

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Byol®, 5 mg, film tablete

Byol®, 10 mg, film tablete

INN: bisoprolol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Byol, 5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 5 mg bisoprolol-fumarata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 1,24 mg laktoze, monohidrat.

Byol, 10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg bisoprolol-fumarata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 2,48 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Lek Byol, 5mg, film tableta

Žute, okrugle, filmom obložene tablete, sa utisnutom oznakom: "BIS 5" na jednoj strani i sa dve unakrsne podeone linije na drugoj strani. Tableta se može podeliti na jednake četvrtine.

Lek Byol, 10mg, film tableta

Svetlonarandžaste, okrugle, filmom obložene tablete, sa utisnutom oznakom : "BIS 10" na jednoj strani i sa dve unakrsne podeone linije na drugoj strani. Tableta se može podeliti na jednake četvrtine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija.

Angina pectoris.

Terapija stabilne, hronične srčane insuficijencije sa redukovanom sistolnom funkcijom leve komore kao dodatak ACE inhibitorima, diureticima i po potrebi kardiotoničnim glikozidima (za dodatne informacije videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Hipertenzija/Angina pectoris

Odrasli pacijenti

Doziranje treba individualno prilagoditi, naročito uzimajući u obzir puls i terapijski odgovor. Preporučena inicijalna terapijska doza je 5 mg dnevno. Uobičajena dnevna doza je 10 mg jednom dnevno, a maksimalna preporučena doza je 20 mg jednom dnevno.

Stariji pacijenti

Preporučuje se da se terapija započne najmanjom mogućom dozom.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre ili bubrega, blagog do umerenog inteziteta, obično nije potrebno prilagođavanje doze. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <20 mL/min) i kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije jetre, dnevna doza ne sme da pređe 10 mg bisoprolola.

Ograničena su iskustva sa primenom bisoprolola kod pacijenata na dijalizi. Međutim, ne postoji dokaz koji bi uputio na potrebu za promenom režima doziranja.

Prekid terapije

Terapija se ne sme naglo prekinuti (videti odeljak 4.4.). Dozu treba postepeno smanjivati za polovinu doze u nedeljnim intervalima.

Stabilna hronična srčana insuficijencija

Standardna terapija hronične srčane insuficijencije se sastoji od ACE inhibitora (ili blokatora angiotenzinskih receptora u slučaju netolerancije na ACE inhibitore), beta blokatora, diuretika i po potrebi kardiotoničnih glikozida. Pacijenti moraju da budu stabilni (bez akutne insuficijencije), kada se započinje terapija bisoprololom.

Preporučuje se da terapiju vodi lekar sa iskustvom u lečenju hronične srčane insuficijencije.

Faza titracije

Terapija stabilne hronične insuficijencije bisoprololom zahteva fazu titracije doze.

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

- 1,25 mg jednom dnevno tokom jedne nedelje, ukoliko se dobro podnosi, dozu povećati na
- 2,5 mg jednom dnevno tokom sledećih nedelju dana, ukoliko se dobro podnosi, dozu povećati na
- 3,75 mg jednom dnevno tokom sledećih nedelju dana, ukoliko se dobro podnosi, dozu povećati na
- 5 mg jednom dnevno naredne 4 nedelje, ukoliko se dobro podnosi, dozu povećati na
- 7,5 mg jednom dnevno naredne 4 nedelje, ukoliko se dobro podnosi, dozu povećati na
- 10 mg jednom dnevno, što je doza održavanja.

Maksimalna preporučena doza je 10 mg jednom dnevno.

Prolazno pogoršanje srčane insuficijencije, hipotenzija ili bradikardija se mogu pojaviti tokom perioda titracije doze, a i kasnije.

Tokom faze titracije preporučuje se pažljivo praćenje vitalnih funkcija pacijenta (srčani ritam, krvni pritisak) i simptoma pogoršanja srčane insuficijencije. Simptomi mogu da se jave već tokom prvih 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, preporučuje se ponovno razmatranje doze istovremeno primenjivanih lekova. Takođe, može biti neophodno privremeno smanjivanje doze bisoprolola ili čak obustavljanje primene leka.

Ponovno započinjanje i/ili povećanje doze bisoprolola uvek treba da se razmotri kada stanje pacijenta ponovo postane stabilno.

