

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

BISPROL[®]5 mg, film tablete
BISPROL[®]10 mg, film tablete

INN: bisoprolol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

BISPROL 5 mg:
Jedna film tableta sadrži bisoprolol-fumarata 5,00 mg

BISPROL 10 mg:
Jedna film tableta sadrži bisoprolol-fumarata 10,00 mg

(Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.).

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

BISPROL 5 mg:

Okrugle film tablete svetložute boje koje sa obe strane imaju unakrsnu podeonu liniju.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

BISPROL 10 mg:

Okrugle film tablete svetlonarandžaste boje koje sa obe strane imaju unakrsnu podeonu liniju.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Hipertenzija
- Koronarno srčano oboljenje (*angina pectoris*)
- Terapija stabilne hronične srčane insuficijencije sa smanjenom sistolnom funkcijom leve komore uz dodatak ACE inhibitora i diuretika, i po potrebi srčanih glikozida (za dodatne informacije videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Terapiju treba početi postupno, prvo sa niskim dozama koje se onda polako povećavaju. U svim slučajevima doza treba da bude individualno prilagođena, u odnosu na puls i terapijski uspeh da bi se izbegla bradikardija.

Hipertenzija

Preporučena doza je 5 mg bisoprolol fumarata jednom dnevno.

Kod blage hipertenzije (dijastolni krvni pritisak do 105 mm Hg) terapija sa 2,5 mg bisoprolol fumarata jednom dnevno može da bude adekvatna. Ukoliko je neophodno, doza može da bude povećana na 10 mg jednom dnevno. Dalje povećanje doze je opravdano jedino u izuzetnim slučajevima.

Maksimalna preporučena doza je 20 mg jednom dnevno.

Koronarno oboljenje srca (angina pectoris)

Preporučena doza je 5 mg bisoprolol fumarata jednom dnevno. Ukoliko je neophodno doza može da bude povećana na 10 mg jednom dnevno. Dalje povećanje doze je opravdano jedino u izuzetnim slučajevima. Maksimalna preporučena doza je 20 mg jednom dnevno.

Stabilna hronična srčana insuficijencija

Standardna terapija hronične srčane insuficijencije sastoji se od ACE inhibitora (ili nekog blokatora angiotenzin receptora u slučaju intolerancije na ACE inhibitore), beta blokatora, diuretika i po potrebi srčanih glikozida. Potrebno je da pacijenti budu stabilni (bez akutne insuficijencije) kada se započinje terapija bisoprololom.

Preporučljivo je da ordinirajući lekar ima iskustva u lečenju hronične srčane insuficijencije.

Prolazno pogoršanje srčane insuficijencije, hipotenzija ili bradikardija mogu se javiti tokom i nakon perioda titracije doze.

Doziranje:

Faza titracije

Terapija stabilne hronične srčane insuficijencije zahteva fazu titracije doze.

Terapija bisoprololom se mora vršiti postepenim povećavanjem doze, prema sledećem redosledu:

- 1,25 mg jednom dnevno 7 dana, ako se dobro podnosi povećati na
- 2,5 mg jednom dnevno narednih 7 dana, ako se dobro podnosi povećati na
- 3,75 mg jednom dnevno narednih 7 dana, ako se dobro podnosi povećati na
- 5 mg jednom dnevno naredne 4 nedelje, ako se dobro podnosi povećati na
- 7,5 mg jednom dnevno naredne 4 nedelje, ako se dobro podnosi povećati na
- 10 mg jednom dnevno, kao doza održavanja.

Maksimalna preporučena doza je 10 mg jednom dnevno.

U periodu titracije doze preporučuje se, pažljivo nadgledanje vitalnih funkcija pacijenta (frekvencija rada srca, krvni pritisak) i bilo kakvih znakova pogoršanja srčane insuficijencije. Simptomi se mogu pojaviti već prvog dana po započinjanju terapije.

