

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

VIPREZ[®], филм таблете, 2,5 mg

Паковање: укупно 30 филм таблета, блистер, 3 x 10 филм таблета

VIPREZ[®], филм таблете, 5 mg

Паковање: укупно 30 филм таблета, блистер, 3 x 10 филм таблета

VIPREZ[®], филм таблете, 10 mg

Паковање: укупно 30 филм таблета, блистер, 3 x 10 филм таблета

1. АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД

Произвођач: **2. АЛКАЛОИД АД СКОПЈЕ**

**1. Праховска 3, Београд, Република Србија ;
место производње Панчевачки пут 38, Београд, Република Србија**

Адреса: **2. Булевар Александар Македонски 12, Скопје, Република
Македонија**

Подносилац
захтева: **АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД**

Адреса: **Праховска 3, Београд**

1. ИМЕ ЛЕКА

VIPREZ[®], 2,5 mg, филм таблете
VIPREZ[®], 5 mg, филм таблете
VIPREZ[®], 10 mg, филм таблете

ИНН: биспролол

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Једна филм таблета садржи 2,5 mg, 5 mg или 10 mg биспролол-фумарата.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Филм таблете

VIPREZ, 2,5 mg, филм таблете су округле, биконвексне филм таблете беле боје, са подеоном цртом на једној страни.

VIPREZ, 5 mg, филм таблете су округле, биконвексне филм таблете жуте боје, са подеоном цртом на једној страни.

VIPREZ, 10 mg, филм таблете су округле, биконвексне филм таблете окер-жуте боје, са подеоном цртом на једној страни.

Таблете са подеоном цртом се могу поделити на две једнаке дозе.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

- Хипертензија
- Коронарно срчано обољење (ангина пекторис)
- Терапија стабилне хроничне срчане инсуфицијенције са смањеном систолном функцијом леве коморе уз додаток АСЕ инхибитора и диуретика, и по потреби срчаних гликозида (за додатне информације видети одељак 5.1).

4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање

Терапију треба почети поступно, прво ниским дозама које се онда полако повећавају. У свим случајевима доза треба да буде индивидуално прилагођена, у односу на пулс и терапијски успех да би се избегла брадикардија.

Хипертензија

Препоручена доза је 5 mg биспролол-фумарата једном дневно.

Код благе хипертензије (дијастолни крвни притисак до 105 mmHg) терапија са 2,5 mg биспролол-фумарата једном дневно може да буде адекватна. Уколико је неопходно, доза може да буде повећана на

Број решења: 515-01-01695-15-001 од 20.01.2016. за лек VIPREZ[®], филм таблете, 30 x (2,5mg)

Број решења: 515-01-01698-15-001 од 20.01.2016. за лек VIPREZ[®], филм таблете, 30 x (5mg)

Број решења: 515-01-01697-15-001 од 20.01.2016. за лек VIPREZ[®], филм таблете, 30 x (10mg)

10 mg једном дневно. Даље повећање дозе је оправдано једино у изузетним случајевима. Максимална препоручена доза је 20 mg једном дневно.

Коронарно обољење срца (ангина пекторис)

Препоручена доза је 5 mg бисопролол-фумарата једном дневно. Уколико је неопходно, доза може да буде повећана на 10 mg једном дневно. Даље повећање дозе је оправдано једино у изузетним случајевима. Максимална препоручена доза је 20 mg једном дневно.

Стабилна хронична срчана инсуфицијенција

Стандардна терапија хроничне срчане инсуфицијенције састоји се од АСЕ инхибитора (или неког блокатора ангиотензин рецептора у случају интолеранције на АСЕ инхибиторе), бета блокатора, диуретика и по потреби срчаних гликозида. Потребно је да пацијенти буду стабилни (без акутне инсуфицијенције) када се започиње терапија бисопрололом.

Препоручљиво је да ординирајући лекар има искуства у лечењу хроничне срчане инсуфицијенције.

Пролазно погоршање срчане инсуфицијенције, хипотензија или брадикардија могу се јавити током и након периода титрације дозе.

Фаза титрације

Терапија стабилне хроничне срчане инсуфицијенције са бисопрололом захтева фазу титрације дозе.

Терапија бисопрололом се мора вршити постепеним повећањем дозе, према следећем редоследу:

- 1,25 mg једном дневно 7 дана, ако се добро подноси повећати на
- 2,5 mg једном дневно наредних 7 дана, ако се добро подноси повећати на
- 3,75 mg једном дневно наредних 7 дана, ако се добро подноси повећати на
- 5 mg једном дневно наредне 4 недеље, ако се добро подноси повећати на
- 7,5 mg једном дневно наредне 4 недеље, ако се добро подноси повећати на
- 10 mg једном дневно, као доза одржавања.

Максимална препоручена доза је 10 mg једном дневно.

У периоду титрације дозе препоручује се пажљиво праћење виталних функција пацијента (фреквенција рада срца, крвни притисак) и било каквих знакова погоршања срчане инсуфицијенције. Симптоми се могу појавити већ првог дана по започињању терапије.

Модификација терапије

Уколико се максимална препоручена доза не подноси добро, може се размотрити постепено смањење дозе.

У случају пролазног погоршања срчане инсуфицијенције, хипотензије или брадикардије препоручује се поновно разматрање дозе истовремено примењиваних лекова. Такође, може бити неопходно привремено смањивање дозе бисопролола или обустављање примене бисопролола.

Поновно започињање и/или повећавање дозе бисопролола треба увек узети у обзир када пацијент постане поново стабилан.

Уколико се разматра обустављање терапије, препоручује се постепено смањивање дозе бисопролола, јер нагли прекид терапије може довести до акутног погоршања стања пацијента.

Број решења: 515-01-01695-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (2,5mg)

Број решења: 515-01-01698-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (5mg)

Број решења: 515-01-01697-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (10mg)

Терапија стабилне хроничне срчане инсуфицијенције бисопрололом је уобичајено дуготрајна терапија.

Дозирање код специјалних група пацијената

Дозирање код инсуфицијенције јетре и/или бубрега

Код пацијената са благим до умереним оштећењем функције јетре или бубрега, није потребно прилагођавање дозе. Код пацијената са тешким оштећењем бубрега (клиренс кретинина < 20 mL/мин) и код пацијената са тешким оштећењем функције јетре, дневна доза од 10 mg бисопролол-фумарата не сме бити прекорачена. Искуство са употребом бисопролола код пацијената на дијализи је ограничено и нема индикација да је потребна измена режима дозирања.

Старије особе

Није потребно прилагођавање дозе код старијих пацијената.

Деца и адолесценти

Нема терапијског искуства са бисопрололом код деце. Његова употреба код деце због тога се не препоручује.

Начин примене

Филм таблете треба прогутати без жвакања са довољно течности ујутру пре, током или после доручка.

Трајање терапије није ограничено. Зависи од природе и тежине обољења.

Терапију леком бисопролол не треба нагло обуставити, поготову код пацијената са коронарном срчаном болешћу јер може да доведе до акутног погоршања здравственог стања пацијента. Уколико је неопходно укидање терапије, дозу треба постепено смањивати (преполовљавањем дозе у недељним размацима).

Уколико је потребно обуставити терапију пре оперативног захвата ово треба спроводити постепено и завршити 48 сати пре операције, осим у изузетним случајевима као што су тиреотоксикоза и феохромоцитом.

4.3. Контраиндикације

- преосетљивост на бисопролол или на неку од помоћних супстанци наведене у одељку 6.1;
- акутна срчана инсуфицијенција или епизода декомпензоване срчане инсуфицијенције која захтева *i.v.* инотропну терапију;
- кардиогени шок;
- AV блок другог или трећег степена ;
- синдром болесног синусног чвора ;
- синоатријални (SA) блок;
- симптоматска брадикардија ;
- симптоматска хипотензија ;
- тешки облици бронхијалне астме ;
- тешки облици оклузивне болести периферних артерија или тешки облици *Raynaud*-овог синдрома;
- нелечени феохромоцитом (видите одељак 4.4);
- метаболичка ацидоза;

Број решења: 515-01-01695-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (2,5mg)

Број решења: 515-01-01698-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (5mg)

Број решења: 515-01-01697-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (10mg)

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Терапију стабилне хроничне срчане инсуфицијенције бисопрололом треба започети специјалним титрирањем дозе.

