

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PRESONAT
2,5 mg
filmom obložena tableta
bisoprolol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg bisoprolol fumarata.

Za puni sastav pomoćnih tvari pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani. Tableta se može podijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje stabilne kronične srčane slabosti sa smanjenom funkcijom lijeve komore, uz liječenje ACE-inhibitorima i diureticima i opcionalno sa srčanim glikozidima (za dodatne informacije pogledati dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Stabilna kronična srčana slabost

Standardni tretman kronične srčane slabosti sastoji se od ACE-inhibitora (ili blokatora angiotenzinskih receptora u slučaju nepodnošenja ACE-inhibitora), beta-blokatora, diuretika i kada je to prikladno - srčanih glikozida. Pacijenti bi trebali biti stabilni (bez akutne srčane slabosti) kada se počinje s primjenom bisoprolola.

Preporučuje se da bi liječenje trebao obavljati iskusni liječnik u tretmanu kronične srčane slabosti. Prolazno pogoršanje srčane slabosti, hipotenzija ili bradikardija može se dogoditi tijekom razdoblja titracije i nakon toga.

Doziranje

Faza titracije

Liječenje stabilne kronične srčane slabosti treba početi s titracijskom fazom. Liječenje bisoprololom treba početi postupno s titracijom na sljedeći način:

- 1,25 mg jednom dnevno tijekom sedam dana, ako se lijek dobro podnosi dozu povećati na
- 2,5 mg jednom dnevno tijekom sedam dana, ako se lijek dobro podnosi dozu povećati na
- 3,75 mg jednom dnevno tijekom sedam dana, ako se lijek dobro podnosi dozu povećati na
- 5 mg jednom dnevno tijekom četiri sljedeća tjedna, ako se lijek dobro podnosi dozu povećati na
- 7,5 mg jednom dnevno tijekom četiri sljedeća tjedna, ako se lijek dobro podnosi dozu povećati na
- 10 mg jednom dnevno kao dozu održavanja.

Maksimalna preporučena doza je 10 mg jednom dnevno.

Za početak titracijske faze (1,25 mg do 3,75 mg dnevno) postoje tablete od 2,5 mg koje se mogu podijeliti na dvije jednake polovine. Pažljivo praćenje vitalnih znakova (srčana frekvencija, krvni tlak) i

simptomi pogoršanja srčane slabosti preporučuje se tijekom faze titracije. Simptomi se mogu dogoditi već u toku prvog dana nakon početka terapije.

Modifikacija liječenja

Ako se maksimalna preporučena doza ne podnosi dobro, treba uzeti u obzir postupno smanjenje doze. U slučaju prolaznog pogoršanja srčane slabosti, hipotenzije ili bradikardije, prilagođavanje doza istovremeno primijenjenim lijekovima treba uzeti u obzir. Privremeno smanjenje doze bisoprolola ili prekida liječenja također treba uzeti u obzir.

Ponovno uvođenje i/ili povećanje doze bisoprolola uvijek treba uzeti u obzir kada pacijent postane ponovo stabilan.

Ako se uzme u obzir prekid liječenja, preporučuje se postupno smanjenje doze, jer naglo povlačenje može dovesti do akutnog pogoršanja stanja pacijenta.

Trajanje liječenja

Liječenje stabilne kronične srčane slabosti s bisoprololom je dugotrajno liječenje.

Smanjenje bubrežne ili jetrene funkcije

Nema informacija u vezi s farmakokinetikom bisoprolola kod pacijenata s kroničnom srčanom slabosti i sa smanjenom funkcijom jetre ili bubrega. Stoga je kod ovih pacijenata potrebno da se povećanje doze provede s dodatnim oprezom.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost bisoprolola kod pedijatrijske populacije još nije utvrđena, pa se zbog toga njegova primjena ne preporučuje.

Način primjene

Presonat tablete treba uzeti u jutarnjim satima, a mogu se uzeti s hranom. Tabletu treba progutati cijelu, s nekom tekućinom, a ne smije se žvakati.

