

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

**Byol Cor 1,25 mg filmom obložene tablete**

**Byol Cor 2,5 mg filmom obložene tablete**

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

**Byol Cor 1,25 mg filmom obložene tablete**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1,25 mg bisoprololfumarata.

**Byol Cor 2,5 mg filmom obložene tablete**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg bisoprololfumarata.

Pomoćne tvari s poznatim učincima:

**Byol Cor 1,25 mg filmom obložene tablete**

Jedna filmom obložena tableta sadrži laktozu (kao laktoza hidrat 1,26 mg).

**Byol Cor 2,5 mg filmom obložene tablete**

Jedna filmom obložena tableta sadrži laktozu (kao laktoza hidrat 1,26 mg).

Cjeloviti popis pomoćnih tvari naveden je u dijelu 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

**Byol Cor 1,25 mg filmom obložene tablete**

Bijela, okrugla filmom obložena tableta s oznakom "BIS 1,25" na jednoj strani, promjera 4,8 – 5,2 mm.

**Byol Cor 2,5 mg filmom obložene tablete**

Bijela, okrugla filmom obložena tableta s urezom i oznakom "BIS 2,5" na jednoj strani, promjera 4,8 – 5,2 mm.

Tableta se može podijeliti na jednake polovice.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca uz smanjenu sistoličku funkciju lijeve klijetke, kao dodatak ACE inhibitorima i diureticima i po potrebi srčanim glikozidima (za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Standardno liječenje kroničnog zatajenja srca sastoji se od ACE inhibitora (ili blokatora receptora angiotenzina u slučaju nepodnošenja ACE inhibitora), beta-blokatora, diuretika te kada je primjereno srčanih glikozida. Bolesnik treba biti klinički stabilan (bez akutnog zatajenja srca) kada se uvodi liječenje bisoprololom.

Preporučuje se da liječenje provodi liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog zatajenja srca.

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

### Doziranje

#### *Titriranje*

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca bisoprololom zahtjeva fazu titracije lijeka.

Liječenje bisoprololom treba započeti postupnim povećanjem doze na sljedeći način:

- 1,25 mg jedanput dnevno tijekom 1 tjedna, ako se liječenje dobro podnosi, dozu povećati na
- 2,5 mg jedanput dnevno tijekom sljedećih tjedan dana, ako se liječenje dobro podnosi, dozu povećati na
- 3,75 mg jedanput dnevno tijekom sljedećih tjedan dana, ako se liječenje dobro podnosi, dozu povećati na
- 5 mg jedanput dnevno tijekom sljedeća 4 tjedna, ako se liječenje dobro podnosi, dozu povećati na
- 7,5 mg jedanput dnevno tijekom sljedeća 4 tjedna, ako se liječenje dobro podnosi, dozu povećati na
- 10 mg jedanput dnevno, što je doza održavanja.

Maksimalna preporučena doza je 10 mg jedanput dnevno.

Tijekom faze titracije preporučuje se pažljivo praćenje vitalnih znakova (frekvencije srca, krvni tlak) i simptoma pogoršanja zatajenja srca. Simptomi se mogu pojaviti već u prvom danu nakon započinjanja terapije.

#### *Modifikacija liječenja*

Ukoliko se preporučena maksimalna doza ne podnosi dobro, treba razmotriti postupno smanjenje doze.

U slučaju prolaznog pogoršanja zatajenja srca, hipotenzije, ili bradikardije preporučuje se ponovno razmotriti dozu istodobno primijenjenih lijekova. Također, može biti potrebno privremeno smanjiti dozu bisoprolola ili razmotriti prestanak njegove primjene.

Ponovno uvođenje i/ili povećanje doze bisoprolola treba razmotriti kada stanje bolesnika ponovno postane stabilno.

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 zatajenja srca bisoprololom općenito je dugotrajno liječenje.

#### *Bolesnici s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije*

Nema podataka o farmakokinetici bisoprolola u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca i oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Stoga, povećanje doze u tim populacijama treba provoditi uz dodatni oprez.

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavanje doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema iskustva s primjenom bisoprolola u djece i adolescenata, stoga se njegova primjena u djece ne može preporučiti.

#### Način primjene

Primjena kroz usta.

Byol Cor tablete treba uzimati ujutro i mogu se uzimati uz obrok. Treba ih progutati s tekućinom i ne smiju se žvakati.

### **4.3. Kontraindikacije**

Bisoprolol je kontraindiciran kod:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- akutnog zatajenja srca ili tijekom epizoda dekompenzacije zatajenja srca koje zahtijeva intravensko liječenje inotropnim lijekom
- kardiogenog šoka
- AV bloka drugog ili trećeg stupnja
- sindroma bolesnog sinusa
- sinus-atrijskog bloka
- simptomatske bradikardije
- simptomatske hipotenzije
- teške bronhalne astme
- teških oblika okluzivne bolesti perifernih arterija ili teških oblika Raynaudovog sindroma
- neliječenog feokromocitoma (vidjeti dio 4.4.)
- metaboličke acidoze.

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

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca bisoprololom mora se započeti posebnom titracijskom fazom (vidjeti dio 4.2.).

Osobito u bolesnika s ishemijskom bolešću srca, liječenje bisoprololom se ne smije naglo prekinuti, osim ako nije jasno indicirano, jer to može dovesti do prolaznog pogoršanja bolesti srca (vidjeti dio 4.2.).

Bisoprolol se mora primjenjivati uz oprez kod:

- bronhospazma (bronhalna astma, opstruktivne bolesti pluća).
- dijabetesa mellitus s velikim fluktuacijama vrijednosti glukoze u krvi. Simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije ili znojenje) mogu biti prikriveni.
- stroge dijete
- provođenja terapije desenzibilizacije. Kao i kod drugih beta-blokatora, bisoprolol može povećati i osjetljivost na alergene i težinu anafilaktičke reakcije. Liječenje adrenalinom ne mora uvijek imati očekivani terapijski učinak.
- AV bloka prvog stupnja
- Prinzmetalove angine. Uočeni su slučajevi koronarnog vazospazma. Unatoč njegovoj visokoj beta-1 selektivnosti, napadi angine ne mogu se u potpunosti isključiti tijekom primjene bisoprolola u bolesnika s Prinzmetalovom anginom.
- okluzivne bolesti perifernih arterija. Može doći do pogoršanja simptoma, naročito na početku liječenja.
- opće anestezije

U bolesnika koji se uvode u opću anesteziju, beta-blokatori tijekom indukcije, anestezije i intubacije i u razdoblju nakon operacije, smanjuju incidenciju aritmija i ishemije miokarda. Danas se preporučuje održavanje beta-blokade i tijekom perioperativnog razdoblja. Anesteziolog mora biti upoznat da bolesnik uzima beta-blokatore, jer se zbog moguće interakcije s drugim lijekovima mogu pojaviti bradiaritmije, oslabljena refleksna tahikardija i oslabljena refleksna sposobnost

kompensiranja gubitka krvi. Ukoliko se smatra da je prije operacije potrebno prekinuti primjenu beta-blokatora, to treba učiniti postupno i završiti oko 48 sati prije anestezije.

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, molimo 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, Byol Cor 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 beta2-stimulansa.

Bolesnicima s psorijazom ili anamnezom psorijaze, beta-blokatore treba davati samo nakon pažljive procjene koristi nad rizikom.

U bolesnika s feokromocitomom bisoprolol se smije primjenjivati samo nakon primjene blokatora alfa-receptora.

Tijekom liječenja bisoprololom simptomi tireotoksikoze mogu biti prikriveni.

