

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Concor COR[®]; 1,25 mg; film tablete
Concor COR[®]; 2,5 mg; film tablete
Concor COR[®]; 3,75 mg; film tablete
Concor COR[®]; 5 mg; film tablete
Concor COR[®]; 10 mg; film tablete

INN: bisoprolol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Concor COR; 1,25 mg; film tablete
Jedna film tableta sadrži 1,25 mg bisoprolol-fumarata.

Concor COR; 2,5 mg; film tablete
Jedna film tableta sadrži 2,5 mg bisoprolol-fumarata.

Concor COR; 3,75 mg; film tablete
Jedna film tableta sadrži 3,75 mg bisoprolol- fumarata.

Concor COR; 5 mg; film tablete
Jedna film tableta sadrži 5 mg bisoprolol-fumarata.

Concor COR; 10 mg; film tablete
Jedna film tableta sadrži 10 mg bisoprolol- fumarata.

Za listu svih pomoćnih sastanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete

Concor COR; 1,25 mg; film tablete
Bele, okrugle bikonveksne film tablete.

Concor COR; 2,5 mg; film tablete
Bele, bikonveksne film tablete, oblika srca, sa podeonom linijom sa obe strane.

Concor COR; 3,75 mg; film tablete
Skoro bele do blede žute film tablete u obliku srca sa podeonom linijom sa obe strane tableta.

Concor COR; 5 mg; film tablete
Žućkasto-bele, bikonveksne film tablete, oblika srca, sa podeonom linijom sa obe strane.

Concor COR; 10 mg; film tablete
Bikonveksne film tablete, svetlo narandžaste boje, oblika srca, sa podeonom linijom sa obe strane.

Tablete sa podeonom linijom se mogu podeliti na dve jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija stabilne hronične srčane insuficijencije sa smanjenom sistolnom funkcijom leve komore uz dodatak ACE inhibitora i diuretika, kao i po potrebi, srčanih glikozida (za dodatne informacije videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Standardna terapija hronične srčane insuficijencije (HSI) sadrži ACE inhibitor (ili blokator angiotenzin receptora u slučaju intolerancije ACE inhibitore), beta-blokator, diuretike i, po potrebi, srčane glikozide. Kada se započinje terapija bisoprololom, pacijent treba da bude u stabilnom stanju (bez akutne insuficijencije).

Preporuka je da nadležni lekar ima iskustva u lečenju hronične srčane insuficijencije.

Tokom perioda titracije i posle njega mogu da se javi prolazno pogoršanje srčane insuficijencije, hipotenzija ili bradikardija.

Doziranje

Faza titracije

Terapija stabilne hronične insuficijencije bisoprololom zahteva fazu titracije.

Terapija bisoprololom treba da se vrši postepenim povećavanjem doze prema sledećem režimu:

- 1,25 mg jednom dnevno tokom jedne nedelje, ukoliko se dobro podnosi povećati na
- 2,5 mg jednom dnevno još jednu nedelju, ukoliko se dobro podnosi povećati na
- 3,75 mg jednom dnevno još jednu nedelju, ukoliko se dobro podnosi povećati na
- 5 mg jednom dnevno tokom sledeće 4 nedelje, ukoliko se dobro podnosi povećati na
- 7,5 mg jednom dnevno u toku naredne 4 nedelje, ukoliko se dobro podnosi povećati na
- 10 mg jednom dnevno, doza održavanja.

Maksimalna preporučena doza je 10 mg jednom dnevno.

Tokom faze titracije se preporučuje pažljivo praćenje vitalnih znakova (srčani ritam, krvni pritisak) i simptoma pogoršanja srčane insuficijencije. Simptomi mogu da se jave već tokom prvog dana po započinjanju terapije.

Modifikacija terapije

Ukoliko se maksimalna preporučena doza loše podnosi, treba razmotriti postepeno smanjivanje doze.

U slučaju prolaznog pogoršanja srčane insuficijencije, hipotenzije ili bradikardije treba ponovo razmotriti doziranje lekova koji se istovremeno primenjuju sa bisoprololom. Takođe, može biti neophodno privremeno smanjivanje doze bisoprolola ili čak obustavljanje terapije bisoprololom.