4.3. Kontraindikacije

Bisoprolol je kontraindiciran kod pacijenata sa:

- preosjetljivost na bisoprolol ili na bilo koji drugi sastojak lijeka naveden u dijelu 6.1.,
- akutne srčane slabosti ili epizode dekompenzirane srčane insuficijencije koja zahtijeva intravenoznu primjenu inotropne terapije,
- kardiogeni šok,
- AV-blok II i III stupnja,
- sindrom bolesnog sinusnog čvora,
- SA-blok,
- simptomatska bradikardija,
- simptomatska hipotenzija,
- teška bronhalna astma,
- teški oblik periferne okluzivne bolesti arterija ili teški oblik Raynaudova sindroma,
- neliječeni feokromocitom (pogledati dio 4.4.) i
- metabolička acidoza.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje stabilne kronične srčane slabosti s bisoprololom mora biti pokrenuto s posebnom fazom titracije doze.

Pogotovo kod pacijenata s ishemijskim bolestima srca prestanak terapije s bisoprololom ne smije se naglo prekinuti, osim kada je jasno indicirano, jer to može dovesti do prolaznog pogoršanja srčanog stanja.

Početak i prestanak liječenja bisoprololom zahtijeva redovno praćenje pacijenta.

Nema terapijskog iskustva u liječenju srčane slabosti bisoprololom kod pacijenata sa sljedećim bolestima i stanjima:

- dijabetesom mellitus ovisnog o inzulinu (tip I)
- teško oštećenje funkcije bubrega,
- teško oštećenje funkcije jetre,
- restriktivna kardiomiopatija,
- kongenitalne bolesti srca,
- hemodinamski značajna organska bolest srčanih zalistaka i
- infarkt miokarda u posljednja tri mjeseca.

Bisoprolol se mora pažljivo primijeniti kod:

- bronhospazma (bronhalna astma, opstruktivna bolest dišnih puteva),
- dijabetičara koji imaju značajne fluktuacije u nivou šećera u krvi jer može prikriti simptome hipoglikemije,
- osoba koje su na strogoj dijeti,
- osoba koje su na terapiji desenzibilizacije. Kao i drugi beta-blokatori, bisoprolol može povećati osjetljivost prema alergenima i pojačati težinu anafilaktičke reakcije. Liječenje adrenalinom ne daje uvijek očekivane terapijske učinke,
- osoba koje imaju AV-blok prvog stupnja,
- Prinzmetalove angine: Uočeni su slučajevi koronarnog vazospasma. Unatoč visokoj beta1-selektivnosti, napadi angine ne mogu se u potpunosti isključiti kada se bisoprolol primijenjuje bolesnicima s Prinzmetalovom anginom.
- periferne arterijske okluzivne bolesti (pogoršanje simptoma može se pojaviti naročito na početku terapije) i
- opće anestezije.

Kod pacijenata podvrgnutih općoj anesteziji beta-blokada smanjuje pojavu aritmija i infarkta miokarda tijekom uvođenja anestezije i intubacije, te postoperativnog perioda. Trenutno se preporučuje da se održavanje beta-blokade nastavlja perioperativno. Anesteziolog mora znati za beta-blokadu zbog potencijalnih interakcija s drugim lijekovima, što može uzrokovati bradiaritmiju, slabljenje refleksne tahikardije i smanjiti refleksnu sposobnost kompenzacije gubitka krvi. Ako je prije operacije potrebno ukinuti terapiju beta-blokatorima, to bi trebalo provoditi postupno i završeno oko 48 sati prije anestezije.

Kombinacija bisoprolola s kalcijским antagonistima verapamil ili diltiazem tipa, s klasom I antiaritmika i s centralno djelujućim antihipertenzivnim lijekovima obično se ne preporučuje (za detalje pogledati dio 4.5.).

Iako kardioselektivni (beta 1) beta blokatori imaju manji utjecaj na funkciju pluća u odnosu na neselektivne beta blokatore, kao i za sve beta blokatore, važi da njihovu primjenu treba izbjegavati kod pacijenata s opstruktivnim bolestima dišnih puteva, osim ukoliko postoje opravdani klinički razlozi za njihovu upotrebu. Ukoliko takvi razlozi postoje, bisoprolol se treba koristiti s oprezom. Kod pacijenata s opstruktivnim bolestima dišnih puteva, terapiju bisoprololom treba početi najnižom mogućom dozom i pacijente treba pažljivo pratiti za nove simptome (npr. dispneja, netolerancija vježbanja, kašalj). Kod bronhalne astme ili drugih kroničnih plućnih bolesti, koje mogu uzrokovati simptome, preporučuje se istovremena bronhodilatacijska terapija. Povremeno povećanje otpora dišnih puteva se može pojaviti kod pacijenata s astmom, stoga doza beta-2 stimulansa mora biti povećana.

