

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Concor 5 mg filmom obložene tablete
Concor 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Concor 5 mg: Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg bisoprololfumarata
Concor 10 mg: Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg bisoprololfumarata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Concor 5 mg: svjetložućkastobijele boje, oblika srca, s razdjelnim urezom.
Concor 10 mg: blijedo do svijetlonarančaste boje, oblika srca, s razdjelnim urezom.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- liječenje hipertenzije;
- liječenje koronarne bolesti srca (angina pectoris);

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli: Kod obje terapijske indikacije doza bisoprolola je 5 mg jednom dnevno. Ukoliko je potrebno, dozu se može povećati na 10 mg bisoprolola jednom dnevno.

Maksimalna preporučena doza je 20 mg jednom dnevno.

U svim slučajevima dozu je potrebno individualno prilagoditi, naročito u skladu sa srčanim ritmom i uspješnosti terapije.

Trajanje terapije

Liječenje bisoprololom u pravilu je dugotrajna terapija.

Terapija bisoprololom ne smije se iznenada prekidati jer može doći do prolaznog pogoršanja bolesnikovog zdravstvenog stanja. To je osobito važno kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca.

Ukoliko je neophodno, preporučuje se dozu reducirati postupno.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Kod bolesnika s poremećajima rada jetre ili bubrega, blage do umjerene jakosti, u pravilu nije potrebno prilagođavanje doze. Kod bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem (klirens kreatinina <20mL/min) i kod bolesnika s teškim poremećajima rada jetre, dnevna doza bisoprolola ne smije biti veća od 10 mg.

Iskustva s primjenom bisoprolola kod bolesnika na hemodijalizi su ograničena, međutim, nema podataka koji bi ukazivali da bi način doziranja trebao biti promijenjen.

Starije osobe

Prilagodba doze nije potrebna.

Pedijatrijska populacija

Terapijska iskustva s bisoprololom kod djece nisu poznata. Primjena kod djece se stoga ne preporučuje.

Način primjene

Concor filmom obložene tablete uzimaju se ujutro, mogu se uzeti uz obrok ili neovisno o obroku. Tabletu je potrebno progutati cijelu, s tekućinom i ne smije se žvakati.

4.3. Kontraindikacije

Bisoprolol se ne smije primijeniti kod bolesnika s:

- akutnim srčanim zatajenjem ili tijekom epizoda dekompenzacije zatajenja srca koje zahtijevaju intravensku inotropnu terapiju
- kardiogenim šokom
- AV blokom drugog ili trećeg stupnja (bez pacemakera)
- sindromom bolesnog sinusa
- sinus-atrijskim blokom
- simptomatskom bradikardijom
- simptomatskom hipotenzijom
- teškom bronhalnom astmom
- teškim oblicima periferne arterijske okluzivne bolesti ili teškim oblicima Raynaudovog sindroma
- neliječnim feokromocitomom (vidjeti dio 4.4)
- metaboličkom acidozom
- preosjetljivosti na bisoprolol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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 i anginom pektoris te pratećim zatajenjem srca, bisoprolol mora biti primijenjen uz oprez.

Bisoprolol se smije upotrijebiti samo uz poseban oprez kod:

- šećerne bolesti s velikim fluktuacijama vrijednosti razine glukoze u krvi. Simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije i znojenje) mogu biti prikriveni
- strogog gladovanja
- 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 sa psorijazom u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, beta-blokatori (npr. bisoprolol) smiju se propisati samo nakon pomne procjene koristi prema riziku.

Liječenje bisoprololom može prikriti simptome tireotoksikoze.

U bolesnika s feokromocitomom bisoprolol se ne smije primijeniti dok nije izvršena blokada alfa-receptora.

Ukoliko bolesnik treba biti podvrgnut općoj anesteziji, anesteziolog mora biti obaviješten o uzimanju beta-blokatora. Ukoliko se ukidanje terapije beta-blokatorom prije operacije smatra neophodnim, ukidanje je potrebno provoditi postupno te postupak završiti najmanje 48 sati prije anestezije.