Ponovno započinjanje i/ili povećanje doze bisoprolola uvek treba da se razmotri kada se pacijent stabilizuje.

Ukoliko se razmatra obustavljanje primene leka, preporučuje se postepeno smanjivanje doze, jer nagli prekid može da dovede do akutnog pogoršanja stanja pacijenta.

Terapija stabilne srčane insuficijencije bisoprololom je obično dugoročna.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre

Nema podataka o farmakokinetici bisoprolola kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom i oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Povećanje doze kod ovih pacijenata treba vršiti sa dodatnim oprezom.

Starije osobe

Nije neophodno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih iskustava sa primenom bisoprolola u pedijatrijskoj populaciji, zbog čega se ne preporučuje njegova upotreba kod dece.

Način primene

Bisoprolol tablete treba uzimati ujutru i mogu da se uzimaju sa hranom. Treba ih progutati sa tečnošću i ne treba ih žvakati.

4.3. Kontraindikacije

Bisoprolol je kontraindikovano kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom i:

- preosetljivost na bisoprolol ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje su navedene u odeljku 6.1;
- akutnom srčanom insuficijencijom ili tokom epizode dekompenzovane srčane insuficijencije koja zahteva i.v. inotropnu terapiju;
- kardiogenim šokom;
- AV blokom drugog ili trećeg stepena;
- sindromom bolesnog sinusnog čvora;
- sinoatrijalnim (SA) blokom;
- simptomatskom bradikardijom;
- simptomatskom hipotenzijom;
- teškim oblikom bronhijalne astme;
- teškim oblicima periferne arterijske okluzivne bolesti i teškim oblicima *Raynaud*-ovog sindroma;
- nelečenim feohromocitomom (videti odeljak 4.4);
- metaboličkom acidozom;

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Terapija stabilne hronične srčane insuficijencije bisoprololom treba da bude započeta titracijom fazom.

Posebno kod pacijenata sa ishemijskom bolesti srca, terapija bisoprololom se ne sme naglo prekinuti osim ukoliko je jasno indikovano, jer to može da dovede do prolaznog pogoršanja srčanog stanja.

Započinjanje i obustava terapije bisoprololom zahteva redovno praćenje.

Nema terapijskog iskustva sa primenom bisoprolola u terapiji srčane insuficijencije kod pacijenata sa sledećim oboljenjima i stanjima:

- insulin zavisni dijabetes melitus (tip I)
- teško oštećenje funkcija bubrega
- teško oštećenje funkcija jetre
- restriktivna kardiomiopatija
- kongenitalno srčano oboljenje
- hemodinamski značajno organsko oboljenje valvula
- tokom 3 meseca od infarkta miokarda

Bisoprolol se mora koristiti sa oprezom kod:

- bronhospazma (bronhijalna astma, opstruktivne bolesti disajnih puteva)
- dijabetes melitusa sa velikim oscilacijama u vrednostima glukoze u krvi; simptomi hipoglikemije mogu biti maskirani
- strogog gladovanja

- pacijenata kod kojih je u toku terapije desenzitizacije. Kao i drugi beta-blokatori i bisoprolol može da poveća osetljivost na alergene i težinu anafilaktičke reakcije. Terapija adrenalinom ne daje uvek očekivan terapijski efekat.
- AV bloka prvog stepena
- Prinzmetal-ove angine, Primećeni su slučajevi koronarnog vazospazma. Uprkos njegovoj visokoj beta₁ selektivnost, napadi angine ne mogu biti potpuno isključeni kada se bisoprolol daje pacijentima sa Prinzmetal-ovom anginom
- periferne arterijske okluzivne bolesti (intenziviranje tegoba može da se javi posebno na početku terapije)
- opšte anestezije.