Modifikacija terapije

Ukoliko se preporučena maksimalna doza ne podnosi dobro, može se razmotriti postepena redukcija doze.

U slučaju prolaznog pogoršanja srčane insuficijencije, hipotenzije ili bradikardije preporučuje se ponovno razmatranje doze istovremeno primenjivanih lekova. Takođe, može biti neophodno privremeno smanjivanje doze bisoprolola ili obustavljanje primene bisoprolola.

Ponovno započinjanje i/ili povećavanje doze bisoprolola treba uvek uzeti u obzir kada pacijent postane ponovo stabilan.

Ukoliko se razmatra obustavljanje terapije, neophodno je postepeno smanjivanje doze bisoprolola, pošto nagli prekid terapije može dovesti do akutnog pogoršanja stanja pacijenta.

Terapija stabilne hronične srčane insuficijencije bisoprololom je uobičajeno dugotrajna terapija.

Doziranje kod specifičnih grupa pacijenata

Doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i/ili bubrega

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, nije potrebno prilagođavanje doze. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <20 mL/min.) i kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, dnevna doza od 10 mg bisoprolol fumarata ne sme biti prekoračena.

Iskustvo sa upotrebom bisoprolola kod pacijenata na dijalizi je ograničeno. Nema indicija da je potrebna izmena doznog režima.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

Deca i adolescenti

Nema terapijskog iskustva sa bisoprololom kod dece. Njegova upotreba kod dece zbog toga se ne preporučuje.

Način primene

Film tablete treba progutati bez žvakanja sa malo tečnosti ujutru pre, tokom ili posle doručka.

Trajanje terapije nije ograničeno. Zависи od prirode i težine oboljenja.

Terapiju lekom bisoprolol ne treba naglo obustaviti, pogotovu kod pacijenata sa koronarnom srčanom bolešću jer može da dovede do akutnog pogoršanja zdravstvenog stanja pacijenta. Ukoliko je neophodno ukidanje terapije, dozu treba postepeno smanjivati (prepolovljavanjem doze u nedeljnim razmacima).

Ukoliko je potrebno obustaviti terapiju pre operativnog zahvata ovo treba sprovesti postepeno i završiti 48 sati pre operacije, osim u izuzetnim slučajevima kao što su tireotoksikoza i feohromocitom.

4.3. Kontraindikacije

Bisoprolol je kontraindikovano u hroničnoj srčanoj insuficijenciji kod pacijenata sa :

- akutnom srčanom insuficijencijom ili epizodom pogoršanja srčane insuficijencije koja zahteva intravensku inotropnu terapiju,
- kardiogenim šokom,
- AV blokom drugog ili trećeg stepena (bez pejsmekera),
- „sick sinus“ sindromom,
- sinoatrijalnim blokom,
- simptomatskom bradikardijom,
- simptomatskom hipotenzijom,
- teškom bronhijalnom astmom ili teškom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća,
- teškim oblicima okluzivne bolesti perifernih arterija u kasnim fazama i *Raynaud*-ovog sindroma,
- nelečenim feohromocitomom (videti odeljak 4.4),
- metaboličkom acidozom,
- preosetljivošću na aktivnu supstancu (bisoprolol) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Specijalna upozorenja:

Primena samo u hroničnoj insuficijenciji:

Terapija stabilne hronične srčane insuficijencije zahteva titraciju doze (videti odeljak 4.2)

Primena u svim indikacijama:

Terapiju bisoprololom ne treba naglo prekidati, pogotovu kod pacijenata sa ishemičnom srčanom bolešću, jer to može dovesti do prolaznog pogoršanja stanja srca (videti odeljak 4.2).

Mere opreza:

Primena samo u hipertenziji ili angini pectoris:

Neophodan je oprez kod lečenja lekom bisoprolol, pacijenata sa hipertenzijom ili anginom pectoris i istovremenom srčanom insuficijencijom.

Primena samo u hroničnoj insuficijenciji:

Početak lečenja bisoprololom zahteva redovno praćenje. Za doziranje i način primene (videti odeljak 4.2).

