

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Byol
2,5 mg
filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne supstance sa poznatim učinkom:
Svaka tableta od 2,5 mg sadrži laktozu (kao laktozu monohidrat 1,26 mg).
Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Byol 2,5 mg
Bijela, okrugla filmom obložena tableta sa urezom i natpisom „BIS 2,5“ na jednoj strani. Tableta se može podijeliti na jednake polovine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje stabilne srčane insuficijencije sa smanjenom sistolnom funkcijom lijeve komore kao dodatno liječenje sa ACE inhibitorima i diureticima, kao i po izboru sa srčanim glikozidima (za dodatne informacije pogledati dio 5.1).

4.2 Doziranje i način davanja

Uobičajeno liječenje hronične srčane insuficijencije se sastoji od ACE inhibitora (ili blokatora angiotenzinskih receptora u slučaju intolerancije na ACE inhibitor), beta blokatora, diuretika i kada je pogodno, srčanih glikozida. Pacijenti bi trebali da budu u stabilnom stanju (bez akutne insuficijencije) kada se započinje liječenje sa bisoprololom.

Preporučljivo je da ordinirajući ljekar posjeduje iskustvo u liječenju hronične srčane insuficijencije. Prolazno pogoršanje srčane insuficijencije, hipotenzije ili bradikardije može se javiti za vrijeme faze titriranja i poslije toga.

Doziranje

Faza titriranja

Liječenje stabilne hronične srčane insuficijencije sa bisoprololom zahtijeva fazu titracije.

Liječenje sa bisoprololom treba započeti sa postepenim povećanjem doze (titriranje) na osnovu sljedećih koraka:

- 1,25 mg jednom dnevno tokom 1. sedmice...ako se lijek dobro podnosi povećati na
- 2,5 mg jednom dnevno u narednoj sedmici... ako se lijek dobro podnosi povećati na
- 3,75 mg jednom dnevno u narednoj sedmici... ako se lijek dobro podnosi povećati na
- 5 mg jednom dnevno tokom naredne 4 sedmice... ako se lijek dobro podnosi povećati na
- 7,5 mg jednom dnevno tokom naredne 4 sedmice... ako se lijek dobro podnosi povećati na
- 10 mg jednom dnevno kao terapiju održavanja.

Maksimalno preporučena dnevna doza je 10 mg jednom dnevno.

Pažljivo praćenje i kontrola vitalnih znakova (broj otkucaja srca, krvni pritisak) i simptoma pogoršavanja srčane insuficijencije se preporučuje za vrijeme faze titriranja lijeka. Simptomi se mogu javiti već u toku prvih dana nakon započinjanja liječenja.

Promjena liječenja

Ako se maksimalno preporučena doza ne podnosi dobro, može da se uzme u razmatranje postepeno smanjenje doze.

U slučaju prolaznog pogoršanja srčane insuficijencije, hipotenzije ili bradikardije preporučuje se ponovno razmatranje doziranja istovremeno primjenjivanih lijekova. Takođe može biti neophodno privremeno smanjenje doze bisoprolola ili razmatranje prekida liječenja sa njim.

Ponovno započinjanja i/ili postepeno povećanje doze bisoprolola se treba uvijek razmotriti kada pacijent ponovo postane stabilan.

Ako se razmatra prekid liječenja, savjetuje se postepeno smanjenje doze, s obzirom da nagli prekid liječenja može da dovede do pogoršanja pacijentovog stanja.

Liječenje stabilne hronične srčane insuficijencije sa bisoprololom je uopšteno dugotrajno liječenje.

Oštećenje bubrega ili jetre

Nema podataka o farmakokinetici bisoprolola kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom i oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Postepeno povećanje doze kod ove populacije pacijenata zbog toga treba da bude sa posebnim oprezom.

Starija populacija

Ne zahtijeva se prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Pošto ne postoji iskustvo u primjeni bisoprolola kod djece i adolescenata, zbog toga se njegova upotreba ne preporučuje kod ove populacije.

Način primjene

Bisoprolol tablete se trebaju uzeti ujutro i mogu se uzeti sa hranom. Trebaju se progutati sa tečnosti i ne treba da se žvaću.

