

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

### **1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

Concor COR 1,25 mg, film tableta  
Concor COR 3,75 mg, film tableta  
Bisoprolol fumarat

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Concor COR 1,25 mg, film tableta sadrži 1,25mg bisoprolol fumarata  
Concor COR 3,75 mg, film tableta sadrži 3,75 mg bisoprolol fumarata  
Za listu svih pomoćnih sastanci, vidjeti odjeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta  
Concor COR 1,25 mg, film tableta, okrugle tablete bijele boje  
Concor COR 1,25 mg, film tableta, krem bijele boje, u obliku srca sa razdijelinim uzrezom

Bijele film tablete u obliku srca, sa diobenom crtom.  
Tablete sa diobenom crtom se mogu podijeliti na dvije jednake doze.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Terapija stabilne hronične srčane insuficijencije sa smanjenom sistolnom funkcijom lijeve komore uz dodatak ACE inhibitora i diuretika, i po potrebi srčanih glikozida (za dodatne informacije vidjeti odjeljak 5.1).

#### **4.2. Doziranje i način primjene**

Standardna terapija hronične srčane insuficijencije realizuje se ACE inhibitorima (ili blokator angiotenzin receptora u slučaju intolerancije ACE inhibitora), beta blokator, diuretike i po potrebi srčane glikozide.

Pacijent treba imati dijagnozu stabilne srčane insuficijencije (bez akutne insuficijencije) kada se započinje terapija bisoprololom.

Preporuka je da nadležni ljekar ima iskustva u liječenju hronične srčane insuficijencije.

Prolazno pogoršanje srčane insuficijencije, hipotenzija ili bradikardija mogu se javiti tokom i poslije perioda titracije.

#### **Doziranje**

#### **Faza titracije**

Terapija stabilne hronične insuficijencije bisoprololom zahtjeva postupnu titraciju doze.  
Terapija bisoprololom treba se vršiti postepenim povećavanjem doze prema sljedećem režimu:

- 1.25 mg jednom dnevno tokom jedne sedmice, ukoliko se dobro podnosi povećati na
- 2.5 mg jednom dnevno još jednu sedmicu, ukoliko se dobro podnosi povećati na
- 3.75 mg jednom dnevno još jednu sedmicu, ukoliko se dobro podnosi povećati na
- 5 mg jednom dnevno tokom sljedeće 4 sedmice, ukoliko se dobro podnosi povećati na
- 7.5 mg jednom dnevno u toku naredne 4 sedmice, ukoliko se dobro podnosi povećati na
- 10 mg jednom dnevno, doza održavanja.

Maksimalna preporučena doza je 10 mg jednom dnevno.

Pažljivo praćenje vitalnih znakova (srčani ritam, krvni pritisak) i simptoma pogoršanja srčane insuficijencije se preporučuje tokom faze titracije. Simptomi se mogu javiti već tokom prvog dana po započinjanju terapije.

#### Prilagođavanje doze

Ukoliko se maksimalna preporučena doza loše podnosi, treba razmotriti postepeno smanjivanje doze.

U slučaju prolaznog pogoršanja srčane insuficijencije, hipotenzije ili bradikardije treba razmotriti doziranje istovremeno primjenjivanih lijekova. Također, može biti neophodno privremeno smanjivanje doze bisoprolola ili čak obustavljanje.

Ponovno započinjanje i/ili povećanje doze bisoprolola uvijek se treba razmotriti kada se pacijent stabilizuje. Ukoliko se razmatra obustavljanje preporučuje se postepeno smanjivanje doze, jer nagli prekid može dovesti do akutnog pogoršanja stanja pacijenta.

Terapija stabilne srčane insuficijencije bisoprololom je obično dugoročna.

#### Pacijenti sa smanjenom funkcijom bubrega ili jetre

Nema podataka o farmakokinetici bisoprolola kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom i oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Povećanje doze kod ovih pacijenata treba vršiti sa dodatnim oprezom.

#### Starije osobe

Nije neophodno prilagođavanje doze.

#### Pedijatrijska populacija

Nema pedijatrijskog iskustva sa bisoprololom, zbog toga se ne preporučuje njegova upotreba kod djece.

#### Primjena

Bisoprolol tablete treba uzimati ujutru i mogu se uzimati sa hranom. Treba ih progutati sa tečnošću i ne treba ih žvakati.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Bisoprolol je kontraindikovano kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom i:

- akutnom srčanom insuficijencijom ili tokom epizode dekompenzovane srčane insuficijencije koja zahtjeva i.v. inotropnu terapiju
  - kardiogenim šokom
  - drugim ili trećim stepenom AV bloka
  - "sick sinus" sindromom (sindrom sinusnog čvora)
  - sinoatrijalnim blokom
  - simptomatskom bradikardijom
  - simptomatskom hipotenzijom
  - teškom bronhijalnom astmom
  - kasnim stadijumom perifernog arterijskog okluzivnog oboljenja i Raynaud-ovog sindroma
  - neliječenim feohromocitomom (vidjeti odjeljak 4.4)
  - metaboličkom acidozom
  - hipersenzitivnošću na bisoprolol ili na bilo koji ekscipijens naveden u odjeljku 6.1.
- Korištenje lijeka Concor COR-a može dovesti do pozitivnih rezultata u doping kontroli. Korištenje lijeka Concor COR-a kao doping sredstva može ugroziti zdravlje.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Terapija stabilne hronične srčane insuficijencije bisoprololom zahtjeva postupnu titraciju doze .

Posebno kod pacijenata sa ishemijskom srčanom bolesti, terapija bisoprololom se ne smije naglo prekinuti osim ukoliko je jasno indikovano, jer može dovesti do pogoršanja srčanog stanja.

Započinjanje i obustava terapije bisoprololom zahtjeva redovno praćenje.

Trebatno nema terapijskog iskustva sa primjenom bisoprolola u terapiji srčane insuficijencije pacijenata sa sljedećim oboljenjima i stanjima:

- insulin zavisni dijabetes mellitus (tip I)
- teško oštećenje funkcije bubrega
- teško oštećenje funkcije jetre
- restriktivna kardiomiopatija
- kongenitalno srčano oboljenje
- hemodinamski značajno organsko oboljenje valvula
- tokom 3 mjeseca od infarkta miokarda.

Bisoprolol koristiti sa mora koristiti sa oprezom kod:

- bronhospazma (bronhijalna astma, opstruktivnih bolesti pluća)
- dijabetes mellitus-a sa velikim fluktuacijama u vrijednostima glukoze u krvi; simptomi hipoglikemije mogu biti maskirani
- strogog posta
- terapije desenzitizacije koja je u toku. Kao i drugi beta blokatori i bisoprolol može povećati osjetljivost na alergene i težinu anafilaktičke reakcije. Terapija adrenalinom ne daje uvijek očekivan terapijski efekat
- prvog stepena AV bloka
- periferne arterijske okluzivne bolesti (intenziviranje tegoba može se javiti posebno na početku terapije)
- Prinzmetal-ove angine. Uočeni su slučajevi koronarnog vazospazma. Unatoč svojoj visokoj beta 1-selektivnosti, napadi angine se ne mogu u potpunosti isključiti kod primjene bisoprolola kod bolesnika s Prinzmetalova s anginom. Potreban je veliki oprez.
- opšte anestezije

Kod pacijenata koji će biti podvrgnuti opštoj anesteziji, beta blokada smanjuje pojavu aritmija i miokardijalne ishemije tokom indukcije i intubacije, kao i u postoperativnom periodu. Trenutno se preporučuje da se tokom operacije ne prekida postojeća terapija beta blokatorima. Anestezijolog treba biti svjestan beta blokade zbog moguće interakcije sa drugim lijekovima, koja rezultira bradiaritmijom, smanjenjem refleksne tahikardije i smanjenom sposobnošću da se kompenzuje gubitak krvi. Ukoliko je neophodno da se prekine terapija beta blokatorima prije operacije, terapija treba se postepeno smanjivati i da biti ukinuta ukupno 48 sati prije anestezije.

Kombinacija bisoprolola sa kalcijumskim antagonistima tipa verapamila ili diltiazema, sa klasom I antiaritmika i sa centralno djelujućim antihipertenzivnim lijekovima obično se ne preporučuje (za detalje pogledati odjeljak 4.5.).