Nema terapijskog iskustava u liječenju zatajenja srca bisoprololom u bolesnika sa sljedećim bolestima ili stanjima:

- dijabetesom mellitus ovisnog o inzulinu (tip I)
- teškim oštećenjem bubrežne funkcije
- teškim oštećenjem jetrene funkcije
- restriktivnom kardiomiopatijom
- kongenitalnom bolesti srca
- hemodinamički značajnom organskom valvularnom bolesti
- infarktom miokarda unutar 3 mjeseca.

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

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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

##### Kombinacije koje se ne preporučuju

Antagonisti kalcijevih kanala verapamilskog tipa te u manjoj mjeri diltiazemskog tipa: negativan utjecaj na kontraktilnost i AV provodljivost. Intravenska primjena verapamila u bolesnika koji se liječe beta-blokatorima može dovesti do izrazite hipotenzije i AV bloka.

Antiaritmici skupine I (npr. kinidin, disopiramid; lidokain, fenitoin; flekainid, propafenon): učinak na vrijeme AV provođenja može biti pojačan i povećan negativni inotropni učinak.

Antihipertenzivi s centralnim učinkom poput klonidina i drugih lijekova (npr. metildopa, moksonidin, rilmenidin): istodobna primjena antihipertenziva centralnog djelovanja može pogoršati zatajenje srca smanjenjem centralnog simpatičkog tonusa (smanjenje frekvencije srca i srčanog minutnog volumena, vazodilatacija). Nagli prekid liječenja, naročito ako je prethodno prekinuta primjena beta-blokatora, može povećati rizik od „rebound“ hipertenzije.

#### Kombinacije koje treba primjenjivati uz oprez

Antagonisti kalcijevih kanala dihidropiridinskog tipa poput felodipina i amlodipina: istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije, a povećanje rizika od daljnjeg pogoršanja funkcije ventrikularne pumpe u bolesnika sa zatajenjem srca ne može se isključiti.

Antiaritmiци skupine III (npr. amiodaron): učinak na vrijeme AV provođenja može biti potenciran.

Topički primijenjeni beta-blokatori (npr. kapi za oči za liječenje glaukoma) mogu dodatno pridonijeti sustavnim učincima bisoprolola.

Parasimpatomimetici: istodobna primjena može produljiti vrijeme AV provođenja i povećati rizik od bradikardije.

Inzulin i oralni antidijabetici: pojačan učinak na sniženje šećera u krvi. Blokada beta-adrenergičkih receptora može prikriti simptome hipoglikemije.

Anestetici: oslabljena refleksna tahikardija i povećan rizik od hipotenzije (za dodatne informacije o općoj anesteziji vidjeti i dio 4.4.).

Glikozidi digitalisa: smanjena frekvencija srca, produljeno vrijeme AV provođenja.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID): mogu smanjiti hipotenzivni učinak bisoprolola.

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

Simpatomimetici koji aktiviraju i beta- i alfa-adrenergičke receptore (npr. noradrenalin, adrenalin): kombinacija s bisoprololom može otkriti vazokonstriktorske učinke tih lijekova posredovane alfa-adrenergičkim receptorima koji dovode do povišenja krvnog tlaka i pogoršanja intermitentne klaudikacije. Smatra se da su takve interakcije vjerojatnije uz neselektivne beta-blokatore.

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

#### Kombinacije koje treba razmotriti

Meflokin: povećan rizik od bradikardije.

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

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

### Trudnoća

Farmakološki učinci bisoprolola mogu štetno djelovati na trudnoću i/ili fetus/novorođenče. Općenito, blokatori beta-adrenergičkih receptora smanjuju placentalnu perfuziju što je povezano sa zaostajanjem u rastu, intrauterinom smrću, pobačajem ili prijevremenim

porođajem. U fetusa i novorođenčeta mogu se pojaviti nuspojave (npr. hipoglikemija i bradikardija). Ako je liječenje blokatorima beta-adrenergičkih receptora nužno, prednost treba dati beta<sub>1</sub>-selektivnim blokatorima adrenergičkih receptora.