4.3 Kontraindikacije

Bisoprolol je kontraindikovan kod:

- akutne srčane insuficijencije ili za vrijeme epizoda dekompenzacije srčane insuficijencije koje zahtijevaju primjenu inotropne terapije
- kardiogenog šoka
- AV bloka drugog ili trećeg stepena
- sinoatrijalnog bloka
- sindroma bolesnog sinusa
- simptomatske bradikardije
- simptomatske hipotenzije
- teške bronhijalne astme ili teške hronične opstruktivne bolesti pluća
- teških oblika periferne arterijske okluzivne bolesti ili teških oblika Raynaudovog sindroma
- neliječenog feohromocitoma (pogledati dio 4.4)
- metaboličke acidoze
- preosjetljivosti na aktivnu supstancu ili bilo koji pomoćni sastojak lijeka koji je naveden u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Liječenje stabilne hronične insuficijencije sa bisoprololom treba započeti sa posebnom fazom titracije lijeka.

Naročito kod pacijenata sa ishemijskom bolesti srca prekid liječenja sa bisoprololom ne smije se naglo uraditi, izuzev ako nije jasno indikovano, jer to može da dovede do prolaznog pogoršanja stanja srca.

Uvođenje i prekid liječenja stabilne hronične srčane insuficijencije sa bisoprololom zahtijeva redovno praćenje i kontrolu.

Nema terapijskog iskustva u liječenju sa bisoprololom kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i sljedećim stanjima i bolestima:

- inzulin ovisni diabetes mellitus (tip 1)
- teško oštećena funkcija bubrega
- teško oštećena funkcija jetre
- restriktivna kardiomiopatija
- kongenitalna srčana bolest
- hemodinamski značajna organska valvularna bolest
- infarkt miokarda unazad 3 mjeseca.

Bisoprolol se mora sa oprezom koristiti kod:

- bronhospazma (bronhijalna astma, opstruktivna bolest disajnih puteva)
- diabetes mellitus sa velikim fluktuacijama u vrijednostima šećera u krvi. Mogu da se prikriju simptomi hipoglikemije
- strogo gladovanja
- terapije desenzibilizacije koja je u toku. Kao i sa drugim beta blokatorima, bisoprolol može da poveća osjetljivost prema alergenima, tako i jačinu anafilaktičke reakcije. Primjena adrenalina ne mora uvijek da doprinese očekivanom terapijskom učinku.
- AV blok prvog stepena
- Prinzmetalova angina
- periferna arterijska okluzivna bolest. Pogoršanje simptoma može da se javi naročito na početku liječenja.
- opšta anestezija.

Kod pacijenata koji podliježu opštoj anesteziji beta blokada smanjuje incidencu aritmija i ishemije miokarda za vrijeme indukcije i intubacije, kao i u postoperativnom periodu. Trenutno se preporučuje da održavanje beta blokade treba da se nastavi i perioperativno. Anesteziolog mora biti upoznat sa beta blokadom zbog mogućih interakcija sa drugim medicinskim proizvodima, što može dovesti do bradiaritmije, slabljenja refleksne tahikardije i smanjene refleksne sposobnosti za kompenzaciju gubitka krvi. Ako se smatra neophodnim da se obustavi liječenje sa beta blokatorom prije operativnog zahvata, ovo treba da se uradi postepeno i da se završi 48 sati prije primjene anestezije.

Kombinacija bisoprolola i kalcijumovih antagonista tipa verapamila i diltiazema, klase I antiaritmika i centralno djelujućih antihipertenziva se uopšteno ne preporučuje; za detalje pogledati dio 4.5.

Kod bronhijalne astme ili hronične opstruktivne bolesti pluća, koje mogu prouzrokovati simptome, potrebno je istovremeno primjeniti bronhodilatatornu terapiju. Kod pacijenata sa astmom povremeno se može povećati rezistencija disajnih puteva, zbog toga je potrebno povećati dozu beta-2 agonista.

Pacijenti sa psorijazom ili podatkom iz medicinske dokumentacije o psorijazi trebali bi da dobiju beta blokator (npr. bisoprolol) nakon pažljivog odmjeravanja koristi i rizika od liječenja.

Kod pacijenata sa feohromocitomom bisoprolol se ne smije primjenjivati dok se ne završi blokada alfa receptora.