Неопходан је опрез код лечења бисопрололом пацијената са хипертензијом или ангином пекторис и истовременом срчаном инсуфицијенцијом.

Посебно код пацијената са исхемијском болести срца, терапија бисопрололом се не сме нагло прекинути осим уколико је јасно индиковано, јер може довести до погоршања срчаног стања.

Започињање и прекид терапије бисопрололом захтева редовно праћење.

Не постоје терапијска искуства у терапији срчане инсуфицијенције бисопрололом код пацијената са следећим болестима и стањима:

- инсулин зависни дијабетес мелитус (тип I)
- тешки поремећај функције бубрега
- тешки поремећај функције јетре
- рестриктивна кардиомиопатија
- конгенитална болест срца
- хемодинамски значајно органско оштећење валвула
- инфаркт миокарда у оквиру 3 месеца.

Бисопролол се мора користити са опрезом код:

- бронхоспазма (bronхијална астма, опструктивне болести дисајних путева)
- дијабетес мелитуса са великим флукуацијама вредности глукозе у крви; симптоми хипогликемије могу бити маскирани
- строгог гладовања
- пацијената у току терапије десензитизације. Као и код других бета блокатора, бисопролол може да појача осетљивост на алергене и тежину анафилактичке реакције. Терапија епинефрином не даје увек очекиван терапијски ефекат.
- AV блока првог степена
- Принцметал-ове ангине
- оклузивне болести периферних артерија. Интензивирање симптома се може јавити посебно на почетку терапије.
- опште анестезије.

Код пацијената у општој анестезији бета-блокатори смањују инциденцу аритмија и исхемије миокарда током увода у анестезију и током интубације, и у постоперативном периоду. Сада се препоручује да се одржавање бета-блокаде настави периоперативно. Анестезиолог мора бити добро упознат са бета-блокадом због потенцијалних интеракција са другим лековима које могу довести до брадиаритмија, слабења рефлексне тахикардије и умањене рефлексне способности као компензације при губитку крви. Ако се сматра да је неопходно обуставити терапију бета-блокатором пре операције, то треба учинити постепено и у потпуности 48 сати пре анестезије.

Комбинација бисопролола са калцијумским антагонистима типа верапамила или дилтиазема, са антиаритмицима класе I и са централно делујућим антихипертензивним лековима генерално није препоручљива, за детаљније информације видети одељак 4.5.

Број решења: 515-01-01695-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (2,5mg)

Број решења: 515-01-01698-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (5mg)

Број решења: 515-01-01697-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (10mg)

Иако кардиоселективни бета 1-блокатори имају мање утицаја на функцију плућа него не-селективни бета-блокатори, као и са свим бета-блокаторима, њихову примену треба избегавати код пацијената са опструктивним болестима дисајних путева, осим ако не постоје добри клинички разлози за њихову примену. Где постоје такви разлози, бисопролол може да се користи са опрезом. Код пацијената са опструктивним болестима дисајних путева, терапију бисопрололом треба започети најнижом могућом дозом и пацијенте треба пажљиво пратити због појаве нових симптома (нпр диспнеа, неподношење физичке активности, кашаљ). У бронхијалној астми или другим хроничним опструктивним болестима плућа, где може изазвати симптоме, истовремено треба дати и терапију бронходилататорима. Повремено се може јавити повећање отпора у дисајним путевима код пацијената са астмом због чега би требало повећати дозу β_2 -агониста.

Пацијентима са псоријазом или историјом псоријазе бета-блокатор (нпр. бисопролол) треба дати тек након пажљиве процене односа користи и ризика.

Код пацијената са феохромоцитомом бисопролол може једино да се даје након претходнеблокаде алфа-рецептора.

У току терапије бисопрололом симптоми тиреотоксикозе могу бити маскирани.