Kod pacijenata koji će biti podvrgnuti opštoj anesteziji, beta-blokada smanjuje pojavu aritmija i ishemije miokarda tokom indukcije i intubacije, kao i u postoperativnom periodu. Trenutno se preporučuje da se nastavi sa održavanjem beta-blokade perioperativno. Anesteziolog treba da bude upoznat sa beta-blokadom zbog moguće interakcije sa drugim lekovima, koje mogu da dovedu do bradiaritmije, smanjene refleksne tahikardije i smanjene refleksne sposobnosti da se kompenzuje gubitak krvi. Ukoliko je neophodno da se prekine terapija beta-blokatorima pre operacije, ona treba postepeno da se smanjuje i da bude ukinuta ukupno 48 sati pre implementacije anestezije.

Kombinacija bisoprolola sa blokatorima kalcijumskih kanala tipa verapamila ili diltiazema, sa klasom I antiaritmika i sa antihipertenzivnim lekovima koji imaju centralno dejstvo obično se ne preporučuje (za detalje pogledajte odeljak 4.5.).

Iako kardioselektivni (beta₁) beta-blokatori imaju manji uticaj na funkciju pluća u odnosu na neselektivne beta-blokatore, kao i za sve beta-blokatore, važi da njihovu primenu treba izbegavati kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, osim ukoliko postoje opravdani klinički razlozi za njihovu upotrebu. Ukoliko takvi razlozi postoje, Concor COR treba koristiti sa oprezom. Kod pacijenata sa opstruktivnim bolestima disajnih puteva, terapiju bisoprololom treba započeti najnižom mogućom dozom i pacijente treba pažljivo pratiti zbog pojave novih simptoma (npr. dispnea, nepodnošenje fizičke aktivnosti, kašalj). Kod bronhijalne astme ili drugih hroničnih opstruktivnih oboljenja pluća, koja mogu da izazovu pojavu simptoma, uporedo je potrebna i terapija bronhodilatatorima. Ponekad može da dođe do povećanja otpora u disajnim putevima kod bolesnika sa astmom, zbog čega može biti potrebno da se poveća doza beta₂-agonista.

Pacijentima sa psorijazom ili sa anamnezom psorijaze treba primeniti beta-blokatore (npr. bisoprolol) samo posle pažljive procene odnosa koristi i rizika.

Kod pacijenata sa feohromocitomom bisoprolol treba primeniti samo nakon blokade alfa receptora.

Tokom terapije bisoprololom simptomi tireotoksikoze mogu da budu maskirani.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kombinacije koje nisu preporučljive:

Blokatori kalcijumskih kanala tipa verapamila i u manjoj meri tipa diltiazema:

Negativan uticaj na kontraktilnost i atrioventrikularno sprovođenje. Intravenska primena verapamila kod pacijenata na terapiji beta-blokatorima može da dovede do izrazite hipotenzije i atrio-ventrikularne blokade.

Klasa I antiaritmika (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): moguća potencijacija dejstva na atrio-ventrikularno vreme sprovođenja i intenziviranje negativnog inotropnog dejstva.

Antihipertenzivni lekovi sa centralnim dejstvom kao što su klonidin i drugi (npr. metildopa, moksonodin, rilmenidin): kombinacija terapije sa centralno delujućim antihipertenzivima može da dovede do pogoršanja srčane insuficijencije usled smanjenja centralnog simpatičkog tonusa (usporenje rada srca i smanjenje minutnog volumena, vazodilatacija). Nagli prekid terapije, posebno neposredno pre završetka terapije beta blokatorom može da poveća rizik od ponovljene pojave hipertenzije (“*rebound* hipertenzije”).

Kombinacije koje se moraju koristiti sa oprezom:

Blokatori kalcijumskih kanalata dihidropiridina kao što su felodipin i amlodipin:

Istovremena primena može da poveća rizik od nastanka hipotenzije, a rizik od daljeg oštećenja funkcije ventrikularne pumpe kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, ne može biti isključen.

Klasa III antiaritmika (npr. amjodaron): uticaj na atrio-ventrikularno vreme sprovođenja može da bude pojačan.

Lokalna primena beta-blokatora (npr. u kapima za oči kod terapije glaukoma) može da pojača sistemsko dejstvo bisoprolola.

Parasimpatomimetici: kombinovana terapija može da produži atrio-ventrikularno vreme sprovođenja i poveća rizik od bradikardije.