Pacijentima s psorijazom ili s anamnezom psorijaze beta-blokatore (npr. bisoprolol) treba dati tek nakon dobro procijenjenog rizika i koristi od primjene.

Kod pacijenata s feokromocitomom, bisoprolol se ne smije davati prije nego što se postigne blokada alfa-receptora.

Simptomi tireotoksikoze mogu biti prikriiveni tijekom terapije s bisoprololom.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

Antagonisti kalcija verapamil tipa i u manjoj mjeri diltiazem tipa: negativan utjecaj na kontraktilnost i atrio-ventrikularnu provodljivost. Intravenska primjena verapamila kod pacijenata liječenih beta-blokatorom može dovesti do duboke hipotenzije i atrioventrikularnog bloka.

Antiaritmički lijekovi klase I (npr. kinidin, disopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): utjecaj na vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja može biti potenciran i negativni inotropni učinak povećan.

Centralno djelujući antihipertenzivni lijekovi kao klonidin i ostali (npr. metildopa, moksonodin, rilmenidin): istovremena primjena centralno djelujućih antihipertenziva može pogoršati srčanu slabost smanjenjem centralnog simpatičkog tonusa (smanjenje srčane frekvencije i minutnog volumena srca, vazodilatacija). Nagli prekid, naročito ako je prekid prije prekidanja beta-blokatora može povećati rizik od „rebound hipertenzije“.

Kombinacije koje treba koristiti s oprezom

Antagonisti kalcija dihidropiridinskog tipa kao felodipin i amlodipin: istovremena upotreba može povećati rizik od hipotenzije, te povećanje rizika od daljeg pogoršanja funkcije ventrikularne pumpe kod pacijenata sa srčanim slabostima ne može se isključiti.

Antiaritmički lijekovi klase III (npr. amiodaron): utjecaj na vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja može biti potenciran.

Topični beta-blokatori (npr. kapi za oči za liječenje glaukoma) mogu dovesti do potenciranja sistemskih učinaka bisoprolola.

Parasimpatomimetski lijekovi: istovremena primjena može dovesti do produžavanja vremena AV-provođenja i povećati rizik od bradikardije.

Inzulin i oralni antidijabetici: potenciraju hipoglikemijsko djelovanje. Blokada beta-adrenoreceptora može prikriti simptome hipoglikemije.

Anestetici: slabljenje refleksne tahikardije i povećanje rizika od hipotenzije (za detaljnije informacije o općoj anesteziji pogledati dio 4.4.).

Srčani glikozidi: smanjenje broja otkucaja srca, povećanje vremena atrio-ventrikularnog provođenja.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL): NSAIL mogu smanjiti antihipertenzivni učinak bisoprolola.

Beta-simpatomimetici (npr. izoprenalin, dobutamin): kombinacija s bisoprololom može smanjiti učinak oba lijeka.

Simpatomimetici koje aktiviraju i beta-adrenoceptore i alfa-adrenoceptore (npr. noradrenalin, adrenalin): kombinacija s bisoprololom može razotkriti vazokonstriktorske učinke ovih lijekova posredovanih alfa-adrenoceptora što dovodi do povećanja krvnog tlaka i pogoršanja klaudikacije intermitenta. Smatra se da se takve interakcije više javljaju s neselektivnim beta-blokatorima.

Istovremena primjena s antihipertenzivima, kao i s drugim lijekovima koji imaju potencijal snižavanja krvnog tlaka (npr. triciklički antidepresivi, barbiturati, fenotijazini) mogu povećati rizik od hipotenzije.

Kombinacije koje treba razmotriti

Meflokin: može povećati rizik od bradikardije.