Употреба лека бисопролол може дати лажно позитивне резултате допинг теста.

Почетак терапије бисопрололом захтева редовно праћење. За дозирање и начин примене видети одељак 4.2.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Комбинације које нису препоручљиве

Калцијумски антагонисти типа верапамила и у мањој мери они типа дилтиазема: Негативни утицај на контрактилност и атрио-вентрикуларну спроводљивост. Интравенска примена верапамила код пацијената на терапији бета-блокатором може довести до продубљивања хипотензије и AV блока.

Антиаритмици класе I (нпр. хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) код пацијената са хроничном срчаном инсуфицијенцијом: Ефекат на време атрио-вентрикуларног спровођења може бити појачан као и негативни инотропни ефекат.

Централно делујући антихипертензивни лекови као што су клонидин и други (нпр. метилдопа, моксонодин, рилменидин): Истовремена примена централно делујућих антихипертензивних лекова може погоршати срчану инсуфицијенцију смањењем централног симпатичког тонуса (успорење рада срца и смањење минутног волумена срца, вазодилатација). Нагли прекид, посебно пре укидања бета-блокатора, може повећати ризик од поновљене појаве хипертензије (“*rebound* хипертензије”).

Комбинације које се морају користити са опрезом

Калцијумски антагонисти типа дихидропиридина као што су фелодипин и амлодипин: Истовремена употреба може повећати ризик од хипотензије а не може се искључити ни ризик од даљег погоршања функције вентрикуларне пумпе код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом.

Број решења: 515-01-01695-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (2,5mg)

Број решења: 515-01-01698-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (5mg)

Број решења: 515-01-01697-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (10mg)

Антиаритмици класе I (нпр. дизопирамид, хинидин) код пацијената са хипертензијом или ангином пекторис: Ефекат на време атрио-вентрикуларног спровођења може бити појачан као и негативни инотропни ефекат.

Антиаритмици класе III (нпр. амјодарон): Ефекат на време атрио-вентрикуларног спровођења може бити појачан.

Локални бета-блокатори (нпр. капи за очи у терапији глаукома) могу додатно утицати на системске ефекте биспролола.

Парасимпатомиметски лекови : Истовремена употреба може продужити време атрио-вентрикуларног спровођења и ризик од брадикардије.

Инсулин и орални антидијабетици: Израженији ефекат смањења шећера у крви. Блокада бета-адренергичких рецептора може прикрити симптоме хипогликемије.

Анестетички агенси: Слабљење рефлексне тахикардије и пораст ризика од хипотензије (за детаљније информације о општој анестезији видети такође одељак 4.4).

Гликозиди дигиталиса: Слабљење рада срца, продужење времена атрио-вентрикуларног спровођења.

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ): НСАИЛ могу смањити хипотензивни ефекат биспролола.

Бета-симпатомиметички агенси (нпр. изопреналин, добутамин): Комбинација са биспрололом може смањити ефекат оба агенса.

Симпатомиметици који активирају и бета и алфа адренергичке рецепторе (нпр. норепинефрин, епинефрин): Комбинација са биспрололом може демаскирати алфа-адренергичким рецептором посредовани вазоконстрикторни ефекат ових агенаса доводећи до повећања крвног притиска и погоршања интермитентних клаудикација. Сматра се да се овакве интеракције више јављају са неселективним бета-блокаторима.

Истовремена примена са антихипертензивним агенсима као и са другим лековима који имају потенцијал смањивања крвног притиска (нпр. трициклични антидепресиви, барбитурати, фенотиазини) може повећати ризик од хипотензије.

Комбинације које треба размотрити

Мефлоквин: повећан ризик од брадикардије.

Инхибитори моноаминоксидазе (осим МАО-В инхибитора): Појачан хипотензивни ефекат бета-блокатора али такође и ризик од хипертензивне кризе.

