SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

BIPRESSO

5 mg

10 mg

film tableta

*bisoprolol*

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Bipresso5 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 5 mg bisoprolol fumarata.

Bipresso10 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg bisoprolol fumarata.

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Bipresso, 5 mg film tablete.

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

Bipresso, 10 mg film tablete.

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

**4. KLINIČKI PODACI**

* 1. **Terapijske indikacije**
* hipertenzija,
* angina pektoris i
* liječenje stabilne hronične srčane slabosti sa smanjenom funkcijom lijeve komore, uz liječenje ACE-inhibitorima i diureticima i opcionalno sa srčanim glikozidima (za dodatne informacije pogledati dio 5.1).
  1. **Doziranje i način primjene**

Doziranje

**Hipertenzija/angina pektoris**

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 sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega**

Kod pacijenata za teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <20 ml/min.) i kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije jetre, dozu bisoprolola treba ograničiti na 10 mg jednom dnevno. Iskustvo sa 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 sa bisoprololom kod pedijatrijske populacije , pa se zbog toga njegova primjena ne preporučuje.

**Prekid liječenja**

Kod pacijenata sa ishemičnom bolesti srca liječenje se ne smije naglo prekinuti. Dozu treba biti 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 trebalo da budu stabilni (bez akutne srčane slabosti) kada se počinje sa primjenom bisoprolola.

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

**Faza titracije**

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

- 1,25 mg jednom dnevno tokom sedam dana, ako se lijek dobro podnosi dozu povećati na

- 2,5 mg jednom dnevno tokom sedam dana, ako se lijek dobro podnosi dozu povećati na

- 3,75 mg jednom dnevno tokom sedam dana, ako se lijek dobro podnosi dozu povećati na

- 5 mg jednom dnevno tokom četiti sljedeće sedmice, ako se lijek dobro podnosi dozu povećati na

- 7,5 mg jednom dnevno tokom četiri sljedeće sedmice, ako se lijek dobro podnosi dozu povećati na

- 10 mg jednom dnevno kao dozu održavanja.

Maksimalna preporučena doza je 10 mg jednom dnevno.

Za početak titracione faze (1,25 mg do 3,75 mg dnevno) postoje tablete od 2,5 mg koje se mogu podijeliti na dvije jednake polovine.

Pažljivo praćenje vitalnih znakova (srčana frekvencija, krvni pritisak) i simptomi pogoršanja srčane slabosti preporučuje se tokom faze titracije. Simptomi se mogu dogoditi već u toku prvog dana nakon početka terapije.

**Modifikacija liječenja**

Ako se maksimalna preporučena doza ne podnosi dobro, treba uzeti u obzir postepeno smanjenje doze.

U slučaju prolaznog pogoršanja srčane slabosti, hipotenzije ili bradikardije, prilagođavanje doza istovremeno primijenjenim lijekovima treba uzeti u obzir. Privremeno smanjenje doze bisoprolola ili prekida liječenja takođe treba uzeti u obzir.

Ponovno uvođenje i/ili povećanje doze bisoprolola uvijek treba uzeti u obzir kada pacijent postane ponovo stabilan.

Ako se uzme u obzir prekid liječenja, preporučuje se postepeno smanjenje doze, jer naglo povlačenje može dovesti do akutnog pogoršanja stanja pacijenta.

**Trajanje liječenja**

Liječenje stabilne hronične srčane slabosti sa bisoprololom je dugotrajno liječenje.

**Smanjenje bubrežne ili jetrene funkcije**

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

**Stariji pacijenti**

Nije potrebno prilagođavanje doze.

**Pedijatrijska populacija**

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

Način primjene

Oralna primjena.

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

* 1. **Kontraindikacije**

Bisoprolol je kontraindikovan kod pacijenata sa:

* preosjetljivost na bisoprolol ili na bilo koji drugi sastojak lijeka navedenih u dio 6.1,
* akutne srčane slabosti ili epizode dekompenzovane srčane insuficijencije koja zahtijeva intravenoznu primjenu inotropne terapije,
* kardiogeni šok,
* AV-blok II i III stepena (bez pejsmekera),
* 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 Rejnaudovog sindroma,
* neliječeni feohromocitom (pogledati dio 4.4) i
* metabolička acidoza.