Nema terapijskog iskustva sa lečenjem srčane insuficijencije bisoprololom kod pacijenata sa sledećim bolestima i stanjima:

- insulin zavisni diabetes mellitus (tip 1)
- teško oštećenje funkcije bubrega
- teško oštećenje funkcije jetre
- restriktivna kardiomiopatija
- kongenitalna srčana bolest
- hemodinamski značajna organska bolest zalistaka
- infarkt miokarda tokom poslednja 3 meseca.

Primena u svim indikacijama:

Bisoprolol se mora koristiti sa merama opreza kod:

- bronhospazma (bronhijalna astma, opstruktivna bolest pluća;
- Kod bronhijalne astme ili drugih hroničnih opstruktivnih bolesti pluća koji mogu izazvati simptome preporučuje se istovremena primena bronhodilatatora. Povećanje otpora u vazdušnim putevima može povremeno da se javi kod pacijenata sa astmom i zahteva veću dozu beta₂ - simpatomimetika.
- diabetes mellitus-a sa izuzetno varirajućim vrednostima glukoze u krvi; simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacija ili znojenje) mogu da budu zamaskirani;
 - strogo gladovanja;
 - u toku terapije desenzitizacije. Kao i drugi beta-blokatori, bisoprolol može da poveća senzitivnost na alergene i težinu anafilaktičke reakcije. Adrenalin ne postiže uvek željeni terapijski efekat u ovim slučajevima;
 - AV bloka prvog stepena;
 - Prinzmetalove angine;
 - Periferne okluzivne arterijske bolesti (intenzivnije žalbe mogu da se jave naročito na početku terapije) ;
 - opšte anestezije

Opšta anestezija

Kod pacijenata koji primaju opštu anesteziju, beta-blokatori smanjuju rizik od aritmija i miokardijalne ishemije tokom početka anestezije, intubacije i postoperativno. Prema trenutnim preporukama, postojeća terapija beta-blokatorima ne treba da bude prekinuta u slučaju hirurške intervencije. Anesteziolog mora da bude obavešten da je pacijent lečen beta-blokatorima jer to može da dovede do potencijalne interakcije sa drugim lekovima, bradiaritmije, smanjenja refleksne tahikardije i kompenzacije gubitka krvi usled oslabljenih refleksnih reakcija. Ukoliko se smatra da je neophodan prekid terapije beta-blokatorima pre hirurške intervencije, terapija treba postepeno da se smanjuje i da bude ukinuta ukupno 48 sati pre anestezije.

Kod pacijenata sa ličnom ili porodičnom anamnezom psorijaze, beta-blokatore (npr. bisoprolol) treba propisati samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika.

Kod pacijenata sa feohromocitomom bisoprolol može jedino da se daje nakon prethodnog davanja blokatora alfa receptora.

Pri terapiji bisoprololom simptomi tireotoksikoze mogu biti maskirani.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Sa sledećim lekovima se ne preporučuje istovremena primena:

Primena samo u hroničnoj insuficijenciji:

- Klasa I antiaritmika (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): moguće pojačavanje dejstva na usporavanje atrioventrikularnog sprovođenja i negativno inotropno dejstvo.

Primena u svim indikacijama:

- Kalcijumski antagonisti tipa verapamila i u manjoj meri tipa diltiazema: negativan uticaj na kontraktilnost i atrioventrikularno sprovođenje. Intravensko davanje kalcijumskih antagonista tipa verapamila može da dovede do izrazite hipotenzije i AV bloka kod pacijenata na terapiji beta-blokatorima.
- Centralno delujući antihipertenzivni lekovi kao što su klonidin i drugi (npr. metildopa, moksonodin, rimenidin): kombinacija terapije sa centralno delujućim antihipertenzivima može da dovede do pogoršanja srčane insuficijencije usled smanjenja centralnog simpatičkog tonusa (smanjenje pulsa i minutnog volumena, vazodilatacija). Nagli prekid terapije, posebno pred završetak beta blokade može da poveća rizik od *rebound* hipertenzije.

