

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

BISOBEL 2,5 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

BISOBEL 2,5 mg: jedna tableta sadrži 2,5 mg bisoprololfumarata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna BISOBEL 2,5 mg tableta sadrži 68,15 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

BISOBEL 2,5 mg tablete su bijele, duguljaste tablete s urezom na obje strane, dimenzija 8 x 4 mm. Na jednoj strani tablete otisnute su oznake „BI“ i „2,5“. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje stabilnog kroničnog zatajivanja srca sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, uz liječenje ACE-inhibitorima i diureticima ili srčanim glikozidima (za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Standardno liječenje kroničnog zatajivanja srca sastoji se od ACE inhibitora (ili blokatora angiotenzinskih receptora u slučaju intolerancije na ACE inhibitore), beta blokatora, diuretika i, po potrebi, srčanih glikozida. Kod uvođenja bisoprolola, bolesnici trebaju biti u stabilnom stanju (bez akutnih zatajivanja).

Preporučuje se da nadležni liječnik ima iskustvo u liječenju kroničnog zatajivanja srca.

Tijekom razdoblja titriranja, ili nakon njega, može se pojaviti prolazno pogoršanje zatajivanja srca, hipotenzija ili bradikardija.

#### Doziranje

##### *Titriranje*

Liječenje stabilnog kroničnog zatajivanja srca bisoprololom zahtjeva razdoblje titracije lijeka.

Liječenje bisoprololom treba započeti postupnim povećanjem doze prema sljedećim koracima:

- 1,25 mg jednom dnevno tijekom tjedan dana, ako je podnošljivost dobra dozu povećati na
- 2,5 mg jednom dnevno tijekom sljedećeg tjedna, ako je podnošljivost dobra dozu povećati na
- 3,75 mg jednom dnevno tijekom sljedećeg tjedna, ako je podnošljivost dobra dozu povećati na
- 5 mg jednom dnevno tijekom sljedeća 4 tjedna, ako je podnošljivost dobra dozu povećati na
- 7,5 mg jednom dnevno tijekom sljedeća 4 tjedna, ako je podnošljivost dobra dozu povećati na

- 10 mg jednom dnevno za održavanje terapije.

Najveća preporučena doza je 10 mg dnevno.

Tijekom razdoblja titiranja preporučuje se pomno praćenje vitalnih znakova (srčani puls, krvni tlak) i znakova pogoršanja zatajivanja srca. Znakovi se mogu pokazati već prvi dan nakon uvođenja terapije.

#### *Modifikacija liječenja*

Ukoliko bolesnik ne podnosi dobro maksimalnu preporučenu dozu, treba razmotriti postupno smanjenje doze.

U slučaju prolaznog pogoršanja zatajivanja srca, hipotenzije ili bradikardije, preporučuje se ponovo razmotriti doziranje lijekova koji se koriste istovremeno s bisoprololom. Također će možda biti potrebno privremeno smanjiti dozu bisoprolola ili razmotriti njegovo ukidanje.

Kad se u bolesnika ponovo postigne stabilno stanje, treba razmotriti ponovno uvođenje ili povećanje doze bisoprolola.

Ukoliko se razmatra prekid liječenja, preporučuje se postupno smanjivanje doze jer bi naglo povlačenje lijeka moglo dovesti do akutnog pogoršanja bolesnikovog stanja.

Liječenje stabilnog kroničnog zatajivanja srca je u pravilu dugotrajno liječenje.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre*

Nema podataka o farmakokinetici bisoprolola u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. U takvoj se populaciji povišenje doze treba provoditi uz dodatni oprez.

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavanje doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Terapijska iskustva s primjenom bisoprolola u djece nisu poznata. Stoga se ne preporučuje njegova primjena u pedijatrijskih bolesnika.

#### Način primjene

BISOBEL tablete uzimaju se ujutro, mogu se uzeti uz hranu ili neovisno o obroku. Tabletu je potrebno progutati s tekućinom i ne smije se žvakati.