Za vrijeme liječenja sa bisoprololom mogu da se prikriju simptomi tireotoksikoze.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici sa rijetkim nasljednim bolestima, kao što su intolerancijama galaktozu, nedostatak laktaze ili malapsorpcija glukoza-galaktoze ne bi smjeli primjenjivati ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Antagonisti kalcijuma tipa verapamila i u manjoj mjeri tipa diltiazema: negativni uticaj na kontraktilnost i atrio-ventrikularnu provodljivost. Intravenska primjena verapamila kod pacijenata koji se liječe sa beta blokatorima može da dovede do snažne hipotenzije i atrioventrikularnog bloka.

Klasa I antiaritmika (npr. kinidin, dizopiramid; lidokain, fenitoin; flekainid, propafenon): učinak na vrijeme atrio-ventrikularne provodljivosti se može pojačati i negativni inotropni učinak se može povećati.

Centralno djelujući antihipertenzivni lijekovi kao što su klonidin i ostali (npr. metildopa, moksonodin, rilmenidin): istovremena upotreba antihipertenziva sa centralnim djelovanjem može da pogorša srčanu insuficijenciju putem smanjenja centralnog simpatičkog tonusa (smanjenje srčanih otkucaja i minutnog volumena, vazodilatacija). Nagli prekid liječenja, naročito ako bude prije prekida liječenja sa beta blokatorima, može da poveća rizik od „povratne hipertenzije“.

Kombinacije koje se upotrebljavaju sa oprezom

Kalcijumski antagonisti dihidropiridinskog tipa kao što su felodipin i amlodipin: istovremena upotreba može da poveća rizik od hipotenzije i ne može se isključiti dalje povećanje rizika od pogoršanja funkcije ventrikularne pumpe kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Klasa III antiaritmika (npr. amjodaron): može se pojačati učinak na vrijeme atrio-ventrikularne provodljivosti.

Lokalni beta blokatori (npr. kapi za oči za liječenje glaukoma) mogu da se dodaju sistemskim učincima bisoprolola.

Parasimpatomimetički lijekovi: istovremena upotreba može da poveća vrijeme atrio-ventrikularne provodljivosti i rizik od bradikardije.

Inzulin i oralni antidijabetički lijekovi: pojačanje učinka na smanjenje koncentracije šećera u krvi. Blokada beta adrenoreceptora može da prikrije simptome hipoglikemije.

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

Glikozidi digitalisa: smanjenje broja srčanih otkucaja, produženje vremena atrio-ventrikularne provodljivosti.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL): NSAIL mogu da umanje hipotenzivni učinak bisoprolola.

Beta simpatomimetici (npr. izoprenalin, dobutamin): kombinacija sa bisoprololom može da smanji učinak oba lijeka.

Simpatomimetici koji aktiviraju i alfa i beta adrenoreceptore (npr. noradrenalin, adrenalin): kombinacija sa bisoprololom može da poništi prikrivanje vazokonstriktornog učinka posredovanog alfa adrenoreceptorima ovih lijekova dovodeći do povećanja krvnog pritiska i pogoršanja intermitentne klaudikacije. Ove interakcije se smatraju vjerovatnijim kod primjene neselektivnih beta blokatora.

Istovremena upotreba sa antihipertenzivnim lijekovima, kao i sa drugim lijekovima koji djeluju na snižavanje krvnog pritiska (npr. triciklični antidepresivi, barbiturati, fenotiazini) može da poveća rizik od hipotenzije.

Kombinacije koje se trebaju uzeti u razmatranje

Meflokvin: povećan rizik od bradikardije.

Inhibitori monoamino oksidaze (izuzev MAO-B inhibitora): povećan hipotenzivni učinak beta blokatora, takođe i rizik od hipertenzivnih kriza.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bisoprolol ima farmakološki učinak koji može da prouzrokuje štetni učinak na trudnoću i/ili fetus/novorodjenče. Uopšteno, beta blokatori adrenergičkih receptora smanjuju perfuziju kroz placentu, što je udruženo sa retardacijom rasta, intrauterinom smrtnosti ploda, pobačajem ili ranim porođajem. Neželjena dejstva (npr. hipoglikemija i bradikardija) mogu da se jave kod ploda i novorođenčeta. Ako je liječenje sa

beta blokatorima neophodno, poželjno je liječenje sa beta-1 selektivnim blokatorima adrenergičkih receptora.