4.6. Примена у периоду трудноће и дојења

Трудноћа

Бисопролол има фармаколошке ефекте који могу штетно утицати на трудноћу и/или фетус/новорођенче. Уопштено, β -блокатори адренорецептора смањују перфузију плаценте, што је удружено са ретардацијом раста, интраутерином смрћу, абортусом или превременим порођајем. Нежељени ефекти (нпр. хипогликемија и брадикардија) се могу јавити код фетуса и новорођенчета. Ако се терапија β -блокаторима сматра неопходном, препоручују се β_1 -селективни блокатори адренорецептора.

Бисопролол не треба узимати током трудноће, осим ако је то неопходно. Ако се терапија бисопрололом сматра неопходном, требало би пратити утероплацентарни ток крви и развој плода. У случају штетног дејства на трудноћу или фетус треба размотрити алтернативну терапију. Новорођенче се мора пажљиво пратити. Могу се очекивати симптоми хипогликемије и брадикардије у току прва 3 дана.

Дојење

Није познато да ли се овај лек излучује у мајчино млеко. Због тога се дојење не препоручује у току терапије бисопрололом.

4.7. Утицај на психофизичке способности приликом управљања моторним возилом и руковања машинама

У студији у којој су праћени пацијенти са коронарном болешћу срца, бисопролол није штетно утицао на возачке способности. Међутим, на основу индивидуалних разлика у реакцијама на лек, способност управљања моторним возилом или руковања машинама може бити умањена. Ово треба узети у обзир посебно на почетку терапије и по промени терапије, као и код примене лека у комбинацији са алкохолом.

4.8. Нежељена дејства

Следеће дефиниције односе се на терминологију о учесталости појаве нежељених дејства: веома честа ($\geq 1/10$); честа ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); повремена ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); ретка ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); веома ретка ($< 1/10\ 000$); непозната (не могу се предвидети на основу расположивих података).

Кардиолошки поремећаји:

Веома честа: брадикардија¹ ;

Честа: погоршање срчане инсуфицијенције¹ ;

Повремена: сметње у AV- спровођењу.

Лабораторијска испитивања:

Ретка: повишен ниво триглицерида, повишен ниво ензима јетре (ALT, AST).

Поремећаји нервног система:

Честа: вртоглавица*, главобоља*;

Ретка: синкопа.

Поремећаји на нивоу ока:

Ретка: смањена влажност очију (узети у обзир ако пацијент користи сочива);

Веома ретка: коњуктивитис.

Број решења: 515-01-01695-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (2,5mg)

Број решења: 515-01-01698-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (5mg)

Број решења: 515-01-01697-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (10mg)

Поремећаји на нивоу уха и центра за равнотежу:

Ретка: оштећење слуха.

Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји:

Повремена: бронхоспазам код пацијената са бронхијалном астмом или оних који су некада имали опструктивну болест дисајних путева;

Ретка: алергијски ринитис.

Гастроинтестинални поремећаји:

Честа: Гастроинтестиналне тегобе као што су мучнина, повраћање, дијареја, констипација.

Поремећаји на нивоу коже и поткожног ткива:

Ретка: хиперсензитивне реакције (свраб, црвенило, осип);

Веома ретка: алопеција, бета-блокатори могу проузроковати или довести до погоршања псоријазе или појаве осипа налик псоријазе.

Поремећаји мишићно-скелетног, везивног и коштаног ткива

Повремена: мишићна слабост и грчеви у мишићима.

Васкуларни поремећаји:

Честа: осећај хладноће у екстремитетима или утрнулост екстремитета, хипотензија;

Повремена: ортостатска хипотензија.

Општи поремећаји:

Честа: астенија¹; умор*.

Хепатобилијарни поремећаји:

Ретка: хепатитис.

Поремећаји репродуктивног система и и на нивоу дојки:

Ретка: поремећај потенције.

Психијатријски поремећаји:

Повремена: поремећај спавања, депресија;

Ретка: ноћне море, халуцинације.

¹Код пацијената са хипертензијом или ангином пекторис, ови симптоми се јављају са повременом учесталостју.

*Ови симптоми се нарочито јављају код пацијената са хипертензијом или ангином пекторис на почетку терапије. Обично су благи и повлаче се у току 1-2 недеље.