Insulin i oralni antidiabetici: izraženiji hipoglikemijski efekt. Blokada beta-adrenergičkih receptora može da zamaskira simptome hipoglikemije.

Anestetički agensi: slabljenje refleksne tahikardije i povećan rizik od nastanka hipotenzije (za dalje informacije o opštoj anesteziji videti odeljak 4.4).

Glikozidi digitalisa: usporenje rada srca, produženje atrio-ventrikularnog vremena sprovođenja.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL): NSAIL mogu da smanje hipotenzivni efekat bisoprolola.

Beta-simpatomimetici (npr. izoprenalin, dobutamin): kombinacija sa bisoprololom može da smanji efekte oba leka.

Simpatomimetici koji aktiviraju alfa- i beta-adrenergičke receptore (npr. noradrenalin, adrenalin): kombinacija sa bisoprololom može da demaskira alfa-adrenergičkim receptorom posredovano vazokonstriktorno dejstvo ovih simpatomimetika, dovodeći do porasta krvnog pritiska i pogoršanja intermitentne klaudikacije. Takve interakcije su češće kod neselektivnih beta-blokatora.

Istovremena primena sa antihipertenzivnim lekovima kao i sa drugim lekovima koji mogu snižavati krvni pritiska (npr. triciklični antidepressivi, barbiturati, fenitiazini) može da poveća rizik od hipotenzije.

Kombinacije koje treba razmotriti:

Meflokin: povećan rizik od nastanka bradikardije.

Inhibitori monoaminoooksidaze (izuzev MAO-B inhibitora): povećan hipotenzivni efekat beta-blokatora ali i rizik od hipertenzivne krize.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Bisoprolol ispoljava farmakološke efekte koji mogu imati štetno dejstvo na trudnoću i/ili plod/novorodenče. Generalno, beta-blokatori smanjuju prokrvljenost placentе koja se dovodi u vezu sa zaostalim razvojem, intrauterinom smrću, abortusom ili prevremenim porođajem. Neželjena dejstva (npr. hipoglikemija i bradikardija) mogu da se jave i kod ploda i kod novorođenčeta. Ukoliko je terapija beta-blokatorima neophodna, poželjna je primena selektivnih blokatora β_1 adrenergičkih receptora.

Bisoprolol ne treba da se koristi tokom trudnoće, osim ukoliko je to neophodno. Ukoliko se terapija bisoprololom smatra neophodnom, treba pratiti uteroplacentalni protok krvi i razvoj ploda. U slučaju štetnog dejstva na trudnoću ili na plod treba razmisliti o alternativnoj terapiji. Novorođenče treba pažljivo pratiti. Simptomi hipoglikemije i bradikardije se mogu očekivati u prva 3 dana po rođenju.

Dojenje:

Nije poznato da li se ovaj lek izlučuje u majčino mleko. Zato se dojenje ne preporučuje tokom primene bisoprolola.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

U studijama, kod pacijenata sa koronarnim oboljenjem srca bisoprolol nije smanjivao psihofizičku sposobnost prilikom upravljanja vozilima. Međutim, s obzirom na individualne varijacije u reakcijama na lek, sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama može biti oslabljena. Ovo treba uzeti u obzir pogotovo na početku terapije, nakon eventualne promene leka kao i u kombinaciji sa alkoholom.

4.8. Neželjena dejstva

Procena neželjenih reakcija je zasnovana na sledećim učestalostima po grupama:

Veoma česta ($\geq 1/10$)

Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retka ($< 1/10000$)

Nepoznata učestanost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Kardiološki poremećaji

Veoma često: bradikardija

Često: pogoršanje srčane insuficijencije

Povremeno: poremećaj AV sprovodljivosti.

Ispitivanja

Retko: povećanje nivoa triglicerida, povećane vrednosti enzima jetre (ALT, AST).

Poremećaji nervnog sistema

Često: vrtoglavica, glavobolja.

Retko: sinkopa

Poremećaji oka

Retko: smanjeno lučenje ili sekrecija suza (uzeti u obzir kod pacijenata koji nose kontaktna sočiva)

Veoma retko: konjunktivitis.

