

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Biprol 2,5 mg tablete

Biprol 5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Biprol 2,5 mg tablete

Svaka tableta sadrži 2,5 mg bisoprololfumarata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka tableta sadrži 68,15 mg laktoza hidrata.

Biprol 5 mg tablete

Svaka tableta sadrži 5 mg bisoprololfumarata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka tableta sadrži 136,16 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Biprol 2,5 mg tablete

Bijele, duguljaste tablete dimenzija 8,0 mm × 4,0 mm, debljine 2,6 mm, s utisnutim oznakama "BI", "2.5" i urezom na jednoj strani tablete, te urezom na drugoj strani tablete.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Biprol 5 mg tablete

Okrugle, bikonveksne tablete promjera 7,5 mm i debljine 3,8 mm, svijetlo žute boje sa sitnim točkicama žućkaste boje, s oznakama „BI“ i „5“ te urezom na jednoj strani tablete.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije.

Liječenje angine pektoris.

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, uz liječenje ACE inhibitorima i diureticima te eventualno srčanim glikozidima (za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje hipertenzije/angine pektoris

Odrasli

Doziranje treba individualno prilagođavati, osobito obzirom na srčani ritam i terapijski odgovor. Doza bisoprolola je 5 mg jednom dnevno. Ukoliko je potrebno, doza se može povećati na 10 mg jednom dnevno, a najveća preporučena doza je 20 mg dnevno.

Trajanje terapije

Liječenje bisoprololom u pravilu je dugotrajna terapija.

Ne preporučuje se nagli prestanak uzimanja lijeka jer može doći do prolaznog pogoršanja bolesnikovog zdravstvenog stanja. To je osobito važno kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca. Ukoliko je neophodno, dozu bisoprolola preporučuje se smanjivati postupno.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

U pravilu nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <20 ml/min) ili ozbiljnim poremećajima rada jetre doza ne smije biti veća od 10 mg bisoprolola jedanput na dan.

Iskustva s primjenom bisoprolola kod bolesnika na hemodijalizi su ograničena, međutim, nema podataka koji bi ukazivali da bi način doziranja trebao biti promijenjen.

Stariji bolesnici

Uglavnom nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Nema iskustava s primjenom bisoprolola u djece, stoga se njegova primjena u toj dobnoj skupini ne preporučuje.

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca

Standardno liječenje kroničnog zatajenja srca uključuje ACE inhibitor (ili blokator receptora angiotenzina u slučaju nepodnošenja ACE inhibitora), beta-blokator, diuretik i kada je potrebno srčane glikozide. Kada se uvodi liječenje bisoprololom, bolesnik mora biti klinički stabilan (bez akutnog zatajivanja srca).

Preporučuje se da nadležni liječnik ima iskustvo u liječenju kroničnog srčanog zatajenja.

Prolazno pogoršanje simptoma zatajenja srca, hipotenzija ili bradikardija mogu se pojaviti tijekom razdoblja titriranja doze ili kasnije.

Titriranje doze

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca s bisoprololom zahtijeva razdoblje titriranja doze. Liječenje treba započeti postupnim povećanjem doze prema sljedećim koracima:

- 1,25 mg jednom dnevno u trajanju od tjedan dana, ako je podnošljivost dobra dozu povećati na
- 2,5 mg jednom dnevno tijekom sljedećeg tjedna, ako je podnošljivost dobra dozu povećati na
- 3,75 mg jednom dnevno tijekom sljedećeg tjedna, ako je podnošljivost dobra dozu povećati na
- 5 mg jednom dnevno tijekom sljedeća 4 tjedna, ako je podnošljivost dobra dozu povećati na
- 7,5 mg jednom dnevno tijekom sljedeća 4 tjedna, ako je podnošljivost dobra dozu povećati na
- 10 mg jednom dnevno što je doza održavanja

Najveća preporučena doza je 10 mg bisoprolola jednom dnevno.

Tijekom razdoblja titriranja doze potrebno je pažljivo pratiti vitalne znakove (srčani ritam, krvni tlak) i pojavu simptoma pogoršanja zatajenja srca koji se mogu pojaviti već unutar prvog dana od uvođenja terapije.

Promjena terapije

Ako se najveća preporučena doza loše podnosi, potrebno je razmotriti postupno smanjenje doze.

U slučaju prolaznog pogoršanja zatajenja srca, hipotenzije ili bradikardije, preporučuje se preispitati doziranje konkomitantne terapije. Možda će također biti potrebno privremeno smanjenje doze ili prestanak primjene bisoprolola.

U slučaju ponovne stabilizacije bolesnikova stanja, treba razmotriti ponovno uvođenje i/ili povećanje doze bisoprolola.

Trajanje terapije

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca bisoprololom je dugotrajno liječenje.

Ukoliko je potreban prekid uzimanja lijeka, preporučuje se postupno smanjivanje doze jer nagli prekid uzimanja lijeka može dovesti do akutnog pogoršanja bolesti.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Nema informacija o farmakokinetici bisoprolola u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca i oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. U takvih bolesnika postupno povećavanje doze mora se primjenjivati s dodatnim oprezom.

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Nema pedijatrijskog iskustva s primjenom bisoprolola, stoga se njegova primjena u pedijatrijskih bolesnika ne preporučuje.

Način primjene

Tabletu treba progutati s tekućinom. Biprol tablete treba uzimati ujutro prije, za vrijeme ili nakon doručka.

4.3. Kontraindikacije

Biprol je kontraindiciran u bolesnika koji imaju:

- akutno srčano zatajenje ili tijekom epizoda dekompenzacije srčanog zatajenja koje zahtijevaju intravensko inotropno liječenje
- kardiogeni šok
- AV blok drugog ili trećeg stupnja (bez pacemaker-a)
- sindrom bolesnog sinusnog čvora
- sinus-atrijski blok
- simptomatsku bradikardiju
- simptomatsku hipotenziju
- tešku bronhalnu astmu
- teške oblike okluzivne bolesti perifernih arterija ili Raynaudova sindroma
- neliječeni feokromocitom (vidjeti dio 4.4.)
- metaboličku acidozu
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca bisoprololom zahtijeva fazu titracije lijeka.

Osobito u bolesnika s ishemijskom bolesti srca, liječenje bisoprololom se ne smije naglo prekidati osim ako to nije jasno indicirano. Nagli prekid uzimanja lijeka može dovesti do akutnog pogoršanja rada srca (vidjeti dio 4.2.).

Početak i prekid liječenja stabilnog kroničnog zatajenja srca bisoprololom zahtijeva redovito praćenje.

Nema terapijskog iskustva liječenja srčanog zatajenja bisoprololom u bolesnika sa sljedećim bolestima i stanjima:

- o inzulinu ovisni dijabetes mellitus (tip I)
- teško oštećena funkcija bubrega
- teško oštećena funkcija jetre
- restriktivna kardiomiopatija
- kongenitalna srčana bolest
- hemodinamski značajna organska valvularna bolest

- miokardijalni infarkt unatrag 3 mjeseca

Kod bolesnika s hipertenzijom i anginom pectoris te pratećim zatajenjem srca, bisoprolol mora biti primijenjen uz oprez.

Bisoprolol se mora koristiti s oprezom kod:

- bronhospazma (bronhalne astme, opstruktivne plućne bolesti)
- dijabetes melitusa s velikim promjenