

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Concor COR 1,25 mg filmom obložene tablete

Concor COR 2,5 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Concor COR 1,25 mg: Jedna tableta sadrži 1,25 mg bisoprololfumarata.

Concor COR 2,5 mg: Jedna tableta sadrži 2,5 mg bisoprololfumarata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Concor COR 1,25 mg: bijele, okrugle filmom obložene tablete,

Concor COR 2,5 mg: bijele filmom obložene tablete, oblika srca, s razdjelnim urezom.

Tableta s razdjelnim urezom se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja 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 zatajenja 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 zatajenja).

Preporučuje se da nadležni liječnik ima iskustvo 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 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.

Najviša preporučena doza je 10 mg dnevno.

Tijekom faze titriranja preporučuje se pomno praćenje vitalnih znakova (puls, krvni tlak) i znakova pogoršanja zatajenja 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 zatajenja 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 kod 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 zatajenja srca je u pravilu dugotrajno liječenje.

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

Nema podataka o farmakokinetici bisoprolola u bolesnika s kroničnim zatajenjem 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*

Nema pedijatrijskog iskustva s primjenom bisoprolola te se njegova upotreba kod pedijatrijskih bolesnika ne može preporučiti.

#### Način primjene

Tablete bisoprolola treba uzeti ujutro i mogu se uzeti uz hranu. Trebaju se progutati s tekućinom i ne smiju se žvakati.

### **4.3. Kontraindikacije**

Bisoprolol se ne smije primjenjivati kod bolesnika s kroničnim zatajenjem srca s:

- akutnim zatajenjem srca ili tijekom epizoda dekompenzacije zatajenja srca koje zahtijevaju intravensku inotropnu terapiju
- kardiogenim šokom
- AV-blokom drugog i trećeg stupnja
- 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
- preosjetljivosti na bisoprolol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

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

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca bisoprololom zahtjeva fazu titracije lijeka.

Naročito kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca, terapija bisoprololom ne smije se iznenada prekidati, osim ukoliko je to jasno indicirano, jer nagli prekid može dovesti do akutnog pogoršanja rada srca.

Uvođenje i prekid liječenja bisoprololom zahtijeva redovito praćenje.

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

- dijabetes melitus ovisan 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)
- dijabetes melitusa s velikim promjenama vrijednosti glukoze u krvi; simptomi hipoglikemije 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. 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.
- periferne arterijske okluzivne bolesti. Pogoršanje simptoma može se pojaviti naročito na početku liječenja
- opće anestezije

Kod 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. Anesteziolog 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 antiaritmicima 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, Concor 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 beta<sub>2</sub>-stimulansa.

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

Kod bolesnika s feokromocitomom bisoprolol se ne smije primjenjivati dok se ne izvrši blokada alfa-receptora.

Liječenje bisoprololom može prikriti simptome tireotoksikoze.

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

##### Kombinacije koje se ne preporučuju:

Antagonisti kalcija verapamilskog tipa i, u manjoj mjeri, diltiazemskog tipa: negativan utjecaj na kontraktilnost i atrioventrikularnu provodljivost. Intravenska primjena verapamila kod 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 negativnog inotropnog učinka.

Antihipertenzivi koji djeluju centralno kao što su klonidin i drugi (npr. metildopa, moksonidin, rilmenidin): istodobna primjena antihipertenziva koji djeluju centralno može pogoršati zatajenje srca smanjenjem centralnog simpatičkog tonusa (usporenje pulsa i minutnog volumena, vazodilatacija). Nagli prekid liječenja, naročito prije prekida liječenja beta-blokatorom, može povećati rizik od povratne („rebound,“) hipertenzije.

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

Antagonisti kalcija dihidropiridinskog tipa kao što su felodipin i amlodipin: istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije, a kod bolesnika sa zatajenjem srca ne može se isključiti niti povećani rizik od daljnjeg pogoršanja istisne funkcije ventrikula

Antiaritmici skupine III (npr. amiodaron): moguća pojava produljenja atrioventrikularnog 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 atrioventrikularno vrijeme provođenja i pojačati rizik od bradikardije.

Inzulin i oralni antidijabetici: 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 također dio 4.4.).

Glikozidi digitalisa: usporenje pulsa, produljenje atrioventrikularnog vremena provođenja.

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

Beta-simpatomimetici (npr. izoprenalin, dobutamin): kombinacija s bisoprololom može umanjiti učinak obaju lijekova.

Simpatomimetici koji aktiviraju i beta- i alfa-adrenoreceptore (npr. noradrenalin, adrenalin): kombinacije s bisoprololom mogu istaknuti njihov vazokonstriksijski učinak posredovan alfa-adrenoreceptorima, što

može dovesti do povišenja tlaka i egzacerbacije intermitentne klaudikacije. Smatra se da su ove interakcije vjerojatnije s 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 monoaminooksidaze (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 placentalnu 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 beta-blokatorima 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 studiji s bolesnicima s koronarnom bolesti, 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 ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

#### Srčani poremećaji:

Vrlo često: bradikardija.

Često: pogoršanje zatajenja 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 sredoprjsja:

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 (pruritus, crvenilo, osip i angioedem).

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: erektilna disfunkcija.

#### 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

## **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) kod 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 pacemakera.

Hipotenzija: intravenski dati tekućinu i vazopresore. Intravenska primjena glukagona može biti korisna.

AV blok (drugog ili trećeg stupnja): bolesnike treba biti pažljivo pratiti i liječiti infuzijom izoprenalina ili ugradnjom transvenskog pacemakera.

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.

#### 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 ≤ 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  $\geq 65$  godina s blagim do umjerenim kroničnim zatajenjem srca (CHF; NYHA II ili III) i lijevom ventrikularnom e젝cijskom 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 enalapila 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.

Kod kratkotrajne primjene kod bolesnika s koronarnom srčanom bolesti bez kroničnog zatajenja srca, bisoprolol smanjuje srčanu frekvenciju i udarni volumen te stoga srčani izbačaj i potrošnju kisika. Kod dugotrajne primjene smanjuje se početno povišeni periferni otpor.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon oralne primjene, bisoprolol se apsorbira iz probavnog sustava i ima bioraspoloživost od oko 90%.

### Distribucija

Volumen distribucije je 3,5 l/kg. Vežanje na bjelančevine plazme je oko 30%.

### Biotransformacija i eliminacija

Bisoprolol se izlučuje iz tijela preko dva puta. 50% se metabolizira u jetri u inaktivne metabolite koji se potom izlučuju bubrezima. Ostalih 50% izlučuje se bubrezima u nemetaboliziranom obliku.

Ukupan klirens bisoprolola je otprilike 15 l/h. Poluvrijeme života u plazmi od 10-12 sati omogućuje 24 satni učinak nakon jedne dnevne doze.

### Linearnost

Kinetika bisoprolola je linearna i neovisna o dobi.

### Posebne populacije

Kako se eliminacija odvija jednakim obimom i u jetri i u bubrezima, prilagodavanje doze za bolesnike sa smanjenom funkcijom jetre ili bubrega u pravilu nije potrebno. Farmakokinetika kod bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca i sa smanjenom jetrenom ili bubrežnom funkcijom nije bila proučavana.

Kod bolesnika s kroničnim zatajenjem 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 otkrivaju poseban rizik za ljude temeljen na konvencionalnim ispitivanjima farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i karcinogenosti. Poput drugih beta-blokatora, bisoprolol je u visokim dozama uzrokovao majčinsku (smanjeni unos hrane i smanjena tjelesna težina) i embrio / fetalnu toksičnost (smanjenu učestalost resorpcije, smanjenu porođajnu težinu novorođenčeta, zakašnjeli psihički razvoj), ali nije djelovao teratogeno.



## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Concor COR 1,25 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete: silicijev dioksid, koloidni, bezvodni; magnezijev stearat; kros повідon; kukuruzni škrob, prethodno geliran; kukuruzni škrob; celuloza, mikrokristalična; kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni.

Ovojnica: dimetikon; talk; makrogol 400; titanijev dioksid (E171); hipromeloza.

#### Concor COR 2,5 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete: silicijev dioksid, koloidni, bezvodni; magnezijev stearat; kros повідon; celuloza, mikrokristalična; kukuruzni škrob; kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni.

Ovojnica: dimetikon; makrogol 400; titanijev dioksid (E171); hipromeloza.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

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

#### Uvjeti čuvanja za PVC/Al blister

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

#### Uvjeti čuvanja za Al/Al blistere

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

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

Spremnik je blister s bazom od polivinilklorida i pokrovom od aluminijske folije.

Spremnik je blister s bazom i pokrovom od aluminijske folije.

Veličine pakiranja: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 i 100 tableta.

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**

Merck d.o.o., Oreškoviće va ulica 6 H/1, 10010 Zagreb

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

Concor COR 1,25 mg filmom obložene tablete: HR-H-350108325

Concor COR 2,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-061130840

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

31.10.2014./ 07.12.2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

13. siječnja 2021.