Iako kardioselektivni (beta 1) beta blokatori imaju manji uticaj na funkciju pluća u odnosu na neselektivne beta blokatore, kao i za sve beta blokatore, važi da njihovu primjenu treba izbjegavati kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, osim ukoliko postoje opravdani klinički razlozi za njihovu upotrebu. Ukoliko takvi razlozi postoje, lijek Concor COR se treba koristiti sa oprezom. Kod bronhijalne astme ili drugih hroničnih opstruktivnih oboljenja pluća, koja mogu izazvati pojavu simptoma, uporedo je potrebna i terapija bronhodilatatorima. Ponekad može doći do povećanja otpora u disajnim putevima kod bolesnika sa astmom, zbog čega može biti potrebno povećati dozu beta 2-simpatomimetika.

Pacijentima sa psorijazom ili sa anamnezom psorijaze treba primjeniti beta blokatore (npr. bisoprolol) samo poslije pažljive procjene odnosa koristi i rizika.

Kod pacijenata sa feohromocitomom bisoprolol treba primjeniti samo nakon blokade alfa receptora.

Tokom terapije bisoprololom simptomi tireotoksikoze mogu biti maskirani.

Korištenje lijeka Concor COR može dovesti do pozitivnih rezultata u doping kontroli. Korištenje doping sredstava može ugroziti Vaše zdravlje.

#### 4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

##### Istovremena primjena sljedećih lijekova se ne preporučuje:

Kalcijumski antagonisti tipa verapamila i u manjoj mjeri tipa diltiazema:

Negativan uticaj na kontraktilnost i atrioventrikularno provođenje. Intravenska primjena verapamila kod pacijenata na terapiji beta blokatorima može dovesti do izrazite hipotenzije i atrioventrikularne blokade.

Klasa I antiaritmika (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): moguća potencijacija dejstva na atrijsko vrijeme provođenja i negativno inotropno dejstvo.

Centralno djelujući antihipertenzivni lijekovi kao što su klonidin i drugi (npr. metildopa, moksonodin, rilmenidin): kombinacija terapije sa centralno djelujućim antihipertenzivima može dovesti do pogoršanja srčane insuficijencije usljed smanjenja centralnog simpatičkog tonusa (smanjenje pulsa i ejskione frakcije, vazodilatacija). Nagli prekid terapije, posebno neposredno prije završetka terapije beta blokatorom može povećati rizik od *rebound* hipertenzije.

##### Istovremena primjena sa sljedećim lijekovima zahtjeva mjere opreza:

Kalcijumski antagonisti tipa dihidropiridina kao što su felodipin i amlodipin:

Istovremena primjena može povećati rizik od nastanka hipotenzije, a rizik od daljeg oštećenja ventrikularne funkcije pumpe kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, ne može biti isključen.

Klasa III antiaritmika (npr. amjodaron):

Moguća potencijacija dejstva na atrijsko vrijeme sprovođenja.

Topikalna aplikacija beta-blokatora (npr. u kapima za oči kod terapije glaukoma) može pojačati sistemski efekat bisoprolola.

Parasimpatikomimetici:

Kombinovana terapija može produžiti atrioventrikularno vrijeme provođenja i povećati rizik od bradikardije.

Insulin i oralni antidijabetici:

Potencijacija hipoglikemijskog efekta. Blokada beta-adrenoreceptora može zamaskirati simptome hipoglikemije.

Anestetički agensi:

Smanjenje refleksne tahikardije i povećan rizik od nastanka hipotenzije (za dalje informacije o opštoj anesteziji vidjeti odjeljak 4.4).

Glikozidi digitalisa:

smanjeni srčani puls, produženje atrioventrikularnog vremena provođenja.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL):

NSAIL mogu smanjiti hipotenzivni efekat bisoprolola. Beta-simpatomimetici (npr. izoprenalin, dobutamin): kombinacija sa bisoprololom može smanjiti efekte oba lijeka.

Simpatomimetici koji aktiviraju alfa i beta receptore (npr. noradrenalin, adrenalin) kombinacija sa bisoprololom može demaskirati vazokonstriktorsko dejstvo ovih simpatomimetika, dovodeći do porasta krvnog pritiska i intenzivnije intermitentne kludikacije. Takve interakcije su češće kod neselektivnih beta blokatora.

Istovremena primjena sa antihipertenzivnim lijekovima kao i sa drugim lijekovima koji mogu snižavati krvni pritisak (npr. triciklični antidepresivi, barbiturati, fenitiazini) može povećati rizik od hipotenzije.