Inhibitori monoamino oksidaze (osim MAO-B inhibitora): poboljšavaju hipotenzivni učinak beta-blokatora, ali i rizik za hipertenzivnu krizu.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bisoprolol ima farmakološka djelovanja koja mogu uzrokovati štetne učinke na trudnoću i/ili fetus/novorodjenče. Poznato je da beta-blokatori smanjuju placentarnu perfuziju, što može dovesti do zastoja u rastu, intrauterine smrti ploda, abortusa ili ranog porođaja. Nuspojave, kao što su hipoglikemija i bradikardija mogu se pojaviti i kod fetusa i kod novorođenčeta. Ukoliko je potrebno liječenje s adrenoreceptorim blokatorima, preferiraju se beta-1 selektivni adrenoreceptorim blokatori.

Bisoprolol se ne preporučuje tijekom trudnoće, osim ako to nije neophodno. U slučaju da je neophodan tretman s bisoprololom, mora se trajno pratiti uteroplacentarna cirkulacija i rast fetusa. U slučaju

štetnih djelovanja na trudnoću ili fetus preporučuje se razmotriti alternativno liječenje. Novorođenče treba pažljivo pratiti. Simptomi hipoglikemije i bradikardije se očekuju u toku prva tri dana.

Dojenje

Nije poznato da li se lijek izlučuje u majčinom mlijeku. Ne preporučuje se dojenje tijekom liječenja bisoprololom.

4.7. Utjecaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na strojevima

U studiji s pacijentima s koronarnom srčanom bolesti bisoprolol nije djelovao na vozačke sposobnosti pacijenta. Ipak, ovisno od individualnog odgovora na liječenje, može doći do smanjene sposobnosti za upravljanje vozilima ili rukovanje strojevima. Ovo treba uzeti u obzir posebno na početku liječenja, nakon promjene lijekova ili u kombinaciji s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su kategorizirane prema organskim sustavima.

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), vrlo rijetko ($< 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Srčani poremećaji

Vrlo često: bradikardija.

Često: pogoršanje srčane slabosti.

Manje često: poremećaj AV-provođenja.

Pretrage

Rijetko: povećanje razine triglicerida, povećanje vrijednosti jetrenih enzima (ALT, AST).

Poremećaji živčanog sustava

Često: vrtoglavica, glavobolja.

Rijetko: sinkopa.

Poremećaji oka

Rijetko: smanjeno stvaranje suza (kod osoba koji koriste kontaktne leće).

Vrlo rijetko: konjunktivitis.

Poremećaji uha i labirinta

Rijetko: poremećaji sluha.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Manje često: bronhospazam kod pacijenata koji boluju od astme ili neke druge opstruktivne bolesti dišnih puteva.

Rijetko: alergijski rinitis.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: gastrointestinalne smetnje, kao što su: mučnina, povraćanje, proljev, opstipacija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: reakcije preosjetljivosti (crvenilo, osip, svrab, angioedem).

Vrlo rijetko: beta-blokatori mogu izazvati ili pogoršati psorijazu ili početak osipa sličnog psorijazi, alopecija.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: mišićna slabost, mišićni grčevi.

Krvožilni poremećaji

Često: osjećaj hladnoće ili trnjenja u ekstremitetima, hipotenzija.

Manje često: ortostatska hipotenzija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenija, umor.

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: hepatitis.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Rijetko: erektilna disfunkcija.

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: poremećaji spavanja, depresija.

Rijetko: noćne more, halucinacije.

Prijavljivanje sumnje na nuspojave

Prijavljivanje sumnje na nuspojave lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na nuspojave lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu nuspojava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili

- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojave lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Zbog predoziranja (npr. dnevna doza od 15 mg umjesto 7,5 mg) javili su se AV-blok trećeg stupnja, bradikardija i vrtoglavica. Najčešći očekivani simptomi pri predoziranju s beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna srčana insuficijencija i hipoglikemija. Do sada je nekoliko slučajeva predoziranja (maksimalno: 2.000 mg) s bisoprololom zabilježeno kod pacijenata koji pate od hipertenzije i/ili koronarne bolesti srca pokazujući bradikardiju i/ili hipotenziju; svi pacijenti su se oporavili. Postoje široke interindividualne varijacije u osjetljivosti s jednom visokom dozom bisoprolola i pacijenti sa srčanom slabošću su vjerojatno vrlo osjetljivi. Stoga je obavezno pokrenuti liječenje ovih pacijenata s postupnim povećanjem doze prema shemi navedenoj u dijelu 4.2.