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

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

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

Početak i prestanak liječenja bisoprololom zahtijeva redovno praćenje pacijenta.

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

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

Bisoprolol se mora pažljivo primijeniti kod:

* srčane insuficijencije (liječenje stabilne hronične srčane slabosti sa bisoprololom treba započeti sa posebnom fazom titracije (za više detalja, pogledati dio 4.2)).
* bronhospazma (bronhijalna astma, opstruktivna bolest disajnih puteva),
* dijabetičara koji imaju značajne fluktuacije u nivou šećera u krvi jer može prikriti simptome hipoglikemije,
* lica koja su na strogoj dijeti,
* lica koja su na terapiji desenzibilizacije. Kao i drugi beta-blokatori, bisoprolol može povećati osjetljivost prema alergenima i pojačati težinu anafilaktičke reakcije. Liječenje adrenalinom ne daje uvijek očekivane terapijske efekte,
* lica koja imaju AV-blok prvog stepena,
* Prinzmetalove angine,
* periferne arterijske okluzivne bolesti (pogoršanje simptoma može se pojaviti naročito na početku terapije) i
* opšte anestezije.

Kod pacijenata podvrgnutih opštoj anesteziji beta-blokada smanjuje pojavu aritmija i infarkta miokarda tokom uvođenja anestezije i intubacije, te u postoperativnim periodom. Trenutno se preporučuje da se održavanje beta-blokade nastavlja perioperativno. Anesteziolog mora znati za beta-blokadu zbog potencijalnih interakcija sa drugim lijekovima, što može uzrokovati bradiaritmiju, slabljenje refleksne tahikardije i smanjiti refleksnu sposobnost kompenzacije gubitka krvi. Ako je prije operacije potrebno ukinuti terapiju beta-blokatorima, to bi trebalo sprovoditi postepeno 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 sa hroničnom opstruktivnom bolestima disajnih puteva, osim ukoliko postoje opravdani klinički razlozi za njihovu upotrebu. Ukoliko takvi razlozi postoje, bisoprolol se treba koristiti sa oprezom. Kod pacijenata sa opstruktivni bolestima disajnih puteva, terapiju bisoprololom treba početi najnižom mogućom dozom i pacijente treba pažljivo pratiti za nove simptome (t.j. dispneja, netolerancija vežbanja, kašalj). Kod bronhijalne astme ili drugih hroničnih plućnih bolesti, koje mogu uzrokovati simptome, preporučuje se istovremena bronhodilatatorna terapija. Povremeno povećanje otpora disajnih puteva se može pojaviti kod pacijenata sa astmom, stoga doza beta-2 stimulansa mora biti povećana.

Kombinacija bisoprolola sa antagonistima kalcijuma verapamil ili diltiazem tipa ili sa antihipertenzivima centralnog djelovanja uglavnom se ne preporučuje (pogledati dio 4.5.).

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

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

Simptomi tireotoksikoze mogu biti prikriveni tokom terapije sa bisoprololom.

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

**4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije**

*Kombinacije koje se ne preporučuju*

Antagonisti kalcijuma verapamil tipa i u manjoj mjeri diltiazem tipa:

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

Antiaritmički lijekovi klase I (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): Uticaj na vrijeme atrio-ventrikularnog sprovođenja može biti potenciran i negativni inotropni efekat povećan (kada se primjenjuje kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabosti).

Centralno djelujući antihipertenzivni lijekovi kao klonidin i ostali (npr. metildopa, moksonodin, rilmenidin): istovremena primjena centralno djelujućih antihipertenziva može dovesti do smanjenje srčane frekvencije i minutnog volumena srca, vazodilatacija). Nagli prekid, može povećati rizik od „rebound hipertenzije“.