Trajanje terapije

Terapija stabilne srčane insuficijencije bisoprololom je obično dugoročna.

Terapija bisoprololom se ne sme naglo prekinuti, pošto to može dovesti do prolaznog pogoršanja stanja pacijenta. Lečenje se ne sme naglo prekinuti, naročito kod pacijenata sa ishemijskom bolesti srca. Preporučuje se postepeno smanjivanje doze leka.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nema podataka o farmakokinetici bisoprolola kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom i oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Stoga, povećanje doze u tim populacijama treba sprovoditi uz dodatni oprez.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Nema iskustava sa primenom bisoprolola kod dece i adolescenata, stoga se ne preporučuje primena ovog leka kod dece.

Način primene

Oralna primena.

Tablete bisoprolola treba uzeti ujutru i mogu se uzimati uz obrok. Tablete treba progutati sa dovoljno tečnosti i ne smeju se žvakati.

4.3. Kontraindikacije

Bisoprolol je kontraindikovano kod:

- akutne srčane insuficijencije ili tokom epizode dekompenzovane srčane insuficijencije koja zahteva i.v. inotropnu terapiju
- kardiogenog šoka
- AV bloka II i III stepena
- "sick sinus" sindroma
- sinoatrijalnog bloka
- simptomske bradikardije
- simptomske hipotenzije
- teške bronhijalne astme ili teškog hroničnog opstruktivnog oboljenja pluća
- teških oblika okluzivne bolesti perifernih arterija ili teških oblika Raynaud-ovog sindroma
- nelečenog feohromocitoma (videti odeljak 4.4)
- metaboličke acidoze
- preosetljivosti na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebna upozorenja

Primenjuje se samo kod hronične srčane insuficijencije:

Terapiju stabilne hronične srčane insuficijencije sa bisoprololom treba započeti sa posebnom fazom titracije (videti odeljak 4.2).

Primenjuje se kod svih indikacija:

Posebno kod pacijenata sa ishemijskim oboljenjem srca ne sme se naglo prekinuti terapija bisoprololom osim ako to nije jasno indikovano, zato što to može dovesti do prolaznog pogoršanja stanja srca (videti odeljak 4.2).

Mere opreza:

Primenjuje se samo kod hipertenzije i angine pektoris:

Bisoprolol se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa hipertenzijom ili anginom pektoris i postojećom srčanom insuficijencijom.

Primenjuje se samo kod hronične srčane insuficijencije:

Započinjanje i prekid terapije stabilne hronične srčane insuficijencije sa bisoprololom zahteva redovno praćenje. Za doziranje i način primene leka, videti odeljak 4.2.

Nema terapijskog iskustva u lečenju srčane insuficijencije bisoprololom kod pacijenata sa sledećim oboljenjima i stanjima:

- insulin-zavisni dijabetes melitus (tip I)
- teško oštećenje funkcije bubrega
- teško oštećenje funkcije jetre
- restriktivna kardiomiopatija
- kongenitalno oboljenje srca
- hemodinamski značajno organsko oboljenje valvula
- infarkt miokarda u prethodna tri meseca

Primenjuje se kod svih indikacija:

Postoji rizik od infarkta miokarda i iznenadne smrti ukoliko se naglo prekine terapija kod pacijenata sa koronarnom bolesti srca (videti odeljak 4.2).

Bisoprolol se mora primenjivati sa oprezom kod:

- bronhospazma (bronhijalna astma, opstruktivna bolest pluća)

Kod bronhijalne astme ili drugih hroničnih opstruktivnih oboljenja pluća, koja mogu da izazovu pojavu simptoma bolesti, uporedo je potrebna i terapija bronhodilatatorima. Ponekad može da dođe do povećanja otpora u disajnim putevima kod pacijenata sa astmom, zbog čega može biti potrebno povećati dozu beta₂-simptomimetika;