Istovremena primena sa sledećim lekovima zahteva mere opreza:

Primena samo u hipertenziji ili angini pektoris:

- Klasa I antiaritmickih lekova (npr. kvinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): moguće pojačavanje dejstva na usporavanje atrioventrikularnog sprovođenja i negativno inotropno dejstvo.

Primena u svim indikacijama:

- Kalcijumski antagonisti tipa dihidropiridina kao što su (npr. felodipin, amlodipin): istovremena primena može da poveća rizik od nastanka hipotenzije i oštećenja ventrikularne funkcije pumpanja kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.
- Klasa III antiaritmickih lekova (npr. amjodaron): moguće pojačano dejstvo na usporavanje atrioventrikularnog sprovođenja.
- Parasimpatomimetički lekovi: kombinovana terapija može da produži atrioventrikularno vreme sprovođenja i poveća rizik od bradikardije.
- Lokalni beta-blokatori (npr. u kapima za oči kod terapije glaukoma) mogu da pojačaju sistemski efekat bisoprolola.
- Insulin i oralni antidijabetici: dovode do pojačavanja hipoglikemijskog efekta. Blokada beta-adrenoreceptora može da maskira simptome hipoglikemije.
- Anestetički lekovi: smanjenje refleksne tahikardije i povećan rizik od nastanka hipotenzije (videti 4.4).
- Glikozidi digitalisa: smanjenje srčane frekvence, produženje atrioventrikularnog vremena sprovođenja.
- Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL): smanjuju hipotenzivno dejstvo bisoprolola
- Beta-simpatomimetici (npr. dobutamin, orciprenalin): kombinacija sa bisoprololom može da smanji efekte oba leka.
- Simpatomimetici koji aktiviraju beta i alfa receptore (npr. noradrenalin, adrenalin,): kombinacija sa bisoprololom može demaskirati α -adrenoreceptorima posredovanu vazokonstrikciju i tako izazvati potencijalno povećanje krvnog pritiska i egzacerbaciju intermitentnih klaudikacija. Ovakve interakcije su češće kod neselektivnih beta- blokatora.
- Triciklični antidepresivi, barbiturati, fenotijazini kao i drugi antihipertenzivi: mogu povećati rizik od hipotenzivnog dejstva.

Kombinacije koje treba razmotriti:

- Meflokvin: povećan rizik od nastanka bradikardije.
- Inhibitori monoamino oksidaze (izuzev MAO-B inhibitora): pojačan hipotenzivni efekat β -blokatora ali i rizik od hipertenzivne krize.
- Rifampicin: moguće je blago skraćanje poluvremena eliminacije bisoprolola zbog indukcije enzima jetre.. Obično nije potrebno prilagođavanje doze.
- Derivati ergotamina: ispoljavanje pogoršanja poremećaja periferne cirkulacije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Bisoprolol se ne preporučuje tokom trudnoće, osim ukoliko to nije neophodno. Ukoliko se terapija bisoprololom smatra neophodnom, treba pratiti uteroplacentalni protok krvi i razvoj fetusa. U slučaju štetnog dejstva na trudnoću ili na fetus, treba razmotriti alternativnu terapiju. Novorođenče treba pažljivo pratiti. Simptomi hipoglikemije i bradikardije se mogu očekivati u prva tri dana po rođenju.

Dojenje

Nema podataka o tome da li se bisoprolol izlučuje u majčino mleko. Zato se dojenje ne preporučuje tokom primene bisoprolola.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kod pacijenata sa koronarnim oboljenjem srca bisoprolol nije pokazao uticaj na psihofizicke sposobnosti. S obzirom na individualne varijacije u reakcijama na lek, sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama može biti oslabljena. Ovo treba uzeti u obzir pogotovo na početku terapije i nakon eventualne promene terapije kao i u kombinaciji sa alkoholom.