Iako kardioselektivni (beta-1) blokatori, poput bisoprolola, mogu imati manji učinak na funkciju pluća od neselektivnih beta-blokatora, potrebno je izbjegavati njihovu primjenu u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolešću pluća, kao i sve ostale blokatore beta-receptora, osim ako nema kliničke opravdanosti za njihovu primjenu. U takvom slučaju, Concor 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 beta₂-agonista.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

Kalcijski antagonisti tipa verapamila i, u manjem obimu, tipa diltiazema: negativan utjecaj na kontraktilnost i atrio-ventrikularnu provodljivost. Intravenska primjena kalcijskih antagonista tipa verapamila može dovesti do naglašene hipotenzije i AV bloka.

Antihipertenzivi centralnog djelovanja (npr. klonidin, metildopa, monoksidin, 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 uporabi

Kalcijski antagonisti dihidropiridinskog tipa (npr. nifedipin, felodipin i amlodipin): istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije; također se ne može isključiti povećanje rizika od daljnjeg pogoršanja funkcije srca kao pumpe kod bolesnika sa srčanim zatajenjem.

Antiaritmici razreda I (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): moguća pojava produljenja vremena atrio-ventrikularnog provođenja i povećanje negativnog inotropnog učinka.

Antiaritmici razreda III (npr. amiodaron): moguća pojava produljenja vremena atrio-ventrikularnog provođenja.

Parasimpatomimetici: istodobna primjena može produljiti atrio-ventrikularno vrijeme provođenja i pojačati rizik od bradikardije.

Topički beta-blokatori (npr. kapi za oči za liječenje glaukoma), mogu pridonijeti sistemskom učinku bisoprolola.

Inzulin i drugi oralni antidijabetici: pojačani učinak snižavanja razine šećera u krvi. Blokada beta-adrenoreceptora može prikriti znakove hipoglikemije.

Anestetici: slabljenje refleksne tahikardije i povećan rizik od hipotenzije (za daljnje informacije o općoj anesteziji vidjeti dio 4.4.).

Glikozidi digitalisa: produljenje atrio-ventrikularnog 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 mogu aktivirati i beta- i alfa-adrenoreceptore: kombinacija s bisoprololom može 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 antidepresivi, barbiturati, fenotiazini) može povećati rizik od hipotenzije.

Kombinacije koje treba imati na umu

Meflokin: povećan rizik od bradikardije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Farmakološka aktivnost bisoprolola može imati negativne učinke na trudnoću i/ili na fetus/novorodjenče. Općenito, beta-blokatori smanjuju perfuziju placente što može dovesti do poremećaja intrauterinog rasta, fetalne smrti, pobačaja ili preranog poroda. Kod fetusa i novorođenčadi može doći do nuspojava (npr. hipoglikemije i bradikardije). Ako je liječenje beta-blokatorima neophodno, prednost je potrebno dati beta₁- selektivnim beta-blokatorima.

Concor se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to neizostavno. Ako se smatra da je liječenje bisoprololom neophodno, potrebno je pratiti utero-placentalni protok krvi i fetalni rast. U slučaju štetnog djelovanja na trudnoću ili fetus, potrebno je razmotriti alternativne terapijske mjere. Novorođenčad se mora strogo nadzirati. Simptomi hipoglikemije ili bradikardije općenito se pojavljuju unutar prva 3 dana života.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bisoprolol u majčinom mlijeku. Stoga se, za vrijeme dojenja, ne preporučuje terapija Concorom.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kod ispitivanja bolesnika s koronarnom bolesti, bisoprolol nije pokazao utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima. Međutim, zbog varijabilnog individualnog odgovora na lijek, sposobnost upravljanja vozilima i strojevima može biti narušena. Na ovo je potrebno obratiti pozornost, naročito na početku terapije bisoprololom, nakon promjena u liječenju, ili u zajedničkom djelovanju s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Učestalost je definirana prema sljedećoj terminologiji:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Pretrage

Rijetko: povišena razina triglicerida, povišena razina jetrenih enzima (AST, ALT).