*Kombinacije koje treba koristiti sa oprezom*

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

Antiaritmički lijekovi klase I (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): Uticaj na vrijeme atrio-ventrikularnog sprovođenja može biti potenciran i negativni inotropni efekat povećan (kada se primjenjuje kod pacijenata sa hipertenzijom i anginom pektoris).

Antiaritmički lijekovi klase III (npr. amiodaron): Uticaj na vrijeme atrio-ventrikularnog sprovođenja može biti potenciran.

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

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

Inzulin i oralni antidijabetici: potenciraju hipoglikemijsko djelovanje. Blokada beta-adrenoreceptora može prikriti simptome hipoglikemije.

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

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

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

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

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

Simpatomimetici: Kombinacija sa bisoprololom može smanjiti dejstvo oba lijeka. Veće doze epinefrina mogu biti neophodni u tretmanu alergijskih reakcija.

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

*Kombinacije koje treba razmotriti*

Meflokin: može povećati rizik od bradikardije.

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

**4.6. Trudnoća i dojenje**

*Trudnoća*

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

Bisoprolol se ne preporučuje tokom trudnoće, osim ako to nije neophodno. U slučaju da je neophodan tretman sa bisoprololom, mora se trajno pratiti uteroplacentarna cirkulacija i rast fetusa. U slučaju štetnih djelovanja na trudnoću ili fetus preporučuje se razmotriti alternativno liječenje. Novorođenče treba pažljivo pratiti. Simptomi hipoglikemije i bradikardije se očekuju u toku prva tri dana.

*Laktacija*

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

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

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

**4.8. Neželjena djelovanja**

Neželjena djelovanja su kategorizovana prema organskim sistemima.

Učestalost neželjenih dejstava definisana je kao: vrlo često (≥ 10), često (≥ 1/100 do < 1/10), manje često (≥ 1/1.000 do < 1/100), rijetko (≥ 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-sprovođenja, bradikardija i pogoršanje već postojeće srčane slabosti (kod pacijenata sa hipertenzijom ili anginom pektoris).

*Pretrage*

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

*Poremećaji nervnog sistema*

Često: vrtoglavica\*, glavobolja\*.

Rijetko: sinkopa.

*Poremećaji oka*

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

Vrlo rijetko: konjunktivitis.

*Poremećaji uha i labirinta*

Rijetko: poremećaji sluha.

*Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji*

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

Rijetko: alergijski rinitis.

*Gastrointestinalni poremećaji*

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

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

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

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.

*Vaskularni poremećaji*

Često: osjećaj hladnoće ili trnjenja u ekstremitetima, hipotenzija.

Manje često: ortostatska hipotenzija

*Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Često: astenija (kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću), umor\*.

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

*Hepatobilijarni poremećaji*

Rijetko: hepatitis.

*Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki*

Rijetko: poremećaj potencije.

*Psihijatrijski poremećaji*

Manje često: poremećaji spavanja, depresija.

Rijetko: košmarni snovi, halucinacije.

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

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

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

* posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
* posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9. Predoziranje**

Simptomi

Zbog predoziranja (npr. dnevna doza od 15 mg umjesto 7,5 mg) javili su AV-blok trećeg stepena, bradikardija i vrtoglavica. Najčešći očekivani simptomi pri predoziranju sa beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna srčana insuficijencija i hipoglikemija. Do sada je nekoliko slučajeva predoziranja (maksimalno: 2.000 mg) sa bisoprololom zabilježeno kod pacijenata koji pate od hipertenzije i/ili koronarne bolesti srca pokazujući bradikardiju i/ili hipotenziju; svi pacijenti su se oporavili. Postoje široke interindividualne varijacije u osjetljivosti sa jednom visokom dozom bisoprolola i pacijenti sa srčanom slabošću su vjerovatno vrlo osjetljivi. Stoga je obavezno pokrenuti liječenje ovih pacijenata sa postepenim povećenjem doze doze prema šemi navedenoj u dijelu 4.2.