4.8. Neželjena dejstva

Procena neželjenih reakcija je zasnovana na sledećim učestalostima po grupama: *često* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *povremeno* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *retko* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), *veoma retko* ($< 1/10\ 000$), *nepoznata učestalost* (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Psihijatrijski poremećaji:

Povremeno: poremećaji sna, depresija

Retko: noćne more, halucinacije

Poremećaji nervnog sistema:

Često: vrtoglavica*, glavobolja*

Retko: sinkopa

Poremećaji oka:

Retko: smanjeno stvaranje suza (uzeti u obzir kod pacijenata koji nose kontaktna sočiva)

Veoma retko: konjunktivitis

Poremećaji uha i labirinta:

Retko: poremećaj sluha

Kardiološki poremećaji:

Veoma često: bradikardija (kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom)

Često: pogoršanje postojeće srčane insuficijencije (kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom)

Povremeno: poremećaj AV sprovođenja, pogoršanje već postojeće srčane insuficijencije (kod pacijenata sa hipertenzijom ili anginom pektoris), bradikardija (kod pacijenata sa hipertenzijom ili anginom pektoris)

Vaskularni poremećaji:

Često: osećaj hladnoće i trnjenja ekstremiteta, hipotenzija (posebno kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom)

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Povremeno: bronhospazam kod pacijenata sa bronhijalnom astmom ili opstruktivne bolesti pluća u anamnezi

Retko: alergijski rinitis

Gastrointestinalni poremećaji:

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

Hepatobilijarni poremećaji:

Retko: hepatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Retko: hipersenzitivne reakcije (svrab, naleti crvenila,, osip)

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

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Povremeno: mišićna slabost, grčevi u mišićima

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:

Retko: poremećaj potencije

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Često: astenija (kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom) malaksalost*

Povremeno: astenija (kod pacijenata sa hipertenzijom ili anginom pektorisa)

Ispitivanja:

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

*Ovi simptomi se naročito javljaju na početku terapije. Blagi su i obično nestanu 1 do 2 nedelje nakon početka terapije.

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

Najčešći znaci predoziranja beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna srčana insuficijencija i hipoglikemija. Do danas je prijavljeno nekoliko slučajeva prekomernog doziranja bisoprololom. Zabeleženi su bradikardija i/ili hipotenzija. Svi pacijenti su se oporavili.

Osetljivost na velike pojedinačne doze bisoprolola individualno izuzetno varira. Treba imati u vidu da pacijenti sa srčanom insuficijencijom mogu biti veoma osetljivi.

U načelu, ukoliko dođe do predoziranja, terapiju bisoprololom treba obustaviti i započeti suportivnu i simptomatsku terapiju. 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 dati atropin. Ukoliko je odgovor neadekvatan, može uz oprez da se primeni izoprenalin ili drugi lek sa pozitivnim hronotropnim dejstvom. U nekim situacijama, može biti neophodna , privremena implantacija transvenskog *pacemaker-a*.

Hipotenzija: intravenski treba dati tečnost i neki od vazopresora. Intravenska primena glukagona takođe može biti korisna.

AV blok (drugi ili treći stepen): Pacijenti treba da budu pažljivo praćeni i tretirani izoprenalinom u infuziji. Ukoliko je neophodno, privremeno može da se implantira transvenski *pacemaker*.

Akutno pogoršanje srčane insuficijencije: intravenski treba dati diuretike, pozitivne inotropne lekove kao i vazodilatatore.

Bronhospazam: primeniti bronhodilatatorsku terapiju kao što su izoprenalin, β_2 -simpatomimetici i/ili aminofilin.

Hipoglikemija: intravenski dati glukozu.

