celkový klírens je približne 15 l/h.

Plazmatický polčas vylučovania je 10-12 hodín.

Kinetika bisoprololu je lineárna a nezávislá od veku.

#### Kombinovaný liek

Farmakokinetické interakčné štúdie preukázali, že medzi týmito dvoma zložkami nie je interakcia.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Súvisiace s amlodipínom:

##### Reprodukčná toxicita

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorenie dátumu pôrodu, predĺženie trvania pôrodu a znížené prežitie mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka u človeka v mg/kg.

##### Porucha fertility

U potkanov, ktorým sa podával amlodipín (samcom 64 dní a samiciam 14 dní pred párením) sa nevyskytol žiadny účinok na fertilitu v dávkach až 10 mg/kg/den (8 násobok\* maximálnej odporúčanej dávky u človeka 10 mg udávanej v mg/m<sup>2</sup>). V inej štúdií na potkanoch, v ktorej sa samcom potkanov podával amlodipínium-bezylát počas 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou podávanou ľuďom na základe mg/kg, bola zistená znížená hladina folikulostimulačného hormónu a testosterónu a taktiež znížená hustota spermii a počet zreých spermatidov a Sertolihových buniek.

##### Karcinogenéza/mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka (u myši podobná a u potkanov dvojnásobná\* ako je maximálna odporúčaná klinická dávka 10 mg udávaná v mg/kg) bola podobná maximálnej tolerovanej dávke u myši, ale nie u potkanov.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

\*Na základe hmotnosti pacienta 50 kg.

#### Súvisiace s bisoprololom:

Predklinické údaje neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity.

V štúdiách reprodukčnej toxicity nemal bisoprolol žiadny vplyv na fertilitu alebo reprodukciu.

Podobne ako ostatné  $\beta$ -blokátory, bol bisoprolol toxický pre matku (znížený príjem jedla a znížená telesná hmotnosť) a embryo/plod (zvýšená incidencia resorpcií, znížená pôrodná hmotnosť potomstva, retardácia fyzického vývoja), ale nebol teratogénny.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

koloidný oxid kremičitý bezvodý

stearát horečnatý

sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)

mikrokryštalická celulóza

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

10, 28, 30, 56, 60 alebo 90 tabliet v OPA/Al/PVC/Al blistri a papierovej škatuľke.  
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Merck spol. s r.o.  
Dvořákovo nábřežie 4  
810 06 Bratislava  
Slovenská republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Concor Combi 5 mg/5 mg: 58/0954/10-S  
Concor Combi 5 mg/10 mg: 58/0955/10-S  
Concor Combi 10 mg/5 mg: 58/0956/10-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. februára 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2026