- dijabetes mellitus-a sa velikim fluktuacijama koncentracije glukoze u krvi. Simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije ili znojenje) mogu biti maskirani;
- strogog posta;
- pacijenti koji su na terapiji desenzitizacije koja je u toku. Kao i ostali beta blokatori, bisoprolol može povećati osetljivost prema alergenima kao i težinu anafilaktičke reakcije. Terapija epinefrinom ne daje uvek očekivane terapijske efekte;
- AV bloka I stepena;
- *Prinzmetal*-ove angina;
- okluzivne bolesti perifernih arterija. Pogoršanje simptoma se može javiti, naročito 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 održavanje beta-blokade perioperativno. Anesteziolog mora da bude obavešten da je pacijent lečen beta-blokatorima, zbog potencijalnih interakcija sa drugim lekovima, koje mogu da dovedu do bradiaritmija, slabljenja refleksne tahikardije i smanjene refleksne sposobnosti kompenzovanja gubitka krvi. Ukoliko je neophodno da se obustavi terapija beta blokatorima pre hirurške intervencije, terapija treba postepeno da se smanjuje i da se potpuno ukine 48 sati pre anestezije.

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 što se završi blokada alfa receptora.

Tokom terapije bisoprololom simptomi tireotoksikoze mogu da budu maskirani.

Lek Byol 5 mg, film tablete i Byol, 10 mg, film tablete, sadrži laktozu, monohidrat i natrijum

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

Samo za indikaciju hronične srčane insuficijencije:

Antiaritmici klase I (npr. hinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): Efekat na vreme atrio-ventrikularnog sprovođenja može biti pojačan, kao i negativan inotropni efekat.

Za sve indikacije:

Antagonisti kalcijuma tip verapamila i u manjem obimu diltiazema: negativan uticaj na kontraktilnost i atrio-ventrikularno sprovođenje. Intravenska primena verapamila kod pacijenata na beta blokatorima može da dovede do izrazite hipotenzije i atrioventrikularnog bloka.

Centralno delujući antihipertenzivni lekovi, kao što su klonidin i drugi (npr. metildopa, moksonidin, rilmenidin): Istovremena upotreba centralno delujućih antihipertenziva može da pogorša srčanu insuficijenciju smanjenjem centralnog simpatičkog tonusa (smanjenje srčane frekvence, srčanog minutnog volumena, vazodilatacije). Nagli prekid terapije naročito ako neposredno prethodi prekidu terapije beta-blokatorima, može povećati rizik od „rebound“ hipertenzije.

Kombinacije koje treba koristiti sa oprezom

Samo za indikaciju hipertenzije i angine pektoris:

Antiaritmici klase I (npr. hinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): Efekat na vreme atrio-ventrikularnog sprovođenja može biti pojačan, kao i negativan inotropni efekat.

Za sve indikacije:

Antagonisti kalcijuma dihidropiridinskog tipa kao što su felodipin i amlodipin: istovremena primena može da poveća rizik od hipotenzije, kao i povećani rizik od daljeg pogoršanja funkcije ventrikularne pumpe kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Antiaritmici klase III (npr. amjodaron): moguć pojačan efekat na atrio-ventrikularno vreme sprovođenja.

Lokalni beta-blokatori za spoljašnju primenu (npr. kapi za oči kod terapije glaukoma) mogu pojačati sistemske efekte bisoprolola.

Parasimpatomimetički lekovi: Istovremena primena može da produži vreme atrio-ventrikularnog sprovođenja i rizik od bradikardije.

Insulin i oralni antidijabetici: pojačan hipoglikemijski efekat. Blokada -beta-adrenergičkih receptora može da maskira simptome hipoglikemije.

Anestetici: slabljenje refleksne tahikardije i povećanje rizika od hipotenzije (za dodatne informacije o opštoj anesteziji videti odeljak 4.4).

Glikozidi digitalisa: smanjenje frekvence rada srca, produženo vreme atrio-ventrikularnog vremena sprovođenja..

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL): Lekovi NSAIL grupe mogu da smanje hipotenzivno dejstvo bisoprolola.

Beta-simpatomimetički agensi (npr. izoprenalin, dobutamin): kombinacija sa bisoprololom može smanjiti efekte oba leka.

Simpatomimetici koji aktiviraju i beta i alfa-adrenoreceptore (npr. noradrenalin, adrenalin): Kombinacija sa bisoprololom može da demaskira alfa-adrenergički-posredovane vazokonstriktorne efekte ovih lekova dovodeći do porasta krvnog pritiska i pogoršanja intermitentne kludikacije. Smatra se da su ove interakcije verovatnije kod neselektivnih beta-blokatora.