Bisoprolol se ne preporučuje za vrijeme trudnoće izuzev ako nije jasno neophodan. Ako se liječenje sa bisoprololom smatra neophodnim preporučuje se praćenje i kontrola uteroplacentalnog protoka krvi i rasta fetusa. U slučaju štetnih učinaka na trudnoću ili fetus, preporučuje se razmatranje alternativnog liječenja. Novorođenče se mora pažljivo pratiti i kontrolisati.

Simptomi hipoglikemije i bradikardije se uopšteno mogu očekivati tokom prvih 3 dana.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju bisoprolola u majčino mlijeko. Zbog toga, dojenje se ne preporučuje za vrijeme primjene bisoprolola.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Kod ispitivanja pacijenata sa koronarnom bolesti srca bisoprolol nije ošteti vozačke sposobnosti. Zavisno od individualnog pacijentovog odgovora, sposobnost vožnje motornih vozila ili rukovanje sa mašinama može da bude smanjena. Ovo se treba razmotriti naročito na početku liječenja, pri promjeni lijekova ili u kombinaciji sa alkoholom.

4.8. Neželjena dejstva

Procjena neželjenih dejstava zasniva se na sljedećim informacijama o učestalosti:

vrlo česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje česta ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetka ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), vrlo rijetka ($< 1/10.000$), nepoznata (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji srca

Vrlo česta: bradikardija

Česta: pogoršanje već postojeće srčane insuficijencije

Manje česta: poremećaji AV provodljivosti.

Laboratorijske analize

Rijetka: povišene vrijednosti triglicerida, povišene vrijednosti enzima jetre (ALT, AST).

Poremećaji nervnog sistema

Česta: ošamućenost, glavobolja

Rijetka: sinkopa.

Poremećaji oka

Rijetka: smanjeno lučenje suza (uzeti u razmatranje kod pacijenata koji koriste kontaktna sočiva)

Vrlo rijetka: konjuktivitis.

Poremećaji uha i ravnoteže

Rijetka: poremećaji sluha.

Poremećaji disajnog sistema, grudne duplje i medijastinuma

Manje česta: bronhospazam kod pacijanata sa bronhijalnom astmom ili podatkom iz medicinske dokumentacije o opstruktivnoj bolesti disajnih puteva

Rijetka: alergijski rinitis.

Poremećaji probavnog sistema

Česta: tegobe od strane probavnog sistema kao što su mučnina, povraćanje, proljev, opstipacija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetka: reakcije preosjetljivosti kao što su: svrbež, crvenilo, osip

Vrlo rijetka: beta blokatori mogu potaknuti ili pogoršati psorijazu ili da dovedu do nastanka osipa sličnog psorijazi, alopecija.

Poremećaji mišićnokoštanog i vezivnog tkiva

Manje česta: slabost u mišićima, grčevi u mišićima.

Vaskularni poremećaji

Česta: osjećaj hladnoće ili utrnulosti u ekstremitetima, hipotenzija

Manje česta: ortostatska hipotenzija.

Opšti poremećaji

Česta: umor, astenija.

Poremećaji jetre i žučnih puteva

Rijetka: hepatitis.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke

Rijetka: poremećaji potencije.

Psihijatrijski poremećaji

Manje česta: poremećaji spavanja, depresija

Rijetka: noćne more, halucinacije.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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. 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: b.tubic@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Prilikom predoziranja (npr. dnevna doza od 15 mg umjesto 7,5 mg) prijavljen je nastanak AV bloka 3. stepena, bradikardija i ošamućenost. Uopšteno, najčešći znakovi koji se javljaju prilikom predoziranja sa beta blokatorima su: bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna srčana insuficijencija i hipoglikemija. Do danas je prijavljeno nekoliko slučajeva predoziranja (maksimalno: 2000 mg) sa bisoprololom kod pacijenata koji su oboljeli od hipertenzije i/ili koronarne bolesti srca sa simptomima bradikardije i/ili hipotenzije; svi pacijenti su se oporavili. Postoji velika interindividualna razlika u osjetljivosti na pojedinačnu visoku dozu bisoprolola i pacijenti sa srčanom insuficijencijom su vjerovatno vrlo osjetljivi. Zbog toga obavezno je započeti liječenje ovih pacijenata sa postepenim povećanjem doze prema šemi koja je navedena u dijelu 4.2.