Tretman

Pri predoziranju, terapiju bisoprololom treba odmah prekinuti i obezbijediti suportivno i simptomatsko liječenje.

Ograničeni podaci pokazuju da se bisoprolol teško odstranjuje dijalizom. Na osnovu očekivanih farmakoloških djelovanja i preporuke za druge beta-blokatore, sljedeće opšte mjere treba razmotriti kada je klinički opravdano.

Bradikardija: intravenska administracija atropina ili u slučaju neadekvatnog odgovora može se pažljivo dati izoprenalin ili neki drugi lijek sa pozitivnim hronotropnim dejstvom. Pod određenim okolnostima, može biti potrebno transvenski postaviti srčani *pejsmejker*.

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

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

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

Bronhospazam: bronhodilatatorna terapija kao izoprenalin, beta-2 simpatomimetik i/ili aminofilin.

Hipoglikemija: intravenski glukoza.

**5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

*Farmakoterapijska grupa*: beta-blokatori; selektivni beta-blokatori

*Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC):* C07AB07

Mehanizam djelovanja

Bisoprolol je potentni kardioselektivni adrenoreceptorni β1-blokator koji ne ispoljava intrinzičnu stimulirajuću aktivnost niti utiče na stabilizaciju ćelijske membrane. To samo pokazuje nizak afinitet prema beta-2 receptorima glatkih mišića bronhija i sudova, kao i na beta-2 receptore povezane sa metaboličkom regulacijom. Stoga, ne očekuje se da bisoprolol izazove bronhokonstrikcije niti beta-2 posredovane metaboličke promjene u organizmu pacijenta. Njegova beta-1 selektivnost proteže se izvan terapijskog raspona doza.

Bisoprolol se koristi u terapiji hipertenzije, angine pektoris i srčane slabosti.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Ukupno 2.647 pacijenata bilo je uključeno u CIBIS II studiji. U procentima, 83% (n = 2202) bili su u NYHA klasi III i 17% (n = 445) bili su u NYHA klasi IV. Oni su imali stabilnu simptomatsku sistoličku srčanu slabost (ejekciona frakcija ≤ 35%, na osnovu ehokardiografije). Ukupna smrtnost smanjena je sa 17,3% na 11,8% (relativno smanjenje 34%). Smanjenje iznenadne smrti (3,6% prema 6,3%, relativno smanjenje 44%) i zabilježen je smanjen broj epizoda srčane slabosti koje zahtijevaju bolničko liječenje (12% prema 17,6%, relativno smanjenje 36%). Konačno, pokazalo se značajno poboljšanje funkcionalnog statusa prema NYHA klasifikaciji. Tokom uvođenja terapije i tokom titracije bisoprolola zabilježeni su slučajevi hospitalizacije zbog bradikardije (0,53%), hipotenzije (0,23%) i akutne dekompenzacije (4,97%), ali oni nisu bili češći nego u placebo grupi (0%, odnosno 0,3% i 6,74%). Broj fatalnih i težih udara u toku ukupnog posmatranog perioda bili su 20 u grupi bisoprolola i 15 u placebo grupi.

U CIBIS III studiji ispitivano je 1.010 pacijenata u dobi ≥ 65 godina sa blagom do umjerenom hroničnom srčanom slabošću (CHF; NYHA klasa II ili III) i lijevo ventrikularnom ejekcionom frakcijom ≤ 35%, koji nisu bili tretirani prethodno sa ACE-inhibitorima, beta-blokatorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora. Pacijenti su bili liječeni kombinacijom bisoprolola i enalaprila tokom šest mjeseci do 24 mjeseca nakon početnog šestomjesečnog liječenja ili bisoprololom ili enalaprilom.