### **4.3. Kontraindikacije**

Bisoprolol se ne smije primjenjivati u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca s:

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

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje stabilnog kroničnog zatajivanja srca bisoprololom zahtjeva razdoblje titracije lijeka. Naročito u bolesnika s ishemijskom bolešću srca, terapija bisoprololom ne smije se iznenada prekidati, osim ukoliko je to jasno indicirano jer nagli prekid može dovesti do akutnog pogoršanja rada srca (vidjeti dio 4.2.).

Uvođenje i prekid liječenja bisoprololom zahtjeva redovito praćenje.

Nema terapijskog iskustva u liječenju zatajivanja srca bisoprololom u bolesnika sa sljedećim bolestima ili stanjima:

- šećerna bolest ovisna o inzulinu (tip I)
- teško oštećenje funkcije bubrega
- teško oštećenje funkcije jetre
- restriktivna kardiomiopatija
- prirođena bolest srca
- hemodinamski značajna organska bolest zalistaka
- infarkt miokarda unutar prethodna 3 mjeseca.

Bisoprolol se mora primjenjivati s oprezom kod:

- bronhospazma (bronhalne astme, opstruktivne bolesti pluća)
- šećerne bolesti s velikim promjenama vrijednosti glukoze u krvi. Simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije i znojenje) mogu biti prikriveni.
- strogog gladovanja
- desenzibilizacijskog liječenja koje je u tijeku. Kao i kod drugih  $\beta$ -blokatora, bisoprolol može pojačati osjetljivost na alergene i težinu anafilaktičke reakcije. U tim slučajevima primjena adrenalina ne daje uvijek očekivani terapijski učinak.
- AV bloka prvog stupnja
- Prinzmetalove angine
- okluzivne bolesti perifernih aretrija. Pogoršanje simptoma može se pojaviti naročito na početku liječenja.
- opće anestezije.

U bolesnika u općoj anesteziji beta-blokada smanjuje pojavu aritmija i ishemije miokarda tijekom indukcije i intubacije te postoperativnog perioda. Preporučuje se nastavak perioperativnog održavanja beta-blokade. Anestezijolog mora znati da bolesnik uzima beta-blokatore zbog potencijalnog rizika od interakcija s drugim lijekovima, što bi kao posljedicu moglo imati bradiaritmije, slabljenje refleksne tahikardije i smanjenje refleksne sposobnosti kompenziranja izgubljene krvi. Ako se smatra da je ukidanje liječenja beta-blokatorima prije operacije neophodno, dozu treba reducirati postupno, tako da beta-blokada prestane otprilike 48 sati prije operacije.

Općenito se ne preporučuje kombinacija bisoprolola s antagonistima kalcija tipa verapamila ili diltiazema s antiaritmikima skupine I i s antihipertenzivima koji djeluju centralno. Za detalje, vidjeti dio 4.5.

Iako kardioselektivni beta-blokatori (beta-1), poput bisoprolola, mogu imati manji učinak na funkciju pluća od neselektivnih beta-blokatora, kao i u slučaju svih ostalih blokatora beta receptora, potrebno je izbjegavati njihovu primjenu u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolešću pluća, osim ako nema kliničke opravdanosti za njihovu primjenu. U takvom slučaju, bisoprolol je potrebno uzimati s oprezom. U bolesnika s opstruktivnom bolešću pluća, liječenje bisoprololom treba započeti najmanjom mogućom dozom, a bolesnike treba pažljivo pratiti zbog uočavanja pojave novih simptoma (npr. dispneja, nepodnošenje fizičke aktivnosti, kašalj).

Kod bronhalne astme ili drugih kroničnih opstruktivnih bolesti pluća koje mogu izazvati simptome, treba istodobno primijeniti i bronhodilatacijsko liječenje. Povremeno se u bolesnika s astmom može pojaviti povećanje rezistencije dišnih putova što zahtijeva višu dozu beta<sub>2</sub>-stimulansa.

