

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

ВІРРЕЗ[®], 2,5 mg, филм таблете

ВІРРЕЗ[®], 5 mg, филм таблете

ВІРРЕЗ[®], 10 mg, филм таблете

INN: bisoprolol

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

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

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

- Филм таблета

ВІРРЕЗ, 2,5 mg, филм таблете:

Округле, биконвексне филм таблете беле боје, са подеоном линијом на једној страни.

ВІРРЕЗ, 5 mg, филм таблете:

Округле, биконвексне филм таблете жуте боје, са подеоном линијом на једној страни.

ВІРРЕЗ, 10 mg, филм таблете:

Округле, биконвексне филм таблете окер-жуте боје, са подеоном линијом на једној страни.

Таблете се могу поделити на једнаке дозе.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

- Хипертензија.
- Коронарна болест срца (ангина пекторис).
- Терапија стабилне хроничне срчане инсуфицијенције са смањеном систолном функцијом леве коморе уз додатак АСЕ инхибитора и диуретика, и по потреби кардиотоничних 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.

Хипертензија

Препоручена доза је 5 mg бисопролол-фумарата једном дневно.

Код благе хипертензије (дијастолни крвни притисак до 105 mmHg) терапија са 2,5 mg бисопролол-фумарата једном дневно може да буде адекватна. 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.

Коронарна болест 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 блокатора ангиотензинских рецептора у случају интолеранције на АСЕ инхибиторе), бета-блокатора, диуретика и по потреби кардиотоничних 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.

Током фазе титрације дозе се препоручује пажљиво праћење виталних знакова (срчана фреквенција, крвни притисак) и симптома погоршања срчане инсуфицијенције. Симптоми могу да се јаве већ током првог дана по започињању терапије.

Модификација терапије

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

У случају пролазног погоршања срчане инсуфицијенције, хипотензије или брадикардије препоручује се поновно разматрање дозе истовремено примењиваних лекова. Такође, може бити неопходно привремено смањити дозу бисопролола или размотрити обустављање терапије бисопрололом.

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

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

Терапија стабилне хроничне срчане инсуфицијенције бисопрололом је обично дуготрајна терапија.

Посебне популације

Пацијенти са хипертензијом или коронарном болешћу срца и са оштећењем функције јетре или бубрега

Код пацијената са благим до умереним оштећењем функције јетре или бубрега, обично није потребно прилагођавање дозе. Код пацијената са тешким оштећењем функције бубрега (клиренс креатинина < 20 mL/min) 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.

Пацијенти са стабилном хроничном срчаном инсуфицијенцијом и са оштећењем функције јетре или бубрега

Нема података о фармакокинетици бисопролола код пацијената са хроничном срчаном инсуфицијенцијом и оштећењем функције јетре или бубрега. Због тога, повећање дозе код ових пацијената треба спроводити уз додатни опрез.

Старији пацијенти

Није потребно прилагођавање дозе код старијих пацијената.

Деца и адолесценти

Нема терапијског искуства са бисопрололом код деце. Због тога, његова употреба код деце се не препоручује.

Начин примене

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

Трајање терапије

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

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

4.3. Контраиндикације

- преосетљивост на активну супстанцу (бисопролол) или на било коју од помоћних супстанци наведених 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 (без пејсмејкера);
- 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 (видети одељак 4.4);
- метаболичка ацидоза.

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.

Терапија бисопрололом се не сме нагло прекинути, посебно код пацијената са коронарном болешћу срца осим уколико је јасно индиковано, јер може довести до пролазног погоршања стања срца (видети одељак 4.2).

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 (бронхијална астма, опструктивне болести дисајних путева),
- дијабетес мелитуса са великим флукуацијама концентрације глукозе у крви; симптоми хипогликемије могу бити маскирани,
- строгог гладовања,
- пацијената у току терапије хипосензибилизације . Као и код других бета блокатора, бисопролол може да појача осетљивост на алергене и тежину анафилактичке реакције. Терапија адреналином не даје увек очекиван терапијски ефекат.
- AV блока првог степена,
- Принзметал-ове ангине: примећени су случајеви коронарног вазоспазма. Упркос високој β_1 селективности, напади ангине пекторис не могу бити потпуно искључени када се бисопролол примењује код пацијената са Принзметал-овом ангином;
- 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,

слабљења 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.