Postojao je trend prema višoj frekvenciji pogoršanja hronične srčane slabosti kada se bisoprolol primjenjivao kao početni šestomjesečni tretman. Neinferiornost grupe koja je liječena najprije bisoprololom naspram grupi liječenoj najprije enalaprilom nije dokazana u analizi po protokolu, iako su te dvije strategije za početak CHF liječenja pokazale sličnu stopu primarnog ishoda, kombinacija smrti i hospitalizacije na kraju ispitivanja (32,4% u grupi koja je najprije liječena bisoprololom naspram 33,1% u grupi koja je najprije liječena enalaprilom, populacija koja je predmet analize po protokolu).  
Studija pokazuje da se bisoprolol takođe može koristiti kod starijih pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću sa blagom do umjerenom bolešću.

U akutnoj primjeni kod pacijenata sa koronarnom bolesti srca bez hronične srčane slabosti, bisoprolol smanjuje broj otkucaja srca i volumen moždanog udara, a time i minutni volumen srca i potrošnju kiseonika. 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 sa anginom, blokada beta1-receptora smanjuje djelovanje srca i time smanjuje potrebu za kiseonikom. Zbog toga je bisoprolol efikasan u eliminisanju ili smanjenju simptoma.

**5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

Apsorpcija

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

Distribucija

Volumen distribucije je 3,5 l/kg. Bisoprolol se svega oko 30% veže za plazmatske proteine.

Biotransformacija i eliminacija

Bisoprolol se izlučuje na dva načina, i to: 50% metabolizuje se u jetri do neaktivnih metabolita koji se zatim izlučuju putem bubrega, a preostalih 50% se izlučuje putem bubrega u nepromijenjenom obliku. Ukupni klirens je oko 15 l/h. Poluživot u plazmi od deset do 12 sati daje dejstvo 24 sata nakon doziranja jednom dnevno.

Lineranost

Kinetika bisoprolola je linearna i nezavisna od uzrasta.

Posebna populacija

Budući da se eliminacija odvija u bubrezima i jetri u istoj mjeri doza prilagođavanja nije potrebna za pacijente sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrežne insuficijencije. Farmakokinetika kod pacijenata sa stabilnom hroničnom srčanom slabošću i sa smanjenom funkcijom jetre ili bubrega nije ispitivana. Kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću (NYHA stepen III) plazmatske koncentracije bisoprolola su veće i poluživot je produžen u odnosu na zdrave dobrovoljce. Maksimalne koncentracije u plazmi u ravnotežnom stanju su 64 ng/ml ± 21 ng/ml, u dnevnoj dozi od 10 mg i poluživot je 17 ± 5 sati.

**5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Pretklinički podaci bazirani na konvencionalnim studijama bezbjednosti, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti ili kancerogenosti nisu pokazale opasnosti po ljudi. Poput drugih beta-blokatora, bisoprolol u velikim dozama izazvao je toksičnost kod majki (smanjen unos hrane i smanjuje tjelesnu težinu) i toksičnost kod embriona/fetusa (povećana incidencija resorpcije, smanjene porođajne težine potomaka, usporen fizički razvoj), ali nije bio teratogen.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

*Tabletno jezgro:*

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

Krospovidon;

Glicerol dibehenat;

*Film obloga:*

Opadry žuti (hipromeloza; titan dioksid E171; makrogol 400 i gvožđe-oksid žuto E172);

**6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primenjivo.

**6.3 Rok trajanja**

Tri (3) godine

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°С u originalnom pakovanju, zaštićeno od vlage.

**6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Film tablete su pakovane u blister pakovanje (PVC/PVdC/Al folija) koji sadrži 10 tableta. Kutija sadrži 30 film tableta (3 blistera), uz priloženo uputstvo.

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

Nema posebnih zahtjeva.

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

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

# **7. Proizvođač**

Alkaloid AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski 12

1000 Skopje, Republika Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

Alkaloid AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski 12

1000 Skopje, Republika Makedonija

# **Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak broj 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

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

Bipresso, 30 x 5 mg, film tableta. 04-07.3-2-2598/18 od 18.01.2019

Bipresso, 30 x 10 mg, film tableta.04-07.3-2-2617/18 od 18.01.2019

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Januar, 2019 g.