Istovremena primena sa antihipertenzivima kao i sa drugim lekovima za snižavanje krvnog pritiska (npr. triciklični antidepressivi, barbiturati, fenotiazini) može povećati rizik od hipotenzije.

Kombinacije koje treba razmotriti :

Meflokin: povećan rizik od pojave bradikardije

Inhibitori monoaminoooksidaze (izuzev MAO-B inhibitora): pojačan hipotenzivni efekat beta-blokatora ali takođe i rizik od hipertenzivnih kriza.

Rifampicin: moguće je blago smanjenje poluvremena eliminacije bisoprolola zbog indukcije enzima koji učestvuju u hepatičkom metabolizmu. Obično ne zahteva prilagođavanje doze.

Derivati ergotamina: pogoršanje poremećaja periferne cirkulacije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Farmakološko dejstvo bisoprolola može da ima štetan uticaj na trudnoću i/ili fetus/novorodenče. Generalno, β -blokatori adrenoreceptora redukuju perfuziju placente što može da se dovede u vezu sa zastojem u rastu, , intrauterine smrti fetusa, pobačaja ili prevremenog porođaja. Neželjena dejstva (npr. hipoglikemija ili bradikardija) mogu da se jave kod fetusa ili novorođenčeta. Ukoliko je lečenje β -blokatorima adrenoreceptora neophodno, izbor su selektivni β_1 - blokatori adrenoreceptora.

Bisoprolol ne treba uzimati tokom trudnoće, osim ukoliko je to neophodno. Ukoliko se smatra da je terapija bisoprololom neophodna, mora da se prati ultraplacentarni protok krvi i rast ploda. U slučaju da dođe do štetnih dejstava na trudnoću ili na fetus,, potrebno je razmotriti alternativne terapijske mere. Stanje novorođenčeta se mora pažljivo pratiti. Simptomi hipoglikemije i bradikardije se obično javljaju u toku prva tri dana života.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju bisoprolola u majčino mleko ili o bezbednosti izlaganja odojčadi bisoprololu. Stoga se ne preporučuje dojenje tokom primene bisoprolola.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju ovog leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. U jednoj studiji sa pacijentima koji su imali koronarno srčano oboljenje, pokazalo se da bisoprolol nije uticao na sposobnost upravljanja vozilom. U zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta, može da dođe do smanjene sposobnosti za upravljanje motornim vozilom ili rukovanje mašinama. O ovome treba naročito voditi računa na početku terapije i nakon promene leka, kao i kod primene leka u kombinaciji sa alkoholom.

4.8. Neželjena dejstva

Za definiciju učestalosti neželjenih dejstava korišćena je sledeća terminologija: Veoma često ($\geq 1/10$), Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), Veoma retko ($< 1/10000$), Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka),

Psihijatrijski poremećaji

Povremeno: poremećaji spavanja, stanje depresije

Retko: noćne more-košmari, halucinacije

Poremećaji nervnog sistema

Često: vrtoglavica*, glavobolja*

Retko: sinkopa

Poremećaji oka

Retko: smanjeno suženje (uzeti u obzir kod osoba koje nose kontaktna sočiva)

Veoma retko: konjuktivitis

Poremećaji uha i labirinta

Retko: poremećaji 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 postojeće srčane insuficijencije (kod pacijenata sa hipertenzijom ili anginom pektoris); bradikardija (kod pacijenata sa hipertenzijom ili anginom pektoris)

Veoma retko: bol u grudima

Vaskularni poremećaji

Često: osećaj hladnoće ili utrnulosti ekstremiteta, hipotenzija (posebno kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom)

Povremeno: ortostatska hipotenzija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeno: bronhospazam kod pacijenata sa bronhijalnom astmom ili sa opstruktivnim oboljenjem disajnih puteva 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: reakcije preosetljivosti (svrab, crvenilo, osip)

Veoma retko: beta-blokatori mogu da budu triger faktor ili da pogoršaju psorijazu ili izazovu pojavu osipa koji je sličan psorijazi, alopecija

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: zamor*, astenija (kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom)

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

Ispitivanja

Retko: povećan nivo triglicerida, povećane vrednosti enzima jetre (ALAT, ASAT)

*Ovi simptomi se naročito javljaju na početku terapije kod pacijenata sa hipertenzijom i anginom pektorisa. Generalno su blagi i obično nestaju tokom 1-2 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

Kod predoziranja (npr. dnevna doza od 15 mg umesto 7,5 mg) primećen je AV blok III 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. Postoji široka interindividualna razlika u osetljivosti na pojedinačno datu visoku dozu bisoprolola i pacijenti sa srčanom insuficijencijom su verovatno veoma osetljivi. 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.