Bolesnicima sa psorijazom u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, beta-blokatore (np. bisoprolol) smije se propisati samo nakon pomne procjene koristi naspram rizika.

U bolesnika s feokromocitomom bisoprolol se ne smije primjenjivati dok nije izvršena blokada alfareceptora.

Liječenje bisoprololom može prikriti simptome tireotoksikoze.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Kombinacije koje se ne preporučuju

Antagonisti kalcija tipa verapamila i, u manjem opsegu, tipa diltiazema:

- negativan utjecaj na kontraktilnost i atrioventrikularnu provodljivost. Intravenska primjena kalcijevih antagonista u bolesnika koji se liječe beta-blokatorima može dovesti do naglašene hipotenzije i atrioventrikularnog bloka.

Antiaritmici skupine I (npr. kinidin, disopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon):

- moguća pojava produljenja vremena atrioventrikularnog provođenja i povećanje negativnog inotropnog učinka.

Antihipertenzivi centralnog djelovanja (npr. klonidin, metildopa, moksonidin, rilmenidin):

- istodobna primjena antihipertenziva koji djeluju centralno može pogoršati zatajivanje srca smanjenjem centralnog simpatičkog tonusa (usporenje srčanog pulsa i minutnog volumena, vazodilatacija). Nagli prekid uzimanja lijeka, naročito prije prekida liječenja beta-blokatorom, može povećati rizik od povratne („rebound“) hipertenzije.

##### Kombinacije koje treba primjenjivati s oprezom:

Antagonisti kalcija dihidropiridinskog tipa (npr. felodipin i amlodipin):

- istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije, a u bolesnika sa zatajivanjem srca ne može se isključiti povećani rizik od daljnjeg pogoršanja istisne funkcije ventrikula.

Antiaritmici skupine III (npr. amiodaron):

- moguća pojava produljenja atrio-ventrikularnog vremena provođenja.

Beta-blokatori za vanjsku primjenu (npr. kapi za oči kod liječenja glaukoma):

- mogu dodatno pridonijeti sistemskom učinku bisoprolola.

Parasimpatomimetici:

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

Inzulin i drugi oralni antidiabetici:

- pojačan učinak na smanjenje vrijednosti šećera u krvi. Blokada beta-adrenoreceptora može prikriti simptome hipoglikemije.

**Anestetici:**

- slabljenje refleksne tahikardije i povećanje rizika od hipotenzije (za daljnje informacije vezane uz opću anesteziju vidjeti dio 4.4.).

**Glikozidi digitalisa:**

- usporenje pulsa, produljenje atrio-ventrikularnog vremena provođenja.

**Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs):**

- mogu smanjiti hipotenzivni učinak bisoprolola.

**Beta-simpatomimetici (npr. izoprenalin, dobutamin):**

- kombinacija s bisoprololom može umanjiti učinak oba lijeka.
- Simpatomimetici koji mogu aktivirati i beta- i alfa-adrenoreceptore (npr. noradrenalin, adrenalin): kombinacije s bisoprololom mogu istaknuti njihov vazokonstriktorski učinak posredovan alfa-adrenoreceptorima, što može dovesti do povišenja tlaka i egzacerbacije intermitentne klaudikacije. Smatra se da su ove interakcije češće pojavljuju neselektivnim beta-blokatorima.

Istodobna primjena s antihipertenzivima, kao i drugim lijekovima koji mogu sniziti krvni tlak (npr. triciklički antidepresivi, barbiturati, fenotiazini) mogu povećati rizik od hipotenzije.

**Kombinacije koje treba imati na umu**

Meflokin: povećan rizik od bradikardije.

Inhibitori monoamino oksidaze (osim MAO-B inhibitora): povećan hipotenzivni učinak beta-blokatora ali i rizik od hipertenzivne krize.