Uopšteno, ako dođe do predoziranja, liječenje sa bisoprololom se treba obustaviti i treba se sprovesti suportivno i simptomatsko liječenje. Ograničeni podaci pokazuju da se bisoprolol slabo dijalizira. Na osnovu očekivanog farmakološkog djelovanja i preporuka za ostale beta blokatore, trebaju se razmotriti sljedeće opšte mjere, kada je klinički opravdano.

Bradikardija: primjeniti intravenski atropin. Ako odgovor nije zadovoljavajući, oprezno se može primjeniti izoprenalin ili drugi lijek sa pozitivnim hronotropnim karakteristikama. U određenim okolnostima, može biti potrebno postavljanje transvenskog elektrostimulatora srca (pacemaker).

Hipotenzija: trebale bi se primjeniti intravenske tečnosti i vazopresorne supstance. Od koristi može da bude primjena intravenskog glukagona.

AV blok (drugi ili treći stepen): pacijenti se trebaju pažljivo pratiti i liječiti sa infuzijom izoprenalina ili postavljanjem transvenskog elektrostimulatora srca (pacemaker).

Akutno pogoršanje srčane insuficijencije: primjeniti i.v. diuretike, inotropne lijekove, vazodilatatore.

Bronhospazam: primjeniti bronhodilatatornu terapiju kao što su: izoprenalin, beta₂ simpatomimetici i/ili aminofilin.

Hipoglikemija: primjeniti glukozu intravenski.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: blokatori beta-receptora, selektivni.

ATC: C07AB07

Bisoprolol je visoko selektivni beta₁ blokator adrenoreceptora, koji nema intrinzičku simpatomimetsku aktivnost i značajnu aktivnost na stabilizaciju membrane. Pokazuje samo mali afinitet za beta₂ receptore glatkih mišića bronhija i krvnih sudova, kao i za beta₂ receptore koji sudjeluju u metaboličkoj regulaciji. Zbog toga, ne očekuje se da će bisoprolol uticati na rezistenciju disajnih puteva i beta₂ receptorima posredovanu metaboličku aktivnost. Njegova beta₁ selektivnost prelazi izvan terapijskog raspona doze.

Ukupno je 2647 pacijenata bilo uključeno, 83% (n=2202) bilo je u NYHA stepena III, 17% (n= 445) bilo je u NYHA stepena IV. Oni su imali stabilnu simptomatsku sistolinu insuficijenciju srca (ejekciona frakcija <35%, na osnovu ehokardiografije). Ukupni mortalitet smanjen je sa 17,3% na 11,8% (relativno smanjenje 34%). Uočeno je snižavanje stope iznenadne smrti (3,6% u odnosu na 6,3%, relativno smanjenje 44%) i smanjeni broj epizoda insuficijencije srca kod kojih je potrebna hospitalizacija (12% u odnosu na 17,6%, relativno smanjenje 36%).

Konačno, došlo je do znatnog poboljšanja funkcionalnog statusa prema NYHA klasifikaciji. Tokom uvođenja terapije i postepenog povećanja doze bisoprolola, uočena je hospitalizacija zbog bradikardije (0,53%), hipotenzije (0,23%) i akutne dekompenzacije (4,97%), ali ona nije bila učestalija nego kod placebo-grupe (0%, 0,3% i 6,74%). Broj fatalnih moždanih udara i ishemijskih moždanih udara tokom ukupnog razdoblja ispitivanja iznosio je 20 u grupi liječenoj bisoprololom i 15 u grupi koja je primala placebo.

CIBIS III ispitivanje provedeno na 1010 pacijenata starosti 65 godina i više sa blagom do umjerenom hroničnom insuficijencijom srca (CHF; NYHA stepen II ili III) i lijevom ventrikularnom ejakcionom frakcijom ≤ 35%, koji prethodno nisu bili liječeni ACE inhibitorima, beta-blokatorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora. Pacijenti su liječeni kombinacijom bisoprolola i enalapрила u periodu od 6 do 24 mjeseca nakon početnih 6 mjeseci liječenja bisoprololom ili enalaprilom.

Postojao je trend veće učestalosti pogoršanja hronične srčane insuficijencije kada se bisoprolol primjenjivao u prvih 6 mjeseci liječenja. Neinferiornost prvog liječenja bisoprololom u odnosu na prvo liječenje enalaprilom nije dokazana u analizi prema protokolu, iako su te dve strategije početnog liječenja hronične insuficijencije srca pokazale sličnu stopu primarnog kombinovanog krajnjeg ishoda, smrti i hospitalizacije na kraju ispitivanja (32,4% u grupi početno liječenoj bisoprololom u odnosu na 33,1% u grupi početno liječenoj enalaprilom; populacija analizirana prema protokolu). Ispitivanje je pokazalo da se bisoprolol može takođe primjenjivati kod starijih pacijenata sa blagim do umjerenim oblikom hronične insuficijencije srca.