Generalno, ukoliko dođe do predoziranja, treba odmah obustaviti terapiju bisoprololom i treba primeniti simptomatsku i suportivnu terapiju. Ograničeni podaci ukazuju da se bisoprolol teško uklanja dijalizom. 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, treba dati sa oprezom izoprenalin ili drugi lek sa pozitivnim hronotropnim osobinama. U izvesnim okolnostima, može biti neophodna implementacija *pacemaker-a*.

Hipotenzija: Primeniti intravensku nadoknadu tečnosti i vazopresore. Intravenska primena glukagona takođe može biti od koristi.

AV blok (II ili III stepena): Pacijente treba pažljivo pratiti i lečiti infuzijom izoprenalina ili transvenskom ugradnjom srčanog *pacemaker-a*.

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

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

Hipoglikemija: Intravenski primeniti glukozu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Blokator beta-adrenergičkih receptora, selektivni

ATC šifra: C07AB07

Bisoprolol je visoko selektivan blokator beta₁adrenoreceptora koji nema intrinzičku simpatomimetičku aktivnost niti značajno dejstvo na stabilizaciju membrane. Pokazuje samo nizak afinitet za beta receptore na glatkim mišićima bronhija i krvnih sudova kao i za beta₂ receptore koji su uključeni u metaboličku regulaciju. Stoga se, generalno ne očekuje da bisoprolol utiče na otpornost disajnih puteva i na bmetaboličke efekte posredovane beta₂ receptorima. Njegova selektivnost za beta₁ receptore proteže se i van terapijskog opsega doze.

Bisoprolol se primenjuje u terapiji hipertenzije, angine pektoris i srčane insuficijencije. Kao i kod primene drugih beta₁-blokatora, nije jasan mehanizam delovanja kod hipertenzije. Međutim, poznato je da bisoprolol značajno smanjuje aktivnost renina u plazmi.

Antianginozni mehanizam delovanja: Bisoprolol smanjuje odgovor prilikom aktivacije simpatikusa tako što inhibira beta -receptore u srcu. Ovo dovodi do smanjenja srčne frekvence i kontraktlnosti čime se smanjuju potrebe miokarda za kiseonikom.

Ukupno 2647 pacijenata je bilo uključeno u CIBIS II studiju. 83% (n = 2202) je bilo u klasi III po NYHA a 17% (n = 445) je bilo u NYHA klasi IV. Oni su imali stabilnu simptomatsku sistolnu srčanu insuficijenciju (ejekciona frakcija < 35%, zasnovana na ehokardiografiji). Ukupna smrtnost bila je smanjena sa 17,3% na 11,8% (relativno smanjenje 34%). Konačno, primećeno je značajno poboljšanje funkcionalnog statusa prema NYHA klasifikaciji. Tokom uvođenja terapije i titracije doze bisoprolola bila je zabeležena hospitalizacija usled bradikardije (0,53%), hipotenzije (0,23%) i akutne dekompenzacije (4,97%), ali to nije bilo češće nego u grupi koja je primala placebo (0%, 0,3% i 6,74%). Broj fatalnih i onesposobljavajućih moždanih udara tokom celog perioda istraživanja bio je 20 u grupi sa bisoprololom i 15 u grupi sa placebom.

U CIBIS III studiji je učestvovalo 1010 pacijenata starosti ≥65 godina sa blagom do umerenom hroničnom srčanom insuficijencijom (CHF; NYHA klase II ili III) i ejekcionom frakcijom leve komore < 35%, a koji nisu prethodno bili na terapiji ACE inhibitorima, beta-blokatorima, ili blokatorima angiotenzin receptora.

Pacijenti su bili tretirani kombinacijom bisoprolola i enalapрила 6 do 24 meseca nakon početne šestomesečne monoterapije bisoprololom ili enalaprilom.