##### Obratiti pažnju pri istovremenoj primjeni sljedećih lijekova:

Meflokin: povećan rizik od nastanka bradikardije.

Inhibitori monoaminoooksidaze (izuzev MAO-B inhibitora): povećan hipotenzivni efekat beta-

blokatora ali i rizik od hipertenzivne krize.

#### 4.6 Primjena u periodu trudnoće i dojenja

##### Trudnoća:

Bisoprolol ispoljava farmakološke efekte koji mogu imati štetno dejstvo na trudnoću i/ili fetus/novorodenče. Generalno, beta-blokatori smanjuju prokrvljenost placente koja se dovodi u vezu sa zaostalim razvojem, intrauterinom smrću, abortusom ili prijevremenim porođajem. Neželjena dejstva (npr. hipoglikemija i bradikardija) mogu se dogoditi i kod fetusa i kod novorođenčeta. Ukoliko je terapija beta-blokatorima neophodna, poželjna je primjena selektivnih  $\beta_1$  adrenergičkih blokatora.

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

##### Dojenje:

Nije poznato da li se ovaj lijek izlučuje u majčino mlijeko. Zato se dojenje ne preporučuje tokom primjene bisoprolola.

#### 4.7 Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

U studijama bisoprolol kod pacijenata sa koronarnim oboljenjem srca nije smanjivao psihofizičku sposobnost prilikom upravljanja motornim vozilima. Međutim s obzirom na individualne varijacije u reakcijama na lijek, sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rukovanja mašinama može biti oslabljena. Ovo treba uzeti u obzir pogotovo na početku terapije, nakon eventualne promjene lijeka kao i u kombinaciji sa alkoholom.

#### 4.8 Neželjena dejstva

Procjena neželjenih reakcija je zasnovana na sljedećim učestalostima po grupama:

*Veoma česta ( $\geq 1/10$ )*

*Česta ( $\geq 1/100, < 1/10$ )*

*Povremena ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ )*

*Rijetka ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ )*

*Veoma rijetka ( $< 1/10,000$ )*

Učestalost nepoznata (ne može se utvrditi iz raspoloživih podataka)

##### Psihijatrijski poremećaji:

Povremeni: poremećaj sna, depresija.

Rijetki: noćna mora, halucinacija.

##### Poremećaji nervnog sistema:

Čest: vrtoglavica, glavobolja.

Rijetki: sinkopa

##### Poremećaji na nivou oka:

Rijetki: smanjeno lučenje ili sekrecija suza (uzeti u obzir kod pacijenata koji nose kontaktna sočiva)

Veoma rijetki: konjuktivitis

##### Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu:

Rijetki: poremećaji sluha

##### Kardiološki poremećaji

Veoma česti: bradikardija

Česti: pogoršanje srčane insuficijencije

Povremeni: poremećaj AV sprovodljivosti.

Vaskilarni poremećaji:

Česti: osjećaj hladnoće ili trnjenja ekstremiteta, hipotenzija  
Povremeni: ortostatska hipotenzija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeni: bronhospazam kod pacijenata sa anamnezom bronhijalne astme ili opstruktivne bolesti pluća  
Rijetki: alergijski rinitis

Gastrointestinalni poremećaji

Česti: gastrointestinalne tegobe kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, opstipacija

Hepatobilijarni poremećaji

Rijetki: hepatitis

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva

Rijetki: hipersenzitivne reakcije (pruritus crvenilo, osip i angioedem)

Veoma rijetki: beta-blokatori mogu aktivirati psorijazu, pogoršati stanje ili dovesti do psorijaziformnog osipa, gubitka kose.

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva

Povremeni: mišićna slabost, grčevi u mišićima

Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki:

Rijetki: perertilna disfunkcija

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Česti: astenija, umor.

Laboratorijska ispitivanja:

Rjetki: povećani trigliceridi, povećani enzimi jetre (ALT, AST).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

*Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:*

*∥ putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili*

*∥ putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).*

## 4.9 Predoziranje

### Simptomi

Kod predoziranja (npr. dnevna doza od 15 mg umjesto 7.5 mg) primjećen je AV blok trećeg stepena, bradikardija i vrtoglavica. Uopšte, najčešći očekivani znaci kod predoziranja beta blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna srčana insuficijencija i hipoglikemija. Do danas je prijavljeno nekoliko slučajeva predoziranja (maksimum: 2000 mg) bisoprololom kod pacijenata koji boluju od hipertenzije i/ili koronarne bolesti srca koji su imali

bradikardiju i/ili hipotenziju; svi pacijenti su se oporavili.