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje****Trudnoća**

Bisoprolol ima farmakološke učinke koji mogu štetno djelovati na trudnoću i/ili na fetus/novorodenče.

Općenito, blokatori beta-adrenoreceptora smanjuju placentarnu perfuziju što može biti povezano sa zaostajanjem u rastu, intrauterinom smrću, pobačajem ili prijevremenim porodom. U fetusa ili novorođenčeta mogu se javiti nuspojave poput hipoglikemije i bradikardije. Ako je liječenje betablokatorima nužno, prednost treba dati beta<sub>1</sub>-selektivnim blokatorima adrenoreceptora.

Bisoprolol se ne smije uzimati tijekom trudnoće, osim ako je to neophodno. Ako je liječenje bisoprololom nužno, treba provjeravati uteroplacentarni protok krvi i fetalni rast. U slučaju štetnog djelovanja na trudnoću ili plod treba razmotriti druge načine liječenja. Novorođenče mora biti pod strogim medicinskim nadzorom. Simptomi hipotenzije i bradikardije općenito se očekuju u prva tri dana života.

**Dojenje**

Nije poznato izlučuje li se bisoprolol u majčino mlijeko. Stoga se tijekom dojenja liječenje bisoprololom ne preporučuje.

**4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

U ispitivanju bolesnika s koronarnom bolešću, bisoprolol nije pokazao utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima. Međutim, zbog varijabilnog individualnog odgovora na lijek, sposobnost upravljanja vozilima i strojevima može biti narušena. Na to treba obratiti pozornost naročito na početku liječenja bisoprololom, nakon promjena u liječenju ili u zajedničkom djelovanju s alkoholom.

#### 4.8. Nuspojave

Učestalost je definirana prema sljedećoj terminologiji:

Vrlo često (>1/10)

Često (>1/100 i <1/10)

Manje često (>1/1 000 i <1/100)

Rijetko (>1/10 000 i <1/1000)

Vrlo rijetko (<1/10 000)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

##### Srčani poremećaji

Vrlo često: bradikardija.

Često: pogoršanje zatajivanja srca.

Manje često: smetnje AV provođenja.

##### Pretrage

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

##### Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, glavobolja.

Rijetko: sinkopa.

##### Poremećaji oka

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

Vrlo rijetko: konjunktivitis.

##### Poremećaji uha i labirinta

Rijetko: oštećenje sluha.

##### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: bronhospazam kod bolesnika s bronhalnom astmom ili anamnezom opstruktivne plućne bolesti.

Rijetko: alergijski rinitis.

##### Poremećaji probavnog sustava

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

##### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: reakcije osjetljivosti (svrbež, crvenilo, osip).

Vrlo rijetko: alopecija. Beta-blokatori mogu potaknuti nastanak psorijaze, pogoršati simptome ili izazvati psorijatični osip.

##### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: mišićna slabost i grčevi.

##### Krvožilni poremećaji

Često: osjećaj hladnoće 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: smetnje potencije.

### Psihijatrijski poremećaji

Manje često: smetnje spavanja, depresija.

Rijetko: noćne more, halucinacije.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi

Kod predoziranja (npr. dnevna doza od 15 mg umjesto od 7,5 mg) opisani su AV blok trećeg stupnja, bradikardija i vrtoglavica. Najčešći znakovi koji se očekuju pri predoziranju beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna srčana insuficijencija i hipoglikemija. Do danas je opisano nekoliko slučajeva predoziranja bisoprololom (najviše 2000 mg) u bolesnika koji boluju od arterijske hipertenzije i/ili koronarne bolesti. Simptomi su bili bradikardija i/ili hipotenzija. Svi su se oporavili. Postoji velika individualna razlika u osjetljivosti na pojedinačnu visoku dozu bisoprolola, a bolesnici sa zatajenjem srca su vjerojatno vrlo osjetljivi. Iz tih je razloga kod početka liječenja potrebna titracija doze prema shemi iz dijela 4.2.