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије
Национални центар за фармаковигиланцу
Војводе Степе 458, 11221 Београд
Република Србија
фах: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Симптоми

Код предозирања (нпр. дневна доза 15 mg уместо 7,5 mg) пријављени су трећи степен AV-блока, брадикардија и вртоглавица. Најчешћи знаци који се очекују код предозирања бета-блокатором су брадикардија, хипотензија, бронхоспазам, акутна срчана инсуфицијенција и хипогликемија. До сада је пријављено неколико случајева предозирања (максимум: 2000 mg) биспрололом код пацијената који болују од хипертензије и/или срчаних болести, забележени су брадикардија и/или хипотензија. Сви пацијенти су се опоравили. Постоји широка интериндивидуална разлика у осетљивости на једну појединачну високу дозу биспролола и пацијенти са срчаном инсуфицијенцијом су вероватно јако осетљиви. Због тога је код ових пацијената обавезно започети терапију постепеним повећањем дозе у складу са шемом која је дата у одељку 4.2.

Терапија

Уколико дође до предозирања, терапију биспрололом треба прекинути и обезбедити одговарајућу супортивну и симптоматску терапију. Лимитирани подаци показују да се биспролол тешко дијализује. На основу очекиваних фармаколошких активности и препорука за друге бета-блокаторе, треба размотрити следеће опште мере када је клинички оправдано.

Брадикардија: Применити i.v. атропин. Уколико је одговор неадекватан, опрезно се може дати изопреналин или неки други агенс са позитивним хронотропним својствима. У неким случајевима, може бити неопходна уградња пејсмејкера.

Хипотензија: Треба дати интравенску инфузију и вазоконстрикторе. Интравенски глукагон може бити користан.

AV блок (другог или трећег степена): Пацијенте би требало пажљиво пратити и лечити инфузијом изопреналина или трансвенском уградњом срчаног пејсмејкера.

Акутно погоршање срчане инсуфицијенције: Применити i.v. диуретике, инотропне лекове, вазодилаторе.

Бронхоспазам: Применити терапију бронходилататорима као што су изопреналин, бета2-симпатомиметски лекови и/или аминофилин.

Хипогликемија: Применити i.v. глукозу.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група:

Блокатори бета адренергичких рецептора, селективни

АТЦ код: C07AB07

Механизам дејства

Бисопролол је високо селективан бета-1 адренергички блокатор без интринзичких стимулишућих активности и без релевантне стабилизације мембрана. Једино показује низак афинитет за бета-2 рецепторе глатких бронхијалних мишића и крвних судова као и за бета-2 рецепторе који регулишу метаболизам. Због тога се од бисопролола у начелу не очекује да утиче на отпор у дисајним путевима, нити испољава метаболичке ефекте који се остварују преко бета-2 рецептора. Бета-1 селективност бисопролола излази ван терапијског дозног опсега.

Бисопролол нема изражен негативни инотропни ефекат.

Бисопролол достиже свој максималан ефекат 3-4 сата после оралног давања. Као резултат његовог полувремена елиминације од 10-12 сати бисопролол има 24-часовни ефекат када се даје једном дневно.

Генерално, максимални антихипертензивни ефекат бисопролол постиже после 2 недеље терапије.

Код акутне терапије пацијената са коронарном срчаном болешћу без срчане инсуфицијенције, бисопролол успорава срчани ритам и смањује ударни волумен што доводи до смањења ејекционе фракције и потрошњу кисеоника. Хронична терапија смањује иницијално повишен периферни отпор. Између осталог, депресија активности ренина у плазми је разматрана као механизам које се налази у основи антихипертензивног дејства блокатора.

Блокадом срчаних рецептора бисопролол смањује одговор на симпатикоадренергичку активацију. Ово узрокује успоравање срчаног ритма и контрактилности чиме се смањује срчана потрошња кисеоника што је жељени ефекат код ангине пекторис са основним коронарним срчаним обољењем.