Osjetljivost na visoke pojedinačne doze bisoprolola individualno variraju, što je naročito izraženo kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Zbog toga je obavezno da se kod ovih pacijenata terapija započne postepenim povećavanjem doze u skladu sa šemom koja je data u odjeljku 4.2.

#### Mjere

Ukoliko dođe do predoziranja, treba odmah obustaviti terapiju bisoprololom i treba primjeniti simptomatsku i suportivnu terapiju. Ograničeni podaci ukazuju da se bisoprolol teško dijalizuje. Na osnovu očekivanih farmakoloških dejstava i preporuka za druge beta blokatore, sljedeće opšte mjere trebaju biti preduzete ukoliko to klinička slika zahtjeva:

Bradikardija: intravenski primjeniti atropin. Ukoliko je odgovor neadekvatan, treba dati sa oprezom izoprenalin ili drugi agens sa pozitivnim hronotropnim osobinama. U izvjesnim okolnostima, privremena implementacija pacemaker-a može biti neophodna.

Hipotenzija: primjeniti intravensku nadoknadu tečnosti i vazopresore. Intravenski glukagon također može biti koristan.

AV blok (drugog ili trećeg stepena): pacijente treba pažljivo pratiti i liječiti infuzijom izoprenalina ili ukoliko je neophodno, privremeno se može implantirati pacemaker.

Akutno pogoršanje srčane insuficijencije: intravenski primjeniti diuretike, pozitivne inotropne agense kao i vazodilatatore.

Bronhospazam: davati bronhodilatatorsku terapiju kao što su izoprenalin, beta2-simpatomimetici i/ili aminofilin.

Hipoglikemija: Intravenski primjeniti glukozu.

## 5 FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1 Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** selektivni beta-blokator

**ATC kod:** C07AB07

#### Mehanizam dejstva

Bisoprolol je visoko selektivan  $\beta_1$ -adrenergički blokator bez intrinzičkih stimulišućih aktivnosti i bez relevantnih stabilišućih membranskih aktivnosti. Jedino pokazuje nizak afinitet za  $\beta_2$ -receptore glatkih bronhijalnih mišića i krvnih sudova kao i za  $\beta_2$ -receptore metaboličke regulacije. Zbog toga se od bisoprolola u načelu ne očekuje da utiče na otpor vazdušnih puteva i  $\beta_2$ -posredovane metaboličke efekte.  $\beta_1$ -selektivnost bisoprolola izlazi van terapeutskog doznog opsega.

#### Klinička efikasnost i bezbjednost

Ukupno 2647 pacijenata je obuhvaćeno CIBIS II studijom. 83% (n=2202) su bili u III klasi NYHA i 17% (n=445) u IV klasi NYHA. Imali su stabilnu simptomatsku srčanu insuficijenciju (ejekciona frakcija  $\leq 35\%$ , na osnovu ehokardiografije). Ukupan mortalitet je snižen sa 17.3% na 11.8% (relativno smanjenje 34%). Primjećeno je smanjenje naprasne smrti (3.6% u odnosu na 6.3%, relativno smanjenje za 44%) kao i smanjen broj epizoda srčane insuficijencije koji zahtjeva hospitalizaciju (12% u odnosu na 17.6%, relativno smanjenje za 36%).

Finalno, pokazano je značajno poboljšanje funkcionalnog statusa prema NYHA klasifikaciji. Tokom uvođenja terapije bisoprololom i titracije doza pacijenti su hospitalizovani zbog bradikardije (0.53%), hipotenzije (0.23%) i akutne dekompenzacije (4.97%), ali nisu bili češći nego u placebo grupi (0%, 0.3% i 6.47%). Broj fatalnih i onesposobljujućih moždanih udara tokom ukupnog perioda studije je bio 20 u grupi sa bisoprololom i 15 u placebo grupi.