Иако кардиоселективни β_1 -блокатори имају мање утицаја на функцију плућа него неселективни 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 стање пацијената треба пажљиво пратити због појаве нових симптома (нпр. диспнеа, неподношење физичке активности, кашаљ). Код бронхијалне астме или других хроничних опструктивних болести плућа, која могу да изазову појаву симптома, истовремено треба применити 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 претходне блокаде алфа-рецептора.

У току терапије бисопрололом симптоми тиреотоксикозе могу бити маскирани.

Употреба лека бисопролол може дати позитивне резултате допинг теста. Употреба лека бисопролол као допинг средства може угрозити здравље.

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: негативан утицај на контрактилност и атриовентрикуларну 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, пропafenон) код пацијената са хроничном срчаном инсуфицијенцијом: ефекат на време атриовентрикуларног 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 примењивати са опрезом

Калцијумски антагонисти типа дихидропиридина као што су нифедипин, 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.

Антиаритмици класе I (нпр. дизопирамид, хинидин, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) 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.

Локална примена бета-блокатора (нпр. капи за очи у терапији глаукома) може да појача системски ефекат бисопролола.

Парасимпатомиметици: истовремена употреба може да продужи време атрио-вентрикуларног спровођења и повећа ризик од брадикардије.

Инсулин и орални антидијабетици: израженије дејство на смањење гликемије. Блокада бета-адренергичких рецептора може прикрити симптоме хипогликемије.

Анестетици: слабљење рефлексне тахикардије и повећан ризик од настанка хипотензије (за детаљније информације о општој анестезији видети такође одељак 4.4).

Гликозиди дигиталиса: смањена брзина срчаног откуцаја, продужење времена атрио-вентрикуларног спровођења.

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

Бета-симпатомиметици (нпр. изопреналин, добутамин, орципреналин): комбинација са бисопрололом може да смањи ефекте оба лека. Већа доза адреналина може да буде неопходна за терапију алергијских реакција.

Симпатомиметици који активирају и бета и алфа адренергичке рецепторе (нпр. адреналин, норадреналин): комбинација са бисопрололом може демаскирати алфа-адренергичким рецептором посредовани вазоконстрикторни ефекат ових лекова, доводећи до пораста крвног притиска и погоршања интермитентних клаудикација. Сматра се да се овакве интеракције више јављају са неселективним бета-блокаторима.

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

Комбинације које треба размотрити

Мефлокин: повећан ризик од брадикардије.

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

4.6. Плодност, трудноћа, дојење

Трудноћа

Бисопролол има фармаколошке ефекте који могу штетно утицати на трудноћу и/или фетус/новорођенче. Уопштено, бета-блокатори 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 бета-блокаторима сматра неопходном, препоручују се β_1 -селективни блокатори адренорецептора.

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

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 лека на способност управљања возилима 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 возилом или руковања машинама може бити умањена. Ово треба узети у обзир посебно на почетку терапије и након евентуалне промене терапије, као и код примене лека у комбинацији са алкохолом.

4.8. Нежељена дејства

Следеће дефиниције односе се на терминологију о учесталости појаве нежељених дејстава: веома често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); повремено ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); веома ретко ($< 1/10\ 000$); непознате учесталости (не могу се проценити на основу доступних података).

Кардиолошки поремећаји:

Веома често: брадикардија¹.

Често: погоршање срчане инсуфицијенције¹.

Повремено: сметње у AV- спровођењу.

Испитивања:

Ретко: повишен ниво триглицерида, повећане вредности ензима јетре (ALT, AST).

Поремећаји нервног система:

Често: вртоглавица*, главобоља*.

Ретко: синкопа.

Поремећаји ока:

Ретко: смањено лучење суза (узети у обзир ако пацијент користи сочива).

Веома ретко: коњунктивитис.

Поремећаји уха и лабиринта:

Ретко: оштећење слуха.

Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји:

Повремено: бронхоспазам код пацијената са анамнезом бронхијалне астме или опструктивне болести плућа.

Ретко: алергијски ринитис.

Гастроинтестинални поремећаји:

Често: гастроинтестиналне тегобе као што су мучнина, повраћање, дијареја, констипација.

