

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### CARDIOL

5 mg

10 mg

filmom obložena tableta

*bisoprolol*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### CARDIOL 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg bisoprolol fumarata.

#### CARDIOL 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg bisoprolol fumarata.

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

#### CARDIOL, 5 mg filmom obložena tableta.

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

#### CARDIOL, 10 mg filmom obložena tableta.

Oker-žute, 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

- hipertenzija,
- angina pectoris i
- liječenje stabilne hronične srčane slabosti sa smanjenom sistolnom 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

##### Doziranje

##### **Hipertenzija/angina pectoris**

*Odrasli:*

Uobičajena doza je 10 mg jednom dnevno, a maksimalna preporučena doza je 20 mg dnevno. Kod nekih pacijenata doza od 5 mg dnevno može biti adekvatna.

*Pacijenti s oštećenom jetrenom ili bubrežnom funkcijom*

Kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina <20 ml/min) i kod pacijenata s teškim poremećajem jetrene funkcije, dozu bisoprolola treba ograničiti na 10 mg jednom dnevno. Iskustvo s upotrebom bisoprolola kod pacijenata na dijalizi je ograničeno. Nema indicija da je potrebna izmjena doznog režima.

*Stariji pacijenti*

Nije potrebno posebno prilagođavanje doze, ali 5 mg dnevno može biti adekvatno. Kod nekih pacijenata, kao i kod drugih odraslih osoba, doza može biti smanjena u slučajevima teške disfunkcije bubrega ili jetre.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema iskustva s bisoprololom kod pedijatrijske populacije, pa se zbog toga njegova primjena ne preporučuje.

#### *Prekid liječenja*

Kod pacijenata s ishemičnom bolesti srca liječenje se ne smije naglo prekinuti. Dozu treba polako smanjiti tokom 1-2 sedmice.

#### **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 trebali biti stabilni (bez akutne srčane slabosti) kada se počinje s primjenom bisoprolola.

Preporučuje se da bi liječenje trebao obavljati ljekar sa iskustvom u tretmanu hronične srčane slabosti.

Prolazno pogoršanje srčane slabosti, hipotenzija ili bradikardija može se dogoditi tokom perioda titracije i nakon toga.

#### *Faza titracije*

Liječenje stabilne hronične srčane slabosti treba početi s titracijskom fazom. Liječenje bisoprololom treba početi postupno s 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 sljedećih sedam dana, ako se lijek dobro podnosi dozu povećati na
- 3,75 mg jednom dnevno tokom sljedećih 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 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 pritisak) i simptoma pogoršanja srčane slabosti se preporučuje 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 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 prekid liječenja također mogu biti potrebni.

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 hronične srčane slabosti s bisoprololom je dugotrajno liječenje.

#### *Pacijenti sa smanjenom funkcijom jetre ili bubrega*

Nema informacija u vezi s farmakokinetikom bisoprolola kod pacijenata s hroničnom 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 nisu utvrđeni, pa se zbog toga njegova primjena ne preporučuje.

#### Način primjene

Oralna primjena.

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

### **4.3. Kontraindikacije**

Bisoprolol je kontraindiciran kod pacijenata sa:

- preosjetljivost na bisoprolol ili na bilo koji drugi sastojak lijeka navedenih u dijelu 6.1.,
- akutna srčana slabost ili epizode dekompenzirane srčane insuficijencije koje zahtijevaju intravenoznu primjenu inotropne terapije,
- kardiogeni šok,
- AV-blok II ili III stupnja (bez pacemakera),
- sindrom bolesnog sinusnog čvora,
- SA-blok,
- bradikardija (manje od 60 udara u minuti prije početka liječenja),
- hipotenzija (sistolni krvni pritisak < 100 mmHg),
- teška bronhijalna astma,
- teški oblik periferne okluzivne bolesti arterija ili teški oblik Raynaudovog sindroma,
- neliječeni feohromocitom (pogledati dio 4.4) i
- metabolička acidoza.

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

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

Pogotovo kod pacijenata s ishemijskim bolestima srca, prestanak terapije s bisoprololom se ne smije 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:

- diabetes mellitus ovisan 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:

- srčane insuficijencije (liječenje stabilne hronične srčane slabosti s bisoprololom treba započeti s posebnom fazom titracije (za više detalja, pogledati dio 4.2.)),
- bronhospazma (bronhijalna 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),
- opće anestezije.  
Kod pacijenata podvrnutih općoj anesteziji beta-blokada smanjuje pojavu aritmija i infarkta miokarda tokom 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.

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 s hroničnim 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 bronhijalne astme ili drugih hroničnih 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.

Kombinacija bisoprolola s antagonistima kalcija verapamil ili diltiazem tipa, sa klasom I antiaritmika i s antihipertenzivima centralnog djelovanja se uglavnom ne preporučuje (pogledati dio 4.5.).

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

Simptomi tireotoksikoze mogu biti prikriiveni tokom terapije s bisoprololom.

Prekid terapije bisoprololom ne bi trebao biti naglo izveden osim ako nije jasno indicirano. Za daljnje informacije, pogledati dio 4.2.