Bisoprolol se ne preporučuje tijekom trudnoće, osim kada je neophodno. Ako se liječenje bisoprololom smatra neophodnim, preporučuje se praćenje uteroplacentalnog protoka krvi i rasta fetusa. U slučaju štetnih učinaka na trudnoću ili na fetus, potrebno je razmotriti alternativno liječenje. Novorođenče se mora strogo promatrati. Simptomi hipoglikemije i bradikardije se općenito mogu očekivati u prva 3 dana života.

#### Dojenje

Nema podataka o izlučivanju bisoprolola u majčino mlijeko ili o sigurnosti izlaganja djece bisoprololu. Stoga se tijekom primjene bisoprolola ne preporučuje dojenje.

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

U ispitivanju bolesnika s koronarnom bolesti srca bisoprolol nije utjecao na sposobnost upravljanja vozilom. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima može biti narušena. To treba uzeti u obzir, naročito na početku liječenja, kod promjene lijeka, ili u kombinaciji s alkoholom.

#### **4.8. Nuspojave**

Za definiciju učestalosti nuspojava korištena je sljedeća terminologija:

vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>MedDRA klasifikacija organskih Sustava</b>	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Psihijatrijski poremećaji			poremećaji spavanja, depresija	noćne more, halucinacije	
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, glavobolja		sinkopa	
Poremećaji oka				smanjeno suzenje (o tome treba voditi računa ako bolesnik koristi kontaktne leće)	konjunktivitis
Poremećaj uha i labirinta				oštećenje sluha	
Srčani poremećaji	bradikardija	pogoršanje postojećeg zatajenja srca	poremećaji AV provodljivosti		
Krvožilni poremećaji		osjećaj hladnoće ili	ortostatska hipotenzija		

		utrnulosti udova, hipotenzija			
Poremećaj dišnog sustava, prsišta i sredopršja			bronhospazam u bolesnika s bronhalnom astmom ili anamnezom opstruktivne bolesti dišnih putova	alergijski rinitis	
Poremećaji probavnog sustava		probavne poteškoće kao što su mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija			
Poremećaji jetre i žuči				hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				reakcije preosjetljivosti (pruritus, crvenilo, osip i angioedem)	beta-blokatori mogu potaknuti nastanak psorijaze, pogoršati simptome ili izazvati psorijatični osip, alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			mišićna slabost i grčevi		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				erektilna disfunkcija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija, umor			
Pretrage				povišeni trigliceridi, povišeni jetreni enzimi (ALT, AST)	

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: [navedenog u Dodatku V](#).

#### 4.9. Predoziranje

##### Simptomi

Kod predoziranja (npr. dnevna doza od 15 mg umjesto 7,5 mg) zabilježeni su AV blok trećeg stupnja, bradikardija i omaglica. Općenito, najčešći znakovi koji se mogu očekivati kod predoziranja beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna insuficijencija srca i hipoglikemija. Do sada, u nekoliko slučajeva predoziranja (maksimalno: 2000 mg) bisoprololom prijavljenih u bolesnika koji su imali hipertenziju i/ili koronarnu bolest srca zabilježena je bradikardija i/ili hipotenzija; svi su se bolesnici oporavili. Postoje velike interindividualne varijacije u osjetljivosti bolesnika na jednu pojedinačnu visoku dozu bisoprolola, a bolesnici sa zatajenjem srca vjerojatno su vrlo osjetljivi. Stoga, liječenje takvih bolesnika mora se započeti s postupnim povećanjem doze prema shemi doziranja koja je navedena u dijelu 4.2.

##### Liječenje

Općenito, ako dođe do predoziranja, liječenje bisoprololom treba prekinuti te osigurati suportivno i simptomatsko liječenje. Ograničeni podaci ukazuju da se bisoprolol slabo dijalizira. Na temelju očekivanog farmakološkog djelovanja i preporuka koje se odnose na druge beta-blokatore, treba razmotriti sljedeće opće mjere, kada je to klinički opravdano.