### Liječenje

Općenito, u slučaju predoziranja treba prekinuti s davanjem bisoprolola i početi sa suportivnim i simptomatskim liječenjem. Ograničeni podaci govore da se bisoprolol teško dijalizira. Prema očekivanom farmakološkom djelovanju i preporukama za beta-blokatore, ako je klinički opravdano, potrebno je provesti sljedeće opće mjere:

- bradikardija: intravenski dati atropin. Ako je odgovor neadekvatan, oprezno se može dati i izoprenalin ili neki drugi lijek s pozitivnim kronotropnim svojstvima. U nekim slučajevima može biti neophodna ugradnja transvenskog srčanog elektrostimulatora.
- hipotenzija: intravenski dati tekućinu i vazopresore. Intravenska primjena glukagona može biti korisna.
- AV blok (drugog ili trećeg stupnja): bolesnike treba pažljivo pratiti i liječiti infuzijom izoprenalina ili ugradnjom transvenskog srčanog elektrostimulatora.
- akutno pogoršanje zatajenja srca: intravenska primjena diuretika, inotropnih sredstava i vazodilatatora.
- bronhospazam: treba dati bronhodilatacijsku terapiju poput izoprenalina, beta<sub>2</sub>-simpatomimetika i/ili aminofilina.
- hipoglikemija: intravenska primjena glukoze.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni beta-blokatori, ATK oznaka: C07AB07

#### Mehanizam djelovanja

Bisoprolol je visoko beta<sub>1</sub>-selektivni blokator adrenoreceptora, koji ne pokazuje niti intrinzičku stimulacijsku aktivnost niti odgovarajuću aktivnost stabilizacije membrane. On pokazuje samo nizak afinitet prema beta<sub>2</sub>-receptorima u glatkom mišićju bronha i krvnih žila kao i beta<sub>2</sub>-receptorima koji su zaduženi za metaboličku regulaciju. Stoga se, u pravilu, ne očekuje utjecaj bisoprolola na dišni otpor i na metaboličke procese posredovane beta<sub>2</sub> receptorima. Beta<sub>1</sub>-selektivnost bisoprolola proteže se izvan dosega terapijskih doza.

Bisoprolol nema izraženi negativni inotropni učinak.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanje CIBIS II bilo je uključeno ukupno 2647 bolesnika, od kojih 83% (n=2202) sa zatajenjem srca NYHA III. stupnja, a 17% (n=445) sa zatajenjem srca NYHA IV. stupnja. Svi su imali stabilno simptomatsko zatajenje srca (ejekcijska frakcija  $\leq 35\%$ , nalaz temeljen na ehokardiografiji). Ukupni mortalitet smanjen je sa 17,3%, na 11,8% (relativno smanjenje 34%).

Zabilježeno je smanjenje učestalosti iznenadne smrti (3,6% prema 6,3%, relativno smanjenje 44%) i smanjen broj epizoda zatajenja srca koja zahtijevaju prijem u bolnicu (12% u odnosu na 17,6%, relativno smanjenje 36%). Konačno, prikazano je i značajno poboljšanje funkcionalnog statusa prema NYHA klasifikaciji. Tijekom inicijacije i titracije bisoprolola zabilježeno je 0,53% prijema u bolnicu zbog bradikardije, 0,23% zbog hipotenzije i 4,97% zbog akutne dekompenzacije, ali to nije bilo učestalije nego u skupini koja je primala placebo (0%, 0,3%, 6,74%). Broj srčanih udara s fatalnim ishodom ili s invaliditetom bio je 20 u skupini koja je primala bisoprolol i 15 u skupini koja je primala placebo.