Укупно 2647 пацијената је било укључено у CIBIS II студију. 83% (n = 2202) је било NYHA класи III, а 17% (n = 445) је било у NYHA класи IV. Пацијенти су имали стабилну симптоматску срчану инсуфицијенцију (ејекциона фракција =35%, на основу ехокардиографије). Укупан морталитет је био смањен са 17,3% на 11,8% (релативно смањење за 34%). Примећено је смањење напрасне смрти (3,6% у односу на 6,3%, релативно смањење за 44%) као и смањен број епизода срчане инсуфицијенције које захтевају хоспитализацију (12% према 17,6%, релативно смањење за 36%). Коначно, показано је значајно побољшање функционалног статуса на основу NYHA класификације. Током увођења терапије бисопрололом и титрације доза, пацијенти су хоспитализовани због брадикардије (0,53%), хипотензије (0,23%), и акутне декомпензације (4,97%), али неведене појаве се нису чешће јављале у поређењу са плацебо групом (0%, 0,3% и 6,74%). Број фаталних и онеспособљавајућих можданих удара током укупног трајања студије је био 20 у групи са бисопрололом и 15 у плацебо групи.

У CIBIS III студији је учествовало 1010 пацијената старости ≥ 65 година са благом до умереном хроничном срчаном инсуфицијенцијом (CHF; NYHA класа II или III) и ејекционом фракцијом леве коморе = 35%, а који нису претходно били на терапији АСЕ инхибиторима, бета-блокаторима, или блокаторима ангиотензинских рецептора. Пацијенти су били лечени комбинацијом бисопролола и еналаприла током 6 до 24 месеца након почетне шестомесечне монотерапије бисопрололом или еналаприлом.

Број решења: 515-01-01695-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (2,5mg)

Број решења: 515-01-01698-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (5mg)

Број решења: 515-01-01697-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (10mg)

Уочено је чешће погоршање хроничне срчане инсуфицијенције када је бисопролол био коришћен као монотерапија током првих 6 месеци. У пер-протоколарној анализи није доказана инфериорност прво примењеног бисопролола у поређењу са прво примењеним еналаприлом, иако је показано да две стратегије започињања терапије хроничне срчане инсуфицијенције имају сличне стопе смртности и хоспитализације, на крају студије (32,4% у групи у којој је прво даван бисопролол према 33,1 % у групи у којој је прво даван еналаприл, у пер-протоколарној популацији). Студија је показала да се бисопролол може користити код старијих пацијената са благом до умереном хроничном срчаном инсуфицијенцијом.

5.2. Фармакокинетички подаци

Ресорпција

Бисопролол се скоро у потпуности ресорбује у гастроинтестиналном тракту. Заједно са веома малим ефектом првог пролаза у јетри, ово резултира високом биорасположивошћу лека, приближно 90%.

Дистрибуција

Везивање бисопролола за протеине плазме износи 30%. Волумен дистрибуције је 3,5 L/kg.

Биотрансформација и елиминација

Укупни клиренс износи просечно 15 L/h.

Лек се излучује подједнако путем јетре и бубрега. Нема активних метаболита код човека.

Полувреме елиминације из плазме (10-12 часова) омогућује двадесетчетворочасовну ефикасност након дозирања једном дневно.

Бисопролол се елиминише из организма на два начина. 50% се метаболише у јетри до инактивних метаболита који се затим излучују путем бубрега. Других 50% се излучује путем бубрега у непромењеном облику.

Линеарност

Кинетика бисопролола је линеарна и не зависи од узраста пацијента.

Код пацијената који имају хроничну срчану инсуфицијенцију (NYHA степен III) нивои бисопролола у плазми су виши и полувреме елиминације се продужава у поређењу са полувременом код здравих добровољаца. Максимална концентрација у плазми у равнотежном стању износи 64 ± 21 нанограм/mL са дневном дозом од 10 mg и полувременом елиминације од 17 ± 5 часова.

