

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

BIPRESSO
2,5 mg
film tablete
bisoprolol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 2,5 mg bisoprolol-fumarata.

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bijele, okrugle, bikonveksne film tablete sa prelomnom crtom na jednoj strani. Tableta se može podijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje stabilne hronične 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 hronična srčana slabost

Standardni tretman hronične 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 trebalo da budu stabilni (bez akutne srčane slabosti) kada se počinje sa primjenom bisoprolola.

Preporučuje se da bi liječenje trebalo da obavlja iskusni ljekar u tretmanu hronične srčane slabosti. Prolazno pogoršanje srčane slabosti, hipotenzija ili bradikardija može se dogoditi tokom perioda titracije i nakon toga.

Doziranje

Faza titracije

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

- 1,25 mg jednom dnevno tokom sedam dana, ako se lijek dobro podnosi dozu povećati na
- 2,5 mg jednom dnevno tokom sedam dana, ako se lijek dobro podnosi dozu povećati na
- 3,75 mg jednom dnevno tokom sedam dana, ako se lijek dobro podnosi dozu povećati na
- 5 mg jednom dnevno tokom četiri sljedeće sedmice, ako se lijek dobro podnosi dozu povećati na
- 7,5 mg jednom dnevno tokom četiri sljedeće sedmice, 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 titracione faze (1,25 mg do 3,75 mg dnevno) tablete od 2,5 mg se mogu podijeliti na dvije jednake polovine.

Pažljivo praćenje vitalnih znakova (srčana frekvencija, krvni pritisak) i simptomi pogoršanja srčane slabosti preporučuje se tokom 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 postepeno smanjenje doze.

U slučaju prolaznog pogoršanja srčane slabosti, hipotenzije ili bradikardije, treba uzeti u obzir prilagođavanje doza istovremeno primijenjenim lijekovima. Privremeno smanjenje doze bisoprolola ili prekida liječenja takođe 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 postepeno smanjenje doze, jer naglo povlačenje može dovesti do akutnog pogoršanja stanja pacijenta.

Trajanje liječenja

Liječenje stabilne hronične srčane slabosti sa bisoprololom je dugotrajno liječenje.

Smanjenje bubrežne ili jetrene funkcije

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

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Bipresso tablete treba uzeti u jutarnjim satima, a mogu se uzeti sa hranom. Tabletu treba progutati cijelu, sa nekom tekućinom, a ne treba je žvakati.

4.3. Kontraindikacije

Bisoprolol je kontraindikovano kod:

- preosjetljivosti na bisoprolol ili na bilo koju pomoćnu supstancu lijeka navedenu u dijelu 6.1,
- akutne srčane slabosti ili epizode dekompenzovane srčane insuficijencije koja zahtjeva intravenoznu primjenu inotropne terapije,
- kardiogenog šoka,
- AV-bloka II i III stepena,
- sindroma bolesnog sinusnog čvora,
- SA-bloka,
- simptomatska bradikardije,
- simptomatske hipotenzije,
- teške bronhijalne astme,
- teškog oblika periferne okluzivne bolesti arterija ili teškog oblika Rejnaudovog sindroma,
- neliječenog feohromocitoma (pogledati dio 4.4),
- metaboličke acidoze.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

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

Pogotovo kod pacijenata sa ishemijskim bolestima srca prestanak terapije sa bisoprololom ne mora biti učinjen naglo, osim kada je jasno indikovano, jer to može dovesti do prolaznog pogoršanja srčanog stanja.

Početak i prestanak liječenja bisoprololom zahtjeva redovno praćenje pacijenta.

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

- insulin zavisani dijabetes (tip I),
- teško oštećenje funkcije bubrega,
- teško oštećenje funkcije jetre,
- restriktivna kardiomiopatija,
- kongenitalne bolesti srca,
- hemodinamski značajna bolest srčanih zalistaka,
- infarkt miokarda u posljednja tri mjeseca.

Bisoprolol se mora pažljivo primijeniti kod:

- bronhospazma (bronhijalna astma, opstruktivna bolest disajnih puteva),
- dijabetičara koji imaju značajne fluktuacije u nivou šećera u krvi jer može prikriti simptome hipoglikemije,
- lica koja su na strogoj dijeti,
- lica koja 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 efekte,
- lica koja imaju AV-blok prvog stepena,
- Prinzmetalove angine: Uočeni su slučajevi koronarnog vazospazma. Uprkos visokoj beta 1-selektivnosti, napadi angine se ne mogu u potpunosti isključiti kada se bisoprolol primjenjuje kod pacijenata s Prinzmetalovom anginom,
- periferne arterijske okluzivne bolesti (pogoršanje simptoma može se pojaviti naročito na početku terapije) i
- opšte anestezije.