Poremećaji uha i labirinta

Retko: poremećaj sluha

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeno: bronhospazam kod pacijenata sa anamnezom bronhijalne astme ili opstruktivne bolesti pluća

Retko: alergijski rinitis

Gastrointestinalni poremećaji

Često: gastrointestinalne tegobe kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, konstipacija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Retko: hipersenzitivne reakcije (svrab, crvenilo, osip i angioedem)

Veoma retko: alopecija. Beta-blokatori mogu da aktiviraju psorijazu, pogoršaju stanje ili dovedu do pojave osipa nalik psorijazi.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Povremeno: mišićna slabost, grčevi u mišićima

Vaskularni poremećaji

Često: osećaj hladnoće ili trnjenja ekstremiteta, hipotenzija
Povremeno: ortostatska hipotenzija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često: astenija, zamor.

Hepatobilijarni poremećaji

Retko: hepatitis

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Retko: erektilna disfunkcija

Psihijatrijski poremećaji

Povremeno: poremećaj sna, depresija.

Retko: noćne more, halucinacije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Kod predoziranja (npr. dnevna doza od 15 mg umesto 7,5 mg) primećen je AV blok trećeg stepena, bradikardija i vrtoglavica. Uopšte, najčešći očekivani znaci kod predoziranja beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna srčana insuficijencija i hipoglikemija. Do danas je prijavljeno nekoliko slučajeva predoziranja (maksimum: 2000 mg) bisoprololom kod pacijenata koji boluju od hipertenzije i/ili koronarne bolesti srca koji su imali bradikardiju i/ili hipotenziju; svi pacijenti su se oporavili. Osetljivost na visoke pojedinačne doze bisoprolola individualno variraju, što je naročito izraženo kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Zbog toga je obavezno da se kod ovih pacijenata terapija započne postepenim povećavanjem doze u skladu sa šemom koja je data u odeljku 4.2.

Terapija

Ukoliko dođe do predoziranja, treba odmah obustaviti terapiju bisoprololom i treba primeniti simptomatsku i suportivnu terapiju. Ograničeni podaci ukazuju da se bisoprolol teško dijalizuje. Na osnovu očekivanih farmakoloških dejstava i preporuka za druge beta-blokatore, sledeće opšte mere treba da budu preduzete ukoliko to klinička slika zahteva.

Bradikardija:

Intravenski primeniti atropin. Ukoliko je odgovor neadekvatan, oprezno treba dati izoprenalin ili drugi agens sa pozitivnim hronotropnim osobinama. U nekim slučajevima, može biti neophodna ugradnja pejsmejkera.

Hipotenzija: Primeniti intravensku nadoknadu tečnosti i vazopresore. Intravenski glukagon može biti koristan.

AV blok (drugog ili trećeg stepena): Pacijente treba pažljivo pratiti i lečiti infuzijom izoprenalina ili ukoliko je neophodno, može da se ugradi srčani pejsmejker.

Akutno pogoršanje srčane insuficijencije: intravenski primeniti diuretike, inotropne lekove kao i vazodilatatore.

Bronhospazam: Primena terapije bronhodilatatorima kao što su izoprenalin, beta₂-simpatomimetici i/ili aminofilin.

Hipoglikemija: Intravenski primeniti glukozu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: blokatori beta adrenergičkih receptora, selektivni

ATC šifra: C07AB07

Mehanizam dejstva

Bisoprolol je visoko selektivan blokator β₁-adrenergičkih receptora, bez intrinzičkih stimulišućih aktivnosti i bez relevantne stabilizacije membranskih aktivnosti. Jedino pokazuje nizak afinitet za β₂-receptore glatkih bronhijalnih mišića i krvnih sudova kao i za β₂-receptore metaboličke regulacije. Zbog toga se od bisoprolola u načelu ne očekuje da utiče na otpor u disajnim putevima i β₂-posredovane metaboličke efekte. β₁-selektivnost bisoprolola izlazi van terapijskog doznog opsega.