Bradikardija: dati intravenski atropin. Ako je reakcija nedostatna, može se oprezno dati izoprenalin ili neki drugi lijek s pozitivnim kronotropnim svojstvima. U nekim okolnostima može biti potrebno ugraditi transvenski elektrostimulator srca (pacemaker).

Hipotenzija: dati intravenski tekućinu i vazopresore. Može biti korisna intravenska primjena glukagona.

AV-blok (drugog ili trećeg stupnja): bolesnike treba pažljivo nadzirati i liječiti infuzijom izoprenalina ili ugraditi transvenski elektrostimulator srca (pacemaker).

Akutno pogoršanje zatajenja srca: dati intravenske diuretike, inotropne lijekove, vazodilatatore.

Bronhospazam: dati terapiju bronhodilatatorima poput izoprenalina, beta<sub>2</sub>-simpatomimetika i/ili aminofilinom.

Hipoglikemija: dati glukozu intravenski.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: blokatori beta-adrenergičkih receptora; blokatori beta-receptora, selektivni, ATK oznaka: C07AB07

##### Mehanizam djelovanja

Bisoprolol je visoko selektivan blokator  $\beta_1$ -adrenergičkih receptora, nema intrinzično simpatomimetičko djelovanje niti relativno djelovanje na stabilizaciju membrane. Pokazuje samo slab afinitet prema  $\beta_2$ -receptorima u glatkim mišićima bronha i krvnih žila kao i prema  $\beta_2$ -receptorima povezanih s regulacijom metabolizma. Stoga se, općenito, ne očekuje utjecaj bisoprolola



na otpor dišnih putova i na metaboličke učinke posredovane  $\beta_2$ -receptorima. Njegova se  $\beta_1$ -selektivnost proteže i izvan raspona terapijskih doza.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U studiji CIBIS II ispitivana je indikacija zatajenje srca. Ispitivanje je uključilo 2647 bolesnika od kojih je 83% (N = 2202) bilo u skupini NYHA stupnja III, a 17% (N = 445) u skupini NYHA stupnja IV. Bolesnici su imali stabilno simptomatsko sistoličko zatajenje srca (ejekcijska frakcija  $\leq 35\%$ , na temelju ehokardiografskog nalaza). Ukupna smrtnost smanjena je sa 17,3% na 11,8% (relativno smanjenje 34%). Zabilježeno je smanjenje iznenadne smrti (3,6% vs 6,3%, relativno smanjenje 44%) i smanjenje broja epizoda zatajenja srca s potrebom hospitalizacije (12% vs 17,6%; relativno smanjenje 36%). Konačno, pokazano je značajno poboljšanje funkcionalnog statusa prema NYHA klasifikaciji. Tijekom inicijacije i titracije doze bisoprolola zabilježene su hospitalizacije zbog bradikardije (0,53%), hipotenzije (0,23%) i akutne dekompenzacije (4,97%), ali ne češće nego u skupini koja je primala placebo (0%, 0,3% i 6,74%). Broj moždanih udara s fatalnim ishodom ili posljedičnim invaliditetom tijekom cijelog ispitivanja bio je 20 u skupini koja je primala bisoprolol i 15 u skupini koja je primala placebo.

Ispitivanje CIBIS III uključilo je 1010 bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina s blagim do umjerenim kroničnim zatajenjem srca (NYHA stupanj II ili III) i ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke  $\leq 35\%$ , koji prethodno nisu bili liječeni ACE inhibitorima, beta-blokatorima ili blokatorima receptora angiotenzina. Bolesnici su liječeni kombinacijom bisoprolola i enalapрила tijekom 6 do 24 mjeseca nakon početnog 6-mjesečnog liječenja bisoprololom ili enalaprilom.