Tretman

Pri predoziranju, terapiju bisoprololom treba odmah prekinuti i osigurati suportivno i simptomatsko liječenje.

Ograničeni podaci pokazuju da se bisoprolol teško odstranjuje dijalizom. Na osnovu očekivanih farmakoloških djelovanja i preporuke za druge beta-blokatore, sljedeće opće mjere treba razmotriti kada je klinički opravdano.

Bradikardija: intravenska administracija atropina ili u slučaju neadekvatnog odgovora može se pažljivo dati izoprenalin ili neki drugi lijek s pozitivnim kronotropnim djelovanjem. Pod određenim okolnostima, može biti potrebno transvenski postaviti srčani *pacemaker*.

Hipotenzija: intravenska nadoknada tekućine i vazopresori. Intravenska primjena glukagona može biti korisna.

AV-blok (drugog ili trećeg stupnja): pacijent se mora pažljivo pratiti i liječiti infuzijom izoprenalina ili transvenski postaviti srčani *pacemaker*.

Akutno pogoršanje srčane insuficijencije: intravenska terapija diureticima, inotropnim lijekovima, vazodilatatorima.

Bronhospazam: bronhodilatacijska terapija kao izoprenalin, beta-2 simpatomimetik i/ili aminofilin.

Hipoglikemija: intravenski glukoza.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: beta-blokatori; selektivni beta-blokatori
Oznaka Anatomoško terapijske klasifikacije (ATC): C07AB07

Mehanizam djelovanja

Bisoprolol je potentni kardioselektivni adrenoreceptorni β_1 -blokator koji ne ispoljava intrinzičnu stimulirajuću aktivnost niti utječe na stabilizaciju stanične membrane. To samo pokazuje nizak afinitet prema beta-2 receptorima glatkih mišića bronhija i putova, kao i na beta-2 receptore povezane s metaboličkom regulacijom. Stoga, ne očekuje se da bisoprolol izazove bronhokonstrikcije niti beta-2 posredovane metaboličke promjene u organizmu pacijenta. Njegova beta-1 selektivnost proteže se izvan terapijskog raspona doza.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ukupno 2.647 pacijenata bilo je uključeno u CIBIS II studiji. U postotcima, 83% (n = 2202) bili su u NYHA klasi III i 17% (n = 445) bili su u NYHA klasi IV. Oni su imali stabilnu simptomatsku sistoličku srčanu slabost (ejekcijska frakcija $\leq 35\%$, na osnovu ehokardiografije). Ukupna smrtnost smanjena je s 17,3% na 11,8% (relativno smanjenje 34%). Smanjenje iznenadne smrti (3,6% prema 6,3%, relativno smanjenje 44%) i zabilježen je smanjen broj epizoda srčane slabosti koje zahtijevaju bolničko liječenje (12% prema 17,6%, relativno smanjenje 36%). Konačno, pokazalo se značajno poboljšanje funkcionalnog statusa prema NYHA klasifikaciji. Tijekom uvođenja terapije i tijekom titracije bisoprolola zabilježeni su slučajevi hospitalizacije zbog bradikardije (0,53%), hipotenzije (0,23%) i akutne dekompenzacije (4,97%), ali oni nisu bili češći nego u placebo grupi (0%, odnosno 0,3% i 6,74%). Broj fatalnih i težih udara u toku ukupnog posmatranog perioda bili su 20 u grupi bisoprolola i 15 u placebo grupi.

U CIBIS III studiji ispitivano je 1.010 pacijenata u dobi ≥ 65 godina s blagom do umjerenom kroničnom srčanom slabošću (CHF; NYHA klasa II ili III) i lijevo ventrikularnom ejakcijskom frakcijom $\leq 35\%$, koji nisu bili tretirani prethodno s ACE-inhibitorima, beta-blokatorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora. Pacijenti su bili liječeni kombinacijom bisoprolola i enalapila tijekom šest mjeseci do 24 mjeseca nakon početnog šestomjesečnog liječenja ili bisoprololom ili enalaprilom.