Srčani poremećaji

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

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica*, glavobolja*.
Rijetko: sinkopa.

Poremećaji oka

Rijetko: smanjena količina suza (uzeti u obzir ako bolesnik nosi kontaktne leće).
Vrlo rijetko: konjunktivitis.

Poremećaji uha i labirinta

Rijetko: oštećenje sluha.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: bronhospazam kod bolesnika s bronhalnom astmom ili opstruktivnom plućnom bolesti u anamnezi.
Rijetko: alergijski rinitis.

Poremećaji probavnog sustava

Često: problemi s probavnim sustavom kao što su mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: reakcije preosjetljivosti (pruritus, crvenilo, osip i angioedem).
Vrlo rijetko: 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.

Krvožilni poremećaji

Često: osjećaj hladnoće i prestanak osjeta u udovima, hipotenzija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor,* malaksalost*.
Manje često: astenija.

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: hepatitis.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Rijetko: erektilna disfunkcija.

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: depresija, smetnje spavanja.
Rijetko: noćne more, halucinacije.

*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

Simptomi

Najčešći znakovi predoziranja beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutno srčano zatajenje i hipoglikemija.

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.

Vrlo malo raspoloživih podataka ukazuje na to da se bisoprolol teško dijalizira.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni beta-blokatori

ATK oznaka: C07AB07

Bisoprolol je visoko beta₁-selektivni blokator adrenoreceptora koji ne pokazuje niti intrinzičku stimulacijsku aktivnost, niti zamjetnu aktivnost stabilizacije membrane. Pokazuje samo niski afinitet prema beta₂-receptorima glatkog mišićja bronha i krvnih žila, kao i prema beta₂-receptorima enzimske metaboličke regulacije. Stoga se, u pravilu, ne očekuje utjecaj bisoprolola na dišni otpor i na metaboličke procese posredovane beta₂ receptorima. Beta₁-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 srčanog zatajenja, 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.

Bisoprolol smanjuje odgovor na aktivnost simpatičkog adrenergičkog sustava blokadom beta-receptora u srcu. To uzrokuje smanjenje srčane frekvencije i kontraktilnosti te na taj način smanjuje potrošnju kisika u miokardu, što predstavlja poželjno djelovanje kod bolesnika s anginom pectoris uzrokovanom koronarnom bolesti srca.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bisoprolol se iz gastrointestinalnog sustava apsorbira gotovo u potpunosti (> 90%) te 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. Vežanje 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 bolesnike s blago ili umjereno umanjenom funkcijom jetre ili bubrega prilagodba doze u pravilu nije potrebna.

Ukupan klirens je otprilike 15 l/h. Poluvrijeme eliminacije lijeka iz plazme je od 10-12 sati.

Farmakokinetika bisoprolola je linearna i nije ovisna o starosti bolesnika.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačne i ponovljenih doza, genotoksičnosti / mutagenosti ili kancerogenosti.

Reprodukcija

Ispitivanja reprodukcijske 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

Jezgra tablete:

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

krospovidon

celuloza, mikrokristalična

kukuruzni škrob

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni.

Ovojnica:

željezov oksid, žuti (E-172)

dimetikon

makrogol 400

titanijev dioksid (E-171)

hipromeloza.

Concor 10 mg filmom obložene tablete: ovojnica dodatno sadrži željezov oksid, crveni (E 172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

blister (PVC/aluminij) 30, 50, 60 ili 90 tableta.

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, Zagreb, Hrvatska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Concor 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-148909302

Concor 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-747818074

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. siječnja 1997.

Datum posljednje obnove: 28. kolovoza 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. siječnja 2021.