U ispitivanju CIBIS III ispitivano je 1010 bolesnika starosti >65 godina s blagim do umjerenim kroničnim zatajenjem srca (CHF; NYHA II ili III) i lijevom ventrikularnom ejakcijskom frakcijom  $\leq 35\%$ , a koji prethodno nisu bili liječeni ACE inhibitorima, beta-blokatorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora. Bolesnici su inicijalno liječeni bisoprololom ili enalaprilom u trajanju od 6 mjeseci, a nakon toga kombinacijom bisoprolola i enalaprila u trajanju od 6 do 24 mjeseci.

Kod inicijalne primjene bisoprolola u trajanju od 6 mjeseci, postojao je trend prema većoj učestalosti pogoršanja kroničnog zatajenja srca. Nakon procjene podataka prema protokolu ispitivanja, nije dokazana inferiornost liječenja bisoprololom ili enalaprilom, iako su dva pristupa liječenju zatajenja srca pokazala sličan stupanj primarno kombiniranog krajnjeg ishoda smrti i hospitalizacije na kraju ispitivanja (32,4% u grupi koja je prvo koristila bisoprolol prema 33,1% u grupi koja je prvo koristila enalapril). Ispitivanje također pokazuje da se bisoprolol može primjenjivati kod starijih bolesnika s blagim do umjerenim kroničnim zatajenjem srca.

Bisoprolol se također koristi u liječenju arterijske hipertenzije i angine.

Pri akutnoj primjeni u bolesnika s koronarnom bolešću srca bez kroničnog srčanog zatajivanja, bisoprolol reducira srčani ritam i udarni volumen te na taj način reducira srčani izbačaj i potrošnju kisika. Kod dugotrajne primjene smanjuje se inicijalno povišeni periferni otpor.



## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Bisoprolol se iz gastrointestinalnog sustava apsorbira gotovo u potpunosti (>90%) te obzirom na slab učinak prvog prolaza od približno 10%, apsolutna bioraspodivnost nakon oralne primjene iznosi otprilike 90%.

### Distribucija

Volumen distribucije je 3,5 l/kg. Vežanje za proteine plazme je približno 30%.

### Biotransformacija i eliminacija

Bisoprolol se izlučuje iz tijela preko dva podjednako učinkovita puta: 50% se metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita koji se potom izlučuju bubrežima. Ostalih 50% izlučuje se bubrežima u nemetaboliziranom obliku. Ukupan klirens bisoprolola je otprilike 15 l/h. Poluvrijeme eliminacije lijeka iz plazme je od 10-12 sati, što omogućuje 24 satni učinak nakon primjenjene jedne dnevne doze lijeka.

### Linearnost

Farmakokinetika bisoprolola je linearna i nije ovisna o starosti bolesnika.

### *Posebne populacije*

Budući da se eliminacija odvija u jetri i u bubrežima u istom omjeru, prilagođavanje doze za bolesnike sa smanjenom funkcijom jetre ili bubrega u pravilu nije potrebno. Farmakokinetika u bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajivanjem srca i sa smanjenom funkcijom jetre ili bubrega nije bila proučavana.

U bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca (NYHA III razred) vrijednosti bisoprolola u plazmi su više i vrijeme poluživota je dulje u odnosu na zdrave dobrovoljce. Najveća koncentracija u plazmi je  $64 \pm 21$  ng/ml uz dnevnu dozu od 10 mg, a vrijeme poluživota je  $17 \pm 5$  sati.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i karcinogenosti.

Poput drugih beta-blokatora, bisoprolol u visokim dozama uzrokuje toksični učinak na majku (smanjeni unos hrane i smanjena tjelesna masa) i embrij/fetus (povišena učestalost resorpcije, smanjena porođajna masa novorođenčeta, kašnjenje u tjelesnom razvoju), ali nije djelovao teratogeno.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
magnezijev stearat  
krospovidon

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

BISOBEL 2,5 mg tablete: 30 (1 x 30) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru  
60 (2 x 30) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BELUPO lijekovi i kozmetika d.d.  
Ulica Danica 5  
48000 Koprivnica

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-042966639

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15. listopad 2008.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 06. studenoga 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Studen, 2017.