Postojao je trend prema višoj frekvenciji pogoršanja kronične srčane slabosti kada se bisoprolol primjenjivao kao početni šestomjesečni tretman. Neinferiornost grupe koja je liječena najprije bisoprololom naspram grupi liječenoj najprije enalaprilom nije dokazana u analizi po protokolu, iako su te dvije strategije za početak CHF liječenja pokazale sličnu stopu primarnog ishoda, kombinacija smrti i hospitalizacije na kraju ispitivanja (32,4% u grupi koja je najprije liječena bisoprololom naspram 33,1% u grupi koja je najprije liječena enalaprilom, populacija koja je predmet analize po protokolu). Studija pokazuje da se bisoprolol također može koristiti kod starijih pacijenata s kroničnom srčanom slabošću s blagom do umjerenom bolešću.

Bisoprolol se isto tako koristi za liječenje hipertenzije i angine pektoris.

U akutnoj primjeni kod pacijenata s koronarnom bolesti srca bez kronične srčane slabosti, bisoprolol smanjuje broj otkucaja srca i volumen moždanog udara, a time i minutni volumen srca i potrošnju kisika. Pri kroničnoj primjeni početni povišeni periferni otpor se smanjuje.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Bisoprolol se apsorbira i ima biološku raspoloživost od oko 90% nakon oralne primjene.

Distribucija

Volumen distribucije je 3,5 l/kg. Bisoprolol se svega oko 30% veže za plazmatske proteine.

Biotransformacija i eliminacija

Bisoprolol se izlučuje na dva načina, i to: 50% se metabolizira u jetri do neaktivnih metabolita koji se zatim izlučuju putem bubrega, a preostalih 50% se izlučuje putem bubrega u nepromijenjenom obliku. Ukupni klirens je oko 15 l/h. Poluživot u plazmi od deset do 12 sati daje djelovanje 24 sata nakon doziranja jednom dnevno.

Lineranost

Kinetika bisoprolola je linearna i neovisna o starosti bolesnika.

Posebna populacija

Budući da se eliminacija odvija u bubrezima i jetri u istoj mjeri, doza prilagođavanja nije potrebna za pacijente s oštećenjem funkcije jetre ili bubrežne insuficijencije. Farmakokinetika kod pacijenata sa stabilnom kroničnom srčanom slabošću i sa smanjenom funkcijom jetre ili bubrega nije ispitivana. Kod pacijenata s kroničnom srčanom slabošću (NYHA stupanj III) plazmatske koncentracije bisoprolola su veće i poluživot je produžen u odnosu na zdrave dobrovoljce. Maksimalne koncentracije u plazmi u ravnotežnom stanju su $64 \text{ ng/ml} \pm 21 \text{ ng/ml}$, u dnevnoj dozi od 10 mg i poluživot je 17 ± 5 sati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Preklinički podaci bazirani na konvencionalnim studijama sigurnosti, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti ili kancerogenosti nisu pokazale opasnosti po ljude. Poput drugih beta-blokatora, bisoprolol u velikim dozama izazvao je toksičnost kod majki (smanjen unos hrane i smanjuje tjelesnu težinu) i toksičnost kod embrija/fetusa (povećana incidencija resorpcije, smanjene porođajne težine potomaka, usporen fizički razvoj), ali nije bio teratogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tabletna jezgra:

Silificirana mikrokristalna celuloza (celuloza, mikrokristalna 98%/silicijev dioksid, koloidni, bezvodni 2%)

Krosповidon;

Glicerol dibehenat;

Film-ovojnica:

Opadry bijeli (hipromeloza; titan dioksid E171 i makrogol 400);

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

Tri (3) godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakiranju, zaštićeno od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja spremnika

Filmom obložene tablete su pakirane u blister pakiranje (PVC/PVdC/Al folija) koje sadrži 10 tableta. Kutija sadrži 30 filmom obloženih tableta (3 blistera), uz priloženu Uputu za pacijenta.

6.6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

7. Naziv i adresa proizvođača

NATURA PHARM d.o.o. Široki Brijeg

Gornji Mamići bb, Kočerin,
Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka
NATURA PHARM d.o.o. Široki Brijeg
Gornji Mamići bb, Kočerin,
Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet
NATURA PHARM d.o.o. Široki Brijeg
Gornji Mamići bb, Kočerin,
Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
Presonat, 2,5 mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-1-8016/20 od 07.05.2021.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

Juni, 2022. godine.