Ograničeni podaci ukazuju da se bisoprolol teško dijalizuje.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Blokatori beta adrenergičkih receptora, selektivni

ATC šifra: C07AB07

Bisoprolol je visoko selektivan β_1 -adrenergički blokator bez intrinzičkih stimulišućih aktivnosti i bez bitne stabilizacije membrana. Jedino pokazuje nizak afinitet za β_2 -receptore glatkih bronhijalnih mišića i krvnih sudova kao i za β_2 -receptore koji regulišu metabolizam. Zbog toga se od bisoprolola u načelu ne očekuje da utiče na otpor u disajnim putevima, niti ispoljava metaboličke efekte koji se ostvaraju preko β_2 -receptora. β_1 -selektivnost bisoprolola izlazi van terapijskog doznog opsega.

Hronična srčana insuficijencija:

Ukupno 2647 pacijenata je bilo uključeno u CIBIS II studiju. 83% (n = 2202) je bilo u NYHA klasi III i 17% (n = 445) je bilo u NYHA klasi IV. Pacijenti su imali stabilnu simptomatsku srčanu insuficijenciju (ejekciona frakcija $\leq 35\%$, na osnovu ehokardiografije). Ukupan mortalitet je bio snižen sa 17,3% na 11,8% (relativno smanjenje za 34%). Primećeno je smanjenje iznenadne smrti (3,6% u odnosu na 6,3%, relativno smanjenje za 44%) kao i smanjen broj epizoda srčane insuficijencije koei zahtevaju hospitalizaciju (12% u odnosu na 17,6%, relativno smanjenje za 36%)., Pokazano je značajno poboljšanje funkcionalnog statusa na osnovu NYHA klasifikacije. Tokom uvođenja terapije bisoprololom i titracije doza, pacijenti su hospitalizovani zbog bradikardije (0,53%), hipotenzije (0,23%) i akutne dekompenzacije (4,97%), ali navedene pojave se nisu češće javljale u poređenju sa placebo grupom (0%, 0,3% i 6,74%). Broj fatalnih i onesposobljavajućih moždanih udara tokom ukupnog trajanja studije je bio 20 u grupi sa bisoprololom i 15 u placebo grupi.

U CIBIS III studiji je učestvovalo 1010 pacijenata starosti ≥ 65 godina sa blagom do umerenom hroničnom srčanom insuficijencijom (CHF; NYHA klasa II ili III) i ejekcionom frakcijom leve komore $\leq 35\%$, a koji nisu prethodno bili na terapiji ACE inhibitorima, beta-blokatorima, ili blokatorima angiotenzinskih receptora. Pacijenti su bili lećeni kombinacijom bisoprolola i enalapрила od 6 do 24 meseca, nakon početne šestomesećne monoterapije bisoprololom ili enalaprilom. Uočeno je češće pogoršanje hronične srčane insuficijencije kada je bisoprolol bio korišćen kao monoterapija tokom prvih 6 meseci. U per-protokolarnoj analizi nije dokazana inferiornost prvo primenjenog bisoprolola u poređenju sa prvo primenjenim enalaprilom, iako je pokazano da dve strategije započinjanja tretmana hronične srčane insuficijencije imaju slične stope smrtnosti i hospitalizacije na kraju studije (32,4% u grupi u kojoj je prvo davan bisoprolol prema 33,1 % u grupi u kojoj je prvo davan enalapril, u per-protokolarnoj populaciji). Studija je pokazala da se bisoprolol može koristiti kod starijih pacijenata sa blagom do umerenom hroničnom srčanom insuficijencijom.

Hipertenzija ili angina pectoris:

Bisoprolol se koristi u terapiji hipertenzije i angine pectoris. Kao i sa drugim β_1 blokatorima, mehanizam dejstva u hipertenziji je nejasan. Međutim, poznato je da bisoprolol smanjuje plazma reninsku aktivnost značajno.

Mehanizam dejstva kod angine pectoris: Bisoprolol blokira kardijalne beta receptore i time inhibira dejstvo simpatikusa. To dovodi do smanjenja srčane frekvencije i kontraktilnosti što dovodi do smanjenja minutnog volumena i potrebe srčanog mišića za kiseonikom.