Поремећаји коже и поткожног ткива:

Ретко: хиперсензитивне реакције (свраб, црвенило, осип и ангиоедем).

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

Поремећаји мишићно-коштаног система и везивног ткива:

Повремено: мишићна слабост и грчеви у мишићима.

Васкуларни поремећаји:

Често: осећај хладноће у екстремитетима или утрнулост екстремитета, хипотензија.

Повремено: ортостатска хипотензија.

Општи поремећаји и реакције на месту примене:

Често: астенија¹; умор*.

Хепатобилијарни поремећаји:

Ретко: хепатитис.

Поремећаји репродуктивног система и дојки:

Ретко: ерекtilна дисфункција.

Психијатријски поремећаји:

Повремено: поремећај спавања, депресија;

Ретко: ноћне море, халуцинације.

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

* 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

факс: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Симптоми

Код предозирања (нпр. дневна доза 15 mg уместо 7,5 mg) пријављен је AV-блок трећег степена, брадикардија и вртоглавица. Најчешћи знаци који се очекују код предозирања бета-блокаторима су брадикардија, хипотензија, бронхоспазам, акутна срчана инсуфицијенција и хипогликемија. До сада је пријављено неколико случајева предозирања (максимум: 2000 mg) бисопрололом код пацијената који болују од хипертензије и/или коронарне болести срца, који су имали брадикардију и/или хипотензију. Сви пацијенти су се опоравили. Постоји широка интериндивидуална разлика у осетљивости на једну појединачну високу дозу бисопролола. Пацијенти са срчаном инсуфицијенцијом су нарочито 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 бисопрололом треба прекинути и обезбедити одговарајућу супортивну и симптоматску терапију. Ограничени подаци показују да се бисопролол 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, орципреналин или неки други лек са позитивним хронотропним својствима. У неким случајевима, може бити неопходна трансвенска уградња пејсмејкера.

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

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

Акутно погоршање срчане инсуфицијенције: применити i.v. диуретике, инотропне лекове, вазодилататоре.

Бронхоспазам: применити терапију бронходилататорима као што су изопреналин, орципреналин, β_2 -симпатомиметски лекови и/или аминофилин.

Хипогликемија: применити i.v. глукозу.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: блокатори бета адренергичких рецептора; Блокатори бета адренергичких рецептора, селективни

АТЦ шифра: C07AB07

Механизам дејства

Бисопролол је високо селективан блокатор β_1 -адренергичких рецептора, без интринзичких стимулишућих активности и без релевантног дејства на стабилизацију мембране. Једино показује низак афинитет за β_2 -рецепторе глатких мишића бронхија и крвних судова као и за β_2 -

рецепторе који су укључени у регулацију метаболизма. Због тога се од бисопролола у начелу не очекује да утиче на отпор у дисајним путевима и β_2 -посредоване метаболичке ефекте. Његова β_1 селективност се протеже и ван терапијског дозног опсега.

Бисопролол нема изражен негативни инотропни ефекат.

Бисопролол достиже свој максималан ефекат 3-4 сата после оралне примене. 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.

При акутној примени код пацијената са коронарном болешћу срца без хроничне срчане инсуфицијенције, бисопролол смањује срчану фреквенцију и ударни волумен што доводи до смањења минутног волумена срца и потрошње кисеоника. При хроничној примени смањује се иницијално повишен периферни отпор. Између осталог, супресија активности ренина у плазми је разматрана као механизам који се налази у основи антихипертензивног дејства бета-блокатора.

Блокадом срчаних β_1 рецептора бисопролол смањује одговор на симпатикоадренергичку активацију. Ово узрокује смањење срчане фреквенције и контрактилности чиме се смањује потрошња кисеоника у миокарду што је жељени ефекат код ангине пекторис удружене са основном коронарном болешћу срца.