#### **4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### *Kombinacije koje se ne preporučuju*

Antagonisti kalcija verapamil tipa i u manjoj mjeri diltiazem tipa: negativan uticaj 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, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): uticaj na vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja može biti potenciran i negativni inotropni učinak povećan (kada se primjenjuje kod pacijenata s hroničnom srčanom slabosti).

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, može povećati rizik od „povratne hipertenzije“.

##### *Kombinacije koje treba koristiti s oprezom*

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

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

(kada se primijenjuje kod pacijenata s hipertenzijom i anginom pektoris).

Antiaritmički lijekovi klase III (npr. amiodaron): uticaj 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.

Inzulini 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 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 vazokonstriktorne učinke ovih lijekova posredovanih alfa-adrenoceptorima što dovodi do povećanja krvnog pritiska i pogoršanja klaudikacije intermitentna. Smatra se da se takve interakcije više javljaju s neselektivnim beta-blokatorima.

Simpatomimetici: kombinacija s bisoprololom može smanjiti djelovanje oba lijeka. Veće doze epinefrina mogu biti neophodni u tretmanu alergijskih reakcija.

Istovremena primjena s antihipertenzivima, kao i s 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 monoaminoooksidaze (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 tokom 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. Stoga, ne preporučuje se dojenje tokom liječenja bisoprololom.

#### 4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

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 mašinama. 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 sistemima.

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 (kod pacijenata koji pate od hronične srčane slabosti).

Često: pogoršanje srčane slabosti (kod pacijenata koji pate od hronične srčane slabosti).

Manje često: poremećaj AV-provođenja, bradikardija i pogoršanje već postojeće srčane slabosti (kod pacijenata s hipertenzijom ili anginom pektoris).

##### Pretrage

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

##### Poremećaji živčanog sistema

Često: omaglica\*, 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 sistema 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 (kod pacijenata s hroničnom srčanom slabošću), umor\*.

Manje često: astenija (kod pacijenata s anginom pektoris ili hipertenzijom).

##### Poremećaji jetre i žučí

Rijetko: hepatitis.

### Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Rijetko: erektilna disfunkcija.

### Psihijatrijski poremećaji

Manje često: poremećaji spavanja, depresija.

Rijetko: noćne more, halucinacije.

\* Ovi simptomi se javljaju kod pacijenata koji pate od angine ili hipertenzije posebno na početku terapije. Uglavnom su blagi i obično nestaju nakon jedan do dva tjedna.

### Prijavljivanje sumnje na nuspojave

Prijavljivanje sumnje na nuspojave lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje potpunije 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 se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojave lijeka, koji se može naći na internet stranici Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto: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 omaglica. 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 doze prema šemi 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:* Blokatori beta-adrenergičkih receptora, selektivni  
*Oznaka Anatomsko-terapijsko-hemijske klasifikacije (ATC):* C07AB07

### Mehanizam djelovanja

Bisoprolol je potentni kardioselektivni adrenoreceptorni  $\beta_1$ -blokator koji ne ispoljava intrinzičnu stimulirajuću aktivnost niti utiče 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 bronhokonstrukcije 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. 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 teških 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  $\geq 65$  godina s blagom do umjerenom hroničnom srčanom slabošću (CHF; NYHA klasa II ili III) i lijevo ventrikularnom ejekcijskom frakcijom  $\leq 35\%$ , koji nisu bili tretirani prethodno s ACE-inhibitorima, beta-blokatorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora. Pacijenti su bili liječeni kombinacijom bisoprolola i enalapрила tokom 6 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 primijenjivao 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 hroničnom srčanom slabošću s blagom do umjerenom bolešću.

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

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

Kao i kod drugih beta1-blokatora, način djelovanja u hipertenziji nije jasan, ali je poznato da bisoprolol značajno smanjuje aktivnost renina u plazmi.

Kod pacijenata s anginom, blokada beta1-receptora smanjuje djelovanje srca i time smanjuje potrebu za kisikom. Zbog toga je bisoprolol učinkovit u eliminiranju ili smanjenju simptoma.

## **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% metabolizira 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 10 do 12 sati daje djelovanje 24 sata nakon



doziranja jednom dnevno.

#### Lineranost

Kinetika bisoprolola je linearna i neovisna o starosti pacijenta.

#### 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 hroničnom srčanom slabošću i sa smanjenom funkcijom jetre ili bubrega nije ispitivana. Kod pacijenata s hroničnom 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  $17 \pm 5$  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 žuti (hipromeloza; titan dioksid E171; makrogol 400 i željezo-oksidi žuto E172);

### **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 pakovanja spremnika**

Filmom obložene tablete su pakovane u blister pakovanje (PVC/PVDC/Al folija) koje sadrži 10 tableta. Kutija sadrži 30 filmom obloženih tableta (3 blistera), uz priloženo Uputstvo 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 ljekarski recept.

**7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo  
Igmanska 5a  
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

**PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo  
Igmanska 5a  
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

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

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo  
Igmanska 5a  
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

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

Cardiol 5 mg broj rješenja: 04-07.3-1-9486/21 od 23.12.2021.  
Cardiol 10 mg broj rješenja: 04-07.3-1-9487/21 od 23.12.2021.