Klinička efikasnost i bezbednost

Ukupno 2647 pacijenata je obuhvaćeno CIBIS II studijom. 83% (n=2202) su bili u III klasi NYHA i 17% (n=445) u IV klasi NYHA. Imali su stabilnu simptomatsku srčanu insuficijenciju (ejekciona frakcija <35%, na osnovu ehokardiografije). Ukupan mortalitet je smanjen sa 17,3% na 11,8% (relativno smanjenje 34%). Primećeno je smanjenje iznenadne smrti (3,6% u odnosu na 6,3%, relativno smanjenje za 44%) kao i smanjen broj epizoda srčane insuficijencije koji zahteva hospitalizaciju (12% u odnosu na 17,6%, relativno smanjenje za 36%). Konačno, pokazano je značajno poboljšanje funkcionalnog statusa prema NYHA klasifikaciji. Tokom uvođenja terapije bisoprololom i titracije doza pacijenti su hospitalizovani zbog bradikardije (0,53%), hipotenzije (0,23%) i akutne dekompenzacije (4,97%), ali nisu bili češći nego u placebo grupi (0%, 0,3% i 6,47%). Broj onesposobljavajućih moždanih udara i moždanih udara sa smrtnim ishodom tokom ukupnog perioda studije je bio 20 u grupi sa bisoprololom i 15 u placebo grupi.

CIBIS III studija je obuhvatila 1010 pacijenata starijih od 65 godina sa blagom ili umerenom hroničnom srčanom insuficijencijom (HSI; NYHA klasa II ili III) i ejakcionom frakcijom leve komore ≤35%, koji prethodno nisu bili lečeni ACE inhibitorima, beta-blokatorima ili blokatorima angiotenzin receptora. Pacijenti su bili lečeni kombinacijom bisoprolola i enalapрила od 6 do 24 meseca nakon početne šestomesečne monoterapije bisoprololom ili enalaprilom.

Uočeno je češće pogoršanje hronične srčane insuficijencije kada je bisoprolol bio korišćen kao monoterapija tokom prvih 6 meseci. Nije dokazana neinferiornost inicijalne terapije bisoprololom u odnosu na inicijalnu terapiju enalaprilom u analizi po protokolu, iako su dve strategije za započinjanje terapije HSI pokazale slične vrednosti kombinovanog parametra praćenja stope smrtnosti i hospitalizacija na kraju studije (32,4% u bisoprolol-prvo grupi prema 33,1% u enalapril-prvo grupi, per-protokol populacija).

Studija pokazuje da bisoprolol može takođe da se koristi kod starijih pacijenata sa blagom do umerenom hroničnom srčanom insuficijencijom.

Bisoprolol se takođe koristi u terapiji hipertenzije i angine pectoris.

Kod akutne terapije pacijenata sa koronarnom srčanom bolešću bez srčane insuficijencije, bisoprolol usporava srčani ritam i smanjuje udarni volumen što dovodi do smanjenja ejskione frakcije i potrošnje kiseonika. Hronična primena bisoprolola smanjuje inicijalno povećan periferni otpor.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Bisoprolol se resorbuje iz GIT-a i ima biološku raspoloživost od približno 90% nakon oralne primene.

Distribucija

Volumen distribucije iznosi 3,5 L/kg. Vezivanje bisoprolola za proteine plazme iznosi oko 30%.

Biotransformacija i eliminacija

Bisoprolol se eliminiše iz organizma na dva načina: 50% se metaboliše u neaktivne metabolite u jetri koji se izlučuju putem bubrega. Preostalih 50% se izlučuje putem bubrega u nepromenjenom obliku. Ukupni klirens je oko 15 L/sat. Poluvreme eliminacije iz plazme iznosi 10-12 sati čime je omogućeno 24-satno dejstvo kada se uzima jednom dnevno.

Linearnost

Kinetika bisoprolola je linearna i nezavisna od uzrasta pacijenta.