Клиничка ефикасност и безбедност код пацијената са стабилном хроничном срчаном инсуфицијенцијом

Укупно 2647 пацијената је било укључено у CIBIS II студију. 83% (n = 2202) је било у NYHA класи III, а 17% (n = 445) је било у NYHA класи IV. Пацијенти су имали стабилну симптоматску систолну срчану инсуфицијенцију (ејекциона фракција $\leq 35\%$, на основу ехокардиографије). Укупан морталитет је био смањен са 17,3% на 11,8% (релативно смањење за 34%). Примећено је смањење изненадне 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 према NYHA класификацији. Током увођења терапије бисопрололом и титрације дозе, пацијенти су хоспитализовани због брадикардије (0,53%), хипотензије (0,23%), и акутне декомпензације (4,97%), али наведене појаве нису биле чешће него у плацебо групи (0%, 0,3% и 6,74%). Број онеспособљавајућих можданих удара и оних са смртним исходом током укупног трајања студије је био 20 у групи са бисопрололом и 15 у плацебо групи.

CIBIS III студија је обухватила 1010 пацијената старости ≥ 65 година са благом до умереном хроничном срчаном инсуфицијенцијом (NYHA класа II или III) и ејекционом фракцијом леве коморе $\leq 35\%$, који претходно нису били лечени 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.

Уочено је чешће погоршање хроничне срчане инсуфицијенције када је бисопролол био коришћен као монотерапија током првих 6 месеци. Није доказана неинфериорност иницијалне терапије бисопрололом у односу на иницијалну терапију еналаприлом у анализи по протоколу, мада су две стратегије за започињање терапије хроничне срчане инсуфицијенције показале сличне стопе примарног кобинованог параметра праћења смрти и хоспитализације на крају студије (32,4% у групи која је прво лечена бисопрололом у односу на 33,1% у групи која је прво лечена еналаприлом, пер-протокол популација). Студија показује да бисопролол може такође да се користи код старијих пацијената са благом до умереном хроничном срчаном инсуфицијенцијом.

5.2. Фармакокинетички подаци

Ресорпција

Након оралне примене, бисопролол се ресорбује више од 90% из гастроинтестиналног тракта. Степен ресорпције не зависи од уноса хране. Ефекат првог проласка је $\leq 10\%$. То резултира апсолутном биорасположивошћу од приближно 90% након оралне примене.

Дистрибуција

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

Биотрансформација и елиминација

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. Укупни клиренс износи приближно 15 L/h. Полувреме елиминације из плазме износи 10-12 сати (такође видети одељак 5.1).

Линеарност

Кинетика бисопролола је линеарна и не зависи од узраста пацијента.

Посебне популације

Како се елиминација у истој мери одвија у јетри и у бубрезима, у начелу није потребно прилагођавање дозе код пацијената са благим до умереним оштећењем функције јетре или бубрега. Фармакокинетика код пацијената са стабилном хроничном срчаном инсуфицијенцијом и са оштећењем функције јетре или бубрега није испитивана. Код пацијената који имају хроничну срчану инсуфицијенцију (NYHA класа III) концентрације бисопролола у плазми су више и полувреме елиминације је продужено у поређењу са здравим испитаницима. Максимална концентрација у плазми у стању равнотеже износи 64 ± 21 nanogram/mL са дневном дозом од 10 mg, а полувреме елиминације је 17 ± 5 сати.

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Претклинички подаци добијени на основу конвенционалних студија безбедносне фармакологије, токсичности поновљених доза, мутагености или карциногености, не указују на посебне ризике при примени лека код људи.

Репродукција

У студијама репродуктивне токсичности, бисопролол није показао утицај на плодност или репродуктивно понашање.

Као и остали бета-блокатори, при високим дозама бисопролол делује токсично на мајку (смањен унос хране и губитак телесне масе) и на ембрион/фетус (повећана учесталост ресорпције, смањена телесна маса потомства на рођењу, застој у физичком развоју), али није тератоген.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Језгро таблете:

целулоза, микрокристална, силиконизована (целулоза, микрокристална и силицијум-диоксид, колоидни, безводни);
кросповидон;

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

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 паковања

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

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

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД

Праховска 3,

Београд

8. БРОЈ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Број обнове дозволе за лек VIPREZ, 2,5 mg, филм таблете: 515-01-02498-20-002

Број обнове дозволе за лек VIPREZ, 5 mg, филм таблете: 515-01-02499-20-002

Број обнове дозволе за лек VIPREZ, 10 mg, филм таблете: 515-01-02500-20-002

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе: 04.11.2010.

Датум обнове дозволе: 07.07.2021.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Јул, 2021.