CIBIC III studija je obuhvatila 1010 pacijenata starijih od 65 godina sa blagom ili umjerenom hroničnom srčanom insuficijencijom (HSI; NZHA klasa II ili III) i ejakcionom frakcijom lijeve komore 35%, koji prethodno nisu bili liječeni ACE inhibitorima, beta blokatorima ili blokatorima angiotenzin receptora. Pacijenti su bili liječeni kombinacijom bisoprolola i enalapрила od 6 do 24 mjeseci nakon početne šestomjesečne monoterapije bisoprololom ili enalaprilom.

Uočeno je češće pogoršanje hronične srčane insuficijencije kada je bisoprolol bio korišten kao monoterapija tokom prvih 6 mjeseci. Nije dokazana inferiornost prvo-bisoprolol prema prvo-enalapril terapiji u analizi *per-protokola*, iako su dvije strategije za započinjanje terapije HSI pokazale slične stope smrtnosti i hospitalizacije na kraju studije (32.4% u bisoprolol-prvo grupi prema 33.1% u enalapril-prvo grupi, *per-protokol*/populacija).

Studija pokazuje da se bisoprolol može također koristiti kod starijih pacijenata sa blagom do umjerenom hroničnom srčanom insuficijencijom.

Bisoprolol se također koristi u terapiji hipertenzije i koronarnog srčanog oboljenja.

Kod akutne terapije pacijenata sa koronarnom srčanom bolešću bez srčane insuficijencije, bisoprolol usporava srčani ritam i smanjuje udarni volumen što dovodi do smanjenja ejakcione frakcije i potrošnje kiseonika.

Hronična primjena bisoprolola smanjuje inicijalno povećan periferni otpor.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Apsorpcija

Bisoprolol se resorbuje iz GIT-a i ima biološku raspoloživost od približno 90% nakon oralne primjene.

### Distribucija

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

### Biotransformacija i eliminacija

Bisoprolol se eliminiše iz organizma na dva načina: 50% se metaboliše u neaktivne metabolite u jetri koji se izlučuju putem bubrega. Preostalih 50% se izlučuje putem bubrega u nemetabolisanom obliku. Ukupni klirens je oko 15 l/h. Poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 10-12 sati čime je omogućeno 24-časovno dejstvo kada se uzima jednom dnevno.

### Linearnost

Bisoprolol ima linearnu, starosno-nezavisnu kinetiku.

### Posebne populacije

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. Farmakokinetika kod pacijenata sa stabilnom srčanom hroničnom insuficijencijom i istovremenim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega nije proučavana.

Kod pacijenata sa stabilnom hroničnom insuficijencijom srca (NYHA stadijum III) nivo bisoprolola u plazmi je veći i poluvrijeme eliminacije je produženo u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Maksimalna koncentracija u plazmi u stabilnom stanju je  $64 \pm 21$  ng/ml pri dnevnoj dozi od 10 mg a poluvrijeme eliminacije je  $17 \pm 5$  sati.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Pretklinički podaci na osnovu konvencionalnih farmakoloških studija, studija toksičnosti pri ponovljenom doziranju, studija genotoksičnosti i kancerogenosti, ne pokazuju poseban rizik za ljude.



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

## **6 FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Jezgro tablete: silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; magnezijum-stearat; krosprovidon; celuloza, mikrokristalna; škrob, kukuruzni; kalcijum -hidrogenfosfat, bezvodni.  
Film: dimetikon 100; makrogol 400; titan- dioksid (E171); hipromeloza

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nisu poznate.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25 °C

### **6.5 Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Pakovanje je blister, koji je napravljen od polivinilhlorid osnovnog filma i aluminijumske pokrovne folije. Veličina pakovanja: 30 tableta, 1 blister sa 30 film tableta.

### **6.6 Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

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

## **7 PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (administrativno sjedište)**

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Strasse 250  
Darmstadt  
Njemačka

### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto proizvodnje)**

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Strasse 250  
Darmstadt  
Njemačka

## **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GLOSARIJ CD d.o.o. Sarajevo  
Rajlovačka 14B  
Sarajevo,  
Bosna i Hercegovina

## **8 BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZASTAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Concor COR ,30 x 1,25mg, filmom obložena tableta:04-07.3-1-3635/21 od 30.01.2023. godine  
Concor COR ,30 x 3,75 mg: filmom obložena tableta 04-07.3-1-3636/21 od 30.01.2023. godine

## **9.DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Jul,2023.