Bisoprolol se takođe upotrebljava za liječenje hipertenzije i angine pektoris.

Kod akutne primjene pacijentima sa koronarnom bolesti srca bez hronične srčane insuficijencije bisoprolol smanjuje broj srčanih otkucaja i udarni volumen i na taj način minutni volumen i potrošnju kiseonika. Kod hronične primjene smanjuje se početno povećana periferna rezistencija.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

Vezivanje bisoprolola za proteine plazme je oko 30%. Volumen distribucije iznosu 3,5 l/kg.

Metabolizam (biotransformacija) i izlučivanje

Bisoprolol se izlučuje iz organizma na dva načina. 50% se metaboliše u jetri do neaktivnih metabolita, koji se zatim izlučuju putem bubrega. Preostalih 50% se izlučuje putem bubrega kao nemetabolisani oblik. Ukupni klirens je prosječno 15 l/h. Poluživot u plazmi od 10 do 12 sati daje 24-časovni učinak nakon doziranja jednom dnevno.

Linearnost/nelinearnost

Kinetika bisoprolola je linearna i neovisna o starosnoj dobi.

Posebne populacije pacijenata

S obzirom da se eliminacija bisoprolola odvija putem bubrega i jetre u istoj mjeri, prilagođavanje nije potrebno za pacijente sa oštećenom funkcijom jetre ili insuficijencijom bubrega. Farmakokinetika bisoprolola kod pacijenata sa stabilnom hroničnom srčanom insuficijencijom i oštećenom funkcijom jetre ili bubrega se nije ispitivala.

Kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom (NYHA stepen III) koncentracija bisoprolola u plazmi je viša i poluživot je produžen u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Maksimalna koncentracija u plazmi u stanju stabilne ravnoteže je $64 \pm 21 \text{ ng/ml}$ kod dnevne doze od 10 mg i poluživot je 17 ± 5 sati.

5.3. Pretklinički podaci o neškodljivosti

Pretklinički podaci nisu pokazali posebnu štetnost po ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti ili kancerogenosti. Kao i ostali lijekovi iz grupe beta blokatora, bisoprolol prouzrokuje maternalnu (smanjen unos hrane i smanjena tjelesna težina) i embriofetalnu toksičnost (povećana incidenca resorpcije, smanjena porođajna težina potomaka, uspren fizički razvoj) pri visokim dozama, ali nije teratogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Byol 2,5 mg tablete

Kalcij-hidrogenfosfat, bezvodni
Mikrokristalna celuloza
Kukuruzni škrob, preželetinozni
Kroskarmeloza natrij
Koloidni silicijev dioksid, bezvodni
Magnezijev stearat
Hipromeloza
Laktoza monohidrat
Makrogol 4000
Titanij dioksid (E 171)

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilnosti nema.

6.3. Rok trajanja

60 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek se čuva na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja

Pakovanje sadrže 28 filmom obloženih tableta.

Pakovanje čini blister koji ima aluminijsko podnožje (Al-Al) i pokrovnu foliju (OPAPVC).

6.6. Upute za upotrebu

Filmom obložene tablete se mogu podijeliti na taj način da se stave na čvrstu podlogu sa razdjelnom crtom okrenutom na gore. Filmom obložena tableta se dijeli putem blagog pritiska sa palcem.

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorištene lijekove ili otpadni materijal treba odlagati u skladu s lokalnim zahtjevima.

6.7 Način i mjesto izdavanja lijeka

Rp - Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. POSJEDNIK ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Fra Andela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

IME I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE U PROMET)

Salutas Pharma GmbH, Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben, Njemačka,

Lek S.A., Ul. Domaniewska 50 C, Varšava, Poljska

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

Lek S.A., Podlipie Str.16, Strikow, Poljska

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

Byol 2,5mg filmom obložene tablete, 28 (2x14) filmom obloženih tableta; reg.br.: 04-07.3-2-10151/19,
datum reg.: 04.08.2020 godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA

10 avgust 2023