Pokazao se trend prema većoj učestalosti pogoršanja kroničnog zatajenja srca kada se kod početnog 6-mjesečnog liječenja primjenjivao bisoprolol. U analizi prema protokolu nije ustanovljena neinferiornost početnog liječenja bisoprololom u odnosu na početno liječenje enalaprilom, iako su u obje strategije početnog liječenja kroničnog zatajenja srca ustanovljene slične stope primarnog kombiniranog ishoda ispitivanja broja smrti i hospitalizacije na kraju ispitivanja (32,4% u skupini koja se početno liječila bisoprololom vs 33,1% u skupini koja se početno liječila enalaprilom, populacija prema protokolu). Ispitivanje je pokazalo da se bisoprolol može koristiti i u starijih bolesnika s blagim do umjerenim kroničnim zatajenjem srca.

Bisoprolol se također koristi u liječenju arterijske hipertenzije i angine.

Kod kratkotrajne primjene bisoprolola u bolesnika s koronarnom bolešću srca bez kroničnog zatajenja srca, bisoprolol smanjuje frekvenciju srca, udarni volumen i na taj način minutni volumen i potrošnju kisika. Kod dugotrajne primjene smanjuje se početno povećani periferni otpor.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija i distribucija

Bisoprolol se apsorbira i njegova je biodostupnost oko 90% nakon oralne primjene. Vezanje na proteine plazme je oko 30%. Volumen distribucije je 3,5 l/kg.

### Biotransformacija i eliminacija

Ukupni klirens je približno 15 l/sat. Poluživot u plazmi je 10 – 12 sati i omogućuje 24-satni učinak nakon doziranja jednom dnevno.

Bisoprolol se iz organizma izlučuje na dva načina. 50% doze se metabolizira u jetri do neaktivnih metabolita koji se izlučuju putem bubrega. Ostalih 50% doze se izlučuje putem bubrega u nepromijenjenom obliku. Budući da se u istoj mjeri eliminira putem bubrega i jetre prilagođavanje doziranja u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili zatajenjem bubrega nije potrebno.

### Linearnost

Kinetika bisoprolola je linearna i ne ovisi o dobi.

### Posebne populacije

Kako se eliminacija odvija jednakim obimom i u jetri i u bubrezima, prilagođavanje doze za bolesnike sa smanjenom funkcijom jetre ili bubrega u pravilu nije potrebno.

Farmakokinetika u bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca i poremećenom funkcijom jetre ili bubrega nije ispitivana.

U bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca (NYHA stupanj III), razine bisoprolola u plazmi su veće, a poluživot je produljen u odnosu na zdrave dobrovoljce. Maksimalna koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže je  $64 \pm 21$  ng/ml pri dnevnoj dozi od 10 mg, a poluživot je  $17 \pm 5$  sati.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne upućuju na posebne rizike za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakologije sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili kancerogenosti. Kao i drugi beta-blokatori, bisoprolol u visokim dozama toksičan je za majku (smanjen unos hrane i smanjenje tjelesne mase) i za embrij/fetus (povećana incidencija resorpcije, manja težina mladunčeta pri okotu, usporen fizički razvoj), ali nije bio teratogen.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra:*

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni  
celuloza, mikrokristalična  
škrob, prethodno geliran  
karmelozanatrij, umrežena  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat.

#### *Ovojnica:*

laktoza hidrat  
hipromeloza  
polietilenglikol 4000  
titanijev dioksid (E171).

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina

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

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

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

Byol Cor 1,25 mg: 30 i 60 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC/Al blisteru

Byol Cor 2,5 mg: 30, 50 i 60 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC/Al blisteru

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

2,5 mg: filmom obložena tableta može se podijeliti tako da se stavi na čvrstu podlogu s urezom okrenutim gore. Filmom obložena tableta se dijeli blagim pritiskom palca.

Sav neiskorišten materijal valja zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada

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

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

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

Byol Cor 1,25 mg filmom obložene tablete: HR-H-222915227

Byol Cor 2,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-417781648

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

24. srpanj 2008./ 07. lipnja 2019.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

01.03.2021.