Kod akutne terapije pacijenata sa koronarnom srčanom bolešću bez srčane insuficijencije, bisoprolol usporava srčani ritam i smanjuje udarni volumen što dovodi do smanjenja minutnog volumena i potrošnje kiseonika. Hronična terapija smanjuje inicijalno povećanje perifernog otpora.

5.2. Farmakokinetički podaci

Bisoprolol se resorbuje skoro u potpunosti iz gastrointestinalnog trakta.

Efekat prvog prolaza kroz jetru je mali. Posledica je apsolutna bioraspoloživost od približno 90% nakon oralne primene.

Vezivanje bisoprolola za proteine plazme iznosi oko 30%. Volumen distribucije iznosi 3,5 l/kg. Ukupni klirens je oko 15 L/h. Poluvreme eliminacije iz plazme iznosi 10 do 12 sati, što obezbeđuje dvadeset četvoročasovnu efikasnost nakon jedne doze dnevno.

Bisoprolol se uklanja iz organizma putem dva jednako efektivna puta, 50% se transformiše u neaktivne metabolite u jetri koji se onda izlučuju putem bubrega, a 50% se izlučuje u nemetabolisanom obliku bubrezima. Kako se eliminacija podjednako vrši i putem jetre i putem bubrega, u načelu nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrežne insuficijencije.

Kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom (NYHA III) vrednosti bisoprolola u plazmi su povećane, a poluvreme eliminacije produženo u odnosu na zdrave ispitanike. Maksimalne koncentracije u plazmi u ravnotežnom stanju su 64 ± 21 nanograma/mL kod doze od 10 mg/dan, a poluvreme eliminacije iznosi 17 ± 5 sati.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih farmakoloških studija bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, studija genotoksičnosti ili studija karcinogenosti.

Kao i kod drugih beta-blokatora, velike doze bisoprolola deluju toksično kako na majku (smanjen unos hrane i gubitak telesne mase) tako i na embrion/fetus (povećana incidenca resorpcije, manja telesna masa mladunaca na rođenju, zastoj u fizičkom razvoju), ali bez teratogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance

BISPROL, 5 mg film tableta

Jezgro film tablete:

Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;

butilhidroksianizol (E320);

celuloza, mikrokristalna;

krospovidon;

skrob, preželatinizovan;

silicijum – dioksid, koloidni, bezvodni;

magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

Hipromeloza;
makrogol 400;
titan-dioksid;
gvožđe (III) - oksid, žuti (E172);

BISPROL, 10 mg film tableta:**Jezgro film tablete:**

Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
butilhidroksianizol (E320);
celuloza, mikrokristalna;
krospovidon;
skrob, preželatinizovan;
silicijum – dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum stearat.

Film (obloga) tablete:

Hipromeloza;
makrogol 400;
titan-dioksid;
gvožđe (III)- oksid, žuti (E172);
gvožđe (III)- oksid, crveni (E172);

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25° C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Pakovanje:

Unutrašnje pakovanje je blister.

Odobrene su dve vrste blistera: PVC aluminijum folija ili PVC/PVdC – Aluminijum folija u kojima se nalazi po 10 film tableta od 5 mg.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi tri blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Odobrene su dve vrste blistera: PVC aluminijum folija ili PVC/PVdC – Aluminijum folija u kojima se nalazi po 10 film tableta od 10 mg.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi tri blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

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

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENIKA AD BEOGRAD
Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

BISPROL film tableta, 5 mg: 515-01-04191-18-001

BISPROL film tableta, 10 mg: 515-01-04192-18-001

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

Datum prve dozvole:

BISPROL film tableta, 5 mg: 27.01.2014.

BISPROL film tableta, 10 mg: 27.01.2014.

Datum poslednje obnove dozvole:

BISPROL film tableta, 5 mg: 19.07.2019.

BISPROL film tableta, 10 mg: 19.07.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2019.