Kod pacijenata podvrnutih opštoj anesteziji beta-blokada smanjuje pojavu aritmija i infarkta miokarda tokom uvođenja anestezije i intubacije, te u postoperativnom periodu. Trenutno se preporučuje da se održavanje beta-blokade nastavlja perioperativno. Anesteziolog mora znati za beta-blokadu zbog potencijalnih interakcija sa 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 sprovesti postepeno i završeno oko 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 dio 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 opstruktivnim bolestima disajnih puteva, osim ukoliko postoje opravdani klinički razlozi za njihovu upotrebu. Ukoliko takvi razlozi postoje, bisoprolol se treba koristiti sa oprezom. Kod pacijenata sa opstruktivnim bolestima disajnih puteva, terapiju bisoprololom treba početi najnižom mogućom dozom i pacijente treba pažljivo pratiti za nove simptome (t.j. dispneja, netolerancija vežbanja, kašalj). Kod bronhijalne astme ili drugih hroničnih plućnih bolesti, koje mogu uzrokovati simptome, preporučuje se istovremena bronhodilatatorna terapija. Povremeno povećanje otpora disajnih puteva se može pojaviti kod pacijenata sa astmom, stoga doza beta-2 stimulansa mora biti povećana.

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

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

Simptomi tireotoksikoze mogu biti prikriveni tokom terapije sa bisoprololom.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Kombinacije koje se ne preporučuju

Antagonisti kalcijuma verapamil tipa i u manjoj mjeri diltiazem tipa:

Negativan uticaj na kontraktilnost i atrio-ventrikularnog sprovođenja. Intravenska primjena verapamila kod pacijenata liječenih beta-blokatorom može dovesti do duboke hipotenzije i atrioventrikularnog bloka.

Antiaritmički lijekovi klase I (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): Uticaj na vrijeme atrio-ventrikularnog sprovođenja može biti potenciran i negativni inotropni efekat 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 sa oprezom

Antagonisti kalcijuma dihidropiridin 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): Uticaj na vrijeme atrio-ventrikularnog sprovođenja može biti potenciran.

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

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

Insulin i oralni antidiabetici: potenciraju hipoglikemijsko djelovanje. Blokada beta-adrenoreceptora može prikriti simptome hipoglikemije.

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

Srčani glikozidi: Smanjenje broja otkucaja srca, povećanje vremena atrio-ventrikularnog sprovođenja.

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

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

Simpatomimetici koje aktiviraju i beta-adrenoceptore i alfa-adrenoceptore (npr. noradrenalin, adrenalin): Kombinacija sa bisoprololom može razotkriti vazokonstriktorne efekte ovih lijekova posredovanih alfa-adrenoceptora što dovodi do povećanja krvnog pritiska i pogoršanja klaudikacije intermitenta. Smatra se

da se takve interakcije više javljaju sa neselektivnim beta-blokatorima.

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

Kombinacije koje treba razmotriti

Meflokin: može povećati rizik od bradikardije.

Inhibitori monoaminooksidaze (osim MAO-B inhibitora): Poboljšavaju hipotenzivni efekat beta-blokatora, ali i rizik za hipertenzivnu krizu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Bisoprolol se ne preporučuje tokom trudnoće, osim ako to nije neophodno. U slučaju da je neophodan tretman sa 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.

Laktacija

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

4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

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

4.8. Neželjena djelovanja

Neželjena djelovanja su kategorizovana prema organskim sistemima.

Učestalost neželjenih djelovanja definisana je kao: vrlo često (≥ 10), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1.000$ 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.

Povremeno: poremećaj AV-sprovođenja.

Pretrage

Rijetko: povećanje nivoa triglicerida, povećanje vrijednosti enzima jetre (ALAT, ASAT).

Poremećaji nervnog sistema

Često: vrtoglavica, glavobolja.

Rijetko: sinkopa.

Poremećaji oka

Rijetko: smanjeno stvaranje suza (kod osoba koji koriste kontaktna sočiva).

Vrlo rijetko: konjunktivitis.

Poremećaji uha i labirinta

Rijetko: poremećaji sluha.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeno: bronhospazam kod pacijenata koji boluju od astme ili neke druge opstruktivne bolesti disajnih puteva.