Uočeno je češće pogoršanje hronične srčane insuficijencije kada je bisoprolol bio korišćen kao mono terapija tokom prvih 6 meseci. U per-protokolarnoj analizi podataka nije dokazana inferiornost prvo primenjenog bisoprolola u poređenju sa prvo primenjenim enalaprilom, iako je pokazano da dve strategije započinjanja tretmana hronične srčane insuficijencije imaju sličnu stopu 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). Studija je pokazala da se bisoprolol može koristiti kod starijih pacijenata sa sa blagom do umerenom hroničnom srčanom insuficijencijom.

Kod akutne primene kod pacijenata sa koronarnom srčanom bolešću bez hronične srčane insuficijencije bisoprolol smanjuje srčanu frekvencu i udarni volumen a time i minutni volume srca i potrošnju kiseonika. Kod hronične primene dolazi do smanjenja inicijalno povišenog perifernog otpora.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i distribucija

Bisoprolol se resorbuje i ima bioraspoloživost od oko 90% nakon oralne primene. Vezivanje za proteine plazme je oko 30%. Volumen distribucije je 3.5 L/kg. Ukupni klirens je oko 15 L/sat. Poluvreme eliminacije iz plazme je 10-12 sati što omogućava 24-časovni efekat kada se lek primenjuje jednom dnevno.

Biotransformacija i eliminacija

Bisoprolol se eliminiše iz organizma na dva načina. U jetri se 50% leka metaboliše do inaktivnog metabolita koji se zatim izlučuje preko bubrega. Ostalih 50% leka se eliminiše preko bubrega u neizmenjenom obliku. S obzirom da se eliminacija leka dešava i u bubrezima i u jetri u istom obimu nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili insuficijencijom bubrega. Farmakokinetika kod pacijenata sa stabilnom srčanom insuficijencijom i sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega nije ispitivana.

Linearnost/nelinearnost

Kinetika bisoprolola je linearna i ne zavisi od starosti pacijenta.

Kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa III) vrednosti bisoprolola u plazmi su veće, a poluvreme eliminacije je produženo, u poređenju sa zdravim ispitanicima. Maksimalna koncentracija u plazmi u ravnotežnom stanju je 64 ± 21 nanograma/mL kada se primenjuje dnevna doza od 10 mg bisoprolola a poluvreme eliminacije je 17 ± 5 sati.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci iz konvencionalnih farmakoloških studija, studija toksičnosti pri ponovljenom doziranju, studija genotoksičnosti i kancerogenosti, nisu pokazali rizik za ljude.

Kao i kod drugih beta- blokatora, visoke doze bisoprolola uzrokuju maternalnu toksičnost (smanjen unos hrane i gubitak telesne mase) i embrionalnu/fetalnu toksičnost (povećana incidenca resorpcije, smanjena telesne mase potomstva na rođenju rođenju, usporen fizički razvoj), pri velikim dozama ali ne i teratogenost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek Byol, 5 mg, film tableta

Jezgro film tablete:

Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni

Kroskarmeloza-natrijum

Celuloza, mikrokristalna

Magnezijum-stearat

Skrob kukuruzni, preželatinizovan

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Film (obloga) tablete:

Hipromeloza

Laktoza, monohidrat

Makrogol 4000

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Lek Byol, 10 mg, film tableta

Jezgro film tablete:

Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni

Kroskarmeloza-natrijum

Celuloza, mikrokristalna

Magnezijum-stearat

Skrob kukuruzni, preželatinizovan

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Film (obloga) tablete:

Hipromeloza

Laktoza, monohidrat

Makrogol 4000

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Byol, 5 mg, film tableta

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC//Al blister sa 15 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 15 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC//Al blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Byol, 10 mg, film tableta

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC//Al blister sa 15 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 15 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC//Al blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 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 (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

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

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

515-01-01654-19-001 Byol, 5 mg, film tablete, 2 x 15 film tableta
515-01-01656-19-001 Byol, 5 mg, film tableta, 3 x 10 film tableta
515-01-01658-19-001 Byol, 10 mg, film tableta, 2 x 15 film tableta
515-01-01659-19-001 Byol, 10 mg, film tableta, 3 x 10 film tableta

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

Datum prve dozvole: 28.04.2009.
Datum poslednje obnove dozvole: 07.02.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2020.