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Претклинички подаци засновани на конвенционалним студијама о безбедности фармакологије, токсичност поновљених доза, генотоксичности или карциногености, не указују на посебан ризик за људе. Као и остали бета-блокатори, при високим дозама бисопролол изазива матерналну (смањен унос хране и пад телесне масе) и ембрио/феталну токсичност (смањена тежина потомства на рођењу, застој у физичком развоју) али није тератоген.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Језгро таблете:

целулоза, микрокристална;

калцијум-хидрогенфосфат, безводни;

Број решења: 515-01-01695-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (2,5mg)

Број решења: 515-01-01698-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (5mg)

Број решења: 515-01-01697-15-001 од 20.01.2016. за лек BIPREZ[®], филм таблете, 30 x (10mg)

натријум-лаурилсулфат;
кросповидон;
силицијум-диоксид, колоидни, безводни;
глицерол-дибехенат.

Омотач таблете:

Opadry White Y-1-7000 (хипромелоза; титан-диоксид (E171); макрогол 400) (у филм таблетама јачине 2,5 mg);

Opadry Yellow 02 B 32859 (хипромелоза; титан-диоксид (E171); макрогол 400; гвожђе(III)-оксид, жути (E172)) (у филм таблетама јачине 5 mg);

Opadry Yellow 02 F 32202 (хипромелоза; титан-диоксид (E171); макрогол 400; гвожђе(III)-оксид, жути (E172)) (у филм таблетама јачине 10 mg).

6.2. Инкомпатибилност

Није примењиво.

6.3. Рок употребе

VIPREZ, 2,5 mg: две (2) године.

VIPREZ, 5 mg и VIPREZ, 10 mg: три (3) године.

6.4. Посебне мере упозорења при чувању

Чувати на температури до 25°C у оригиналном паковању, заштићено од светлости и влаге.

6.5. Природа и садржај контактне амбалаже

Унутрашње паковање лека је блистер (перфорирани) (PVC/PVDC/Al фолија) са 10 филм таблета.

Спољње паковање лека је сложива картонска кутија у којој се налази 3 блистера са по 10 филм таблета и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека (и друга упутства за руковање леком)

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД
Праховска 3,
Београд

Број решења: 515-01-01695-15-001 од 20.01.2016. за лек VIPREZ[®], филм таблете, 30 x (2,5mg)

Број решења: 515-01-01698-15-001 од 20.01.2016. за лек VIPREZ[®], филм таблете, 30 x (5mg)

Број решења: 515-01-01697-15-001 од 20.01.2016. за лек VIPREZ[®], филм таблете, 30 x (10mg)

8. БРОЈ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ

Број прве дозволе за лек VIPREZ[®], 2,5 mg, филм таблете: 6331/2010/12

Број прве дозволе за лек VIPREZ[®], 5 mg, филм таблете: 6332/2010/12

Број прве дозволе за лек VIPREZ[®], 10 mg, филм таблете: 6333/2010/12

Број обнове дозволе за лек VIPREZ[®], 2,5 mg, филм таблете: 515-01-01695-15-001

Број обнове дозволе за лек VIPREZ[®], 5 mg, филм таблете: 515-01-01698-15-001

Број обнове дозволе за лек VIPREZ[®], 10 mg, филм таблете: 515-01-01697-15-001

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ

Датум прве дозволе за лек VIPREZ[®], 2,5 mg, филм таблете: 04.11.2010.

Датум прве дозволе за лек VIPREZ[®], 5 mg, филм таблете: 04.11.2010.

Датум прве дозволе за лек VIPREZ[®], 10 mg, филм таблете: 04.11.2010.

Датум обнове дозволе за лек VIPREZ[®], 2,5 mg, филм таблете: 20.01.2016.

Датум обнове дозволе за лек VIPREZ[®], 5 mg, филм таблете: 20.01.2016.

Датум обнове дозволе за лек VIPREZ[®], 10 mg, филм таблете: 20.01.2016.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Октобар, 2015.

Број решења: 515-01-01695-15-001 од 20.01.2016. за лек VIPREZ[®], филм таблете, 30 x (2,5mg)

Број решења: 515-01-01698-15-001 од 20.01.2016. за лек VIPREZ[®], филм таблете, 30 x (5mg)

Број решења: 515-01-01697-15-001 од 20.01.2016. за лек VIPREZ[®], филм таблете, 30 x (10mg)