Rijetko: alergijski rinitis.

Gastrointestinalni poremećaji

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

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

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Povremeno: mišićna slabost, mišićni grčevi.

Vaskularni poremećaji

Često: osjećaj hladnoće ili trnjenja u ekstremitetima, hipotenzija.

Povremeno: ortostatska hipotenzija.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenija, umor.

Hepatobilijarni poremećaji

Rijetko: hepatitis.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Rijetko: erektilna disfunkcija.

Psihijatrijski poremećaji

Povremeno: poremećaji spavanja, depresija.

Rijetko: košmarni snovi, halucinacije.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

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

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja 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 neželjena djelovanja 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 AV-blok trećeg stepena, bradikardija i vrtoglavica. Najčešći očekivani simptomi pri predoziranju sa beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna srčana insuficijencija i hipoglikemija. Do sada je nekoliko slučajeva predoziranja (maksimalno: 2.000 mg) sa 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 sa jednom visokom dozom bisoprolola i pacijenti sa srčanom slabošću su vjerovatno vrlo osjetljivi. Stoga je obavezno pokrenuti liječenje ovih pacijenata sa postepenim povećanjem doze prema šemi navedenoj u dijelu 4.2.

Terapija

Pri predoziranju, terapiju bisoprololom treba odmah prekinuti i obezbijediti 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 opšte 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 sa pozitivnim hronotropnim dejstvom. Pod određenim okolnostima, može biti potrebno transvenski postaviti srčani *pejsmejker*.

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

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

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

Bronhospazam: bronhodilatatorna 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 Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC): C07AB07

Mehanizam djelovanja

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

Klinička efikasnost i bezbjednost

Ukupno 2.647 pacijenata bilo je uključeno u CIBIS II studiji. U procentima, 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 (ejekciona frakcija $\leq 35\%$, na osnovu ehokardiografije). Ukupna smrtnost smanjena je sa 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. Tokom uvođenja terapije i tokom 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 sa blagom do umjerenom hroničnom srčanom slabošću (CHF; NYHA klasa II ili III) i lijevo ventrikularnom ejakcionom frakcijom $\leq 35\%$, koji nisu bili tretirani prethodno sa ACE-inhibitorima, beta-blokatorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora. Pacijenti su bili liječeni kombinacijom bisoprolola i enalapрила tokom šest mjeseci do 24 mjeseca nakon početnog šestomjesečnog liječenja ili bisoprololom ili enalaprilom.

Postojao je trend prema višoj frekvenciji pogoršanja hronične 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 takođe može koristiti kod starijih pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću sa blagom do umjerenom bolešću.

Bisoprolol se takođe koristi za liječenje hipertenzije i angine pektoris.

U akutnoj primjeni kod pacijenata sa koronarnom bolesti srca bez hronične srčane slabosti, bisoprolol smanjuje broj otkucaja srca i udarnog volumena, a time i minutni volumen srca i potrošnju kiseonika. Pri hroničnoj primjeni početni povišeni periferni otpor se smanjuje.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Bisoprolol se apsorbuje 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% metabolizuje se 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 dejstvo 24 sata nakon doziranja jednom dnevno.

Lineranost

Kinetika bisoprolola je linearna i nezavisna od uzrasta.

Posebna populacija

Budući da se eliminacija odvija u bubrežima i jetri u istoj mjeri, doza prilagođavanja nije potrebna za pacijente sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrežne insuficijencije. Farmakokinetika kod pacijenata sa stabilnom hroničnom srčanom slabošću i sa smanjenom funkcijom jetre ili bubrega nije ispitivana. Kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću (NYHA stepen 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 koji su bazirani na konvencionalnim studijama bezbjednosti, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti ili kancerogenosti nisu pokazale opasnost 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 embriona/fetusa (povećana incidencija resorpcije, smanjene porođajne težine potomaka, usporen fizički razvoj), ali nije bio teratogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Tabletno jezgro:

Silifikovana celuloza, mikrokristalna (celuloza, mikrokristalna 98%/ silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni 2%)

Krospovidon;

Glicerol-dibehenat;

Film obloga:

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 pakovanju, zaštićeno od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC/Al blister. Svaki blister sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 30 film tableta (3 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

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

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. Proizvođač

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bipresso, 30 x 2,5 mg film tablete: 04-07.3-2-3170/23 od 14.03.2024.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

14.03.2024.