Posebne populacije

Kako se eliminacija podjednako vrši i putem jetre i putem bubrega, u načelu nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Farmakokinetika kod pacijenata sa stabilnom hroničnom srčanom insuficijencijom i istovremenim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega nije proučavana. Kod pacijenata sa stabilnom hroničnom srčanom insuficijencijom srca (NYHA stadijum III) koncentracija bisoprolola u plazmi je veća, a poluvreme eliminacije je produženo u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Maksimalna koncentracija u plazmi u stabilnom stanju je 64 ± 21 nanograma/mL prilikom primene dnevne doze od 10 mg, a poluvreme eliminacije iznosi 17 ± 5 sati.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci na osnovu konvencionalnih farmakoloških studija bezbednosti, studija toksičnosti pri ponovljenom doziranju, studija genotoksičnosti i karcinogenosti, ne pokazuju poseban rizik za ljude. Kao i kod drugih beta-blokatora, visoke doze bisoprolola deluju toksično kako na skotne ženke (smanjen unos hrane i gubitak telesne mase) tako i na embrio/fetalni razvoj (povećana učestalost resorpcije, manja telesna masa mladunaca na rođenju, zastoj u fizičkom razvoju), ali bez teratogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Concor COR; 1,25 mg; film tablete

Jezgro tablete:

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

magnezijum-stearat;

krospovidon;

celuloza, mikrokristalna;

skrob, kukuruzni;

skrob, preželatinizovan;

kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni.

Film (obloga) tablete:
dimetikon 100;
talk;
makrogol 400;
titan-dioksid (E171);
hipromeloza.

Concor COR; 2,5 mg; film tablete

Jezgro tablete:
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat;
krospovidon;
celuloza, mikrokristalna;
skrob, kukuruzni;
kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni.

Film (obloga) tablete:
dimetikon 100;
makrogol 400;
titan-dioksid (E171);
hipromeloza.

Concor COR; 3,75 mg; film tablete

Jezgro tablete:
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat;
krospovidon;
celuloza, mikrokristalna;
skrob, kukuruzni;
kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni.

Film (obloga) tablete:
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
dimetikon 100;
makrogol 400;
titan-dioksid (E171);
hipromeloza

Concor COR; 5 mg; film tablete

Jezgro tablete:
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat;
krospovidon;
celuloza, mikrokristalna;
skrob, kukuruzni;
kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni.

Film (obloga) tablete:
gvožđe(III) -oksid, žuti (E172);
dimetikon 100;
makrogol 400;
titan-dioksid (E171);
hipromeloza.

Concor COR; 10 mg; film tablete

Jezgro tablete:
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat;

krospovidon;
celuloza, mikrokristalna;
skrob, kukuruzni;
kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni.

Film (obloga) tablete:
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
dimetikon 100;
makrogol 400;
titan-dioksid (E171);
hipromeloza

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

Concor COR; 1,25 mg; film tablete
Concor COR; 2,5 mg; film tablete
Concor COR; 3,75 mg; film tablete
3 godine.

Concor COR; 5 mg; film tablete
Concor COR; 10 mg; film tablete
5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Concor COR; 1,25 mg; film tablete
Concor COR; 2,5 mg; film tablete
Concor COR; 3,75 mg; film tablete
Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

Concor COR; 5 mg; film tablete
Concor COR; 10 mg; film tablete
Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC-Aluminijumski blister sa 30 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan PVC-Aluminijumski blister sa 30 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK D.O.O. BEOGRAD,
Omladinskih brigada 90v, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Concor COR; 1,25 mg; film tablete: 515-01-04134-19-002
Concor COR; 2,5 mg; film tablete: 515-01-03642-20-001
Concor COR; 3,75 mg; film tablete: 515- 01-04135-19-002
Concor COR; 5 mg; film tablete: 515-01-03643-20-001
Concor COR; 10mg; film tablete: 515-01-03644-20-004

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Concor COR; 1,25 mg; film tablete: 31.03.2015.
Concor COR; 2,5 mg; film tablete: 24.09.2014.
Concor COR; 3,75 mg; film tablete: 31.03.2015.
Concor COR; 5 mg; film tablete: 24.09.2014.
Concor COR; 10mg; film tablete: 24.09.2014.

Datum obnove dozvole:

Concor COR; 1,25 mg; film tablete: 19.10.2020.
Concor COR; 2,5 mg; film tablete: 02.07.2021.
Concor COR; 3,75 mg; film tablete: 19.10.2020.
Concor COR; 5 mg; film tablete: 02.07.2021.
Concor COR; 10mg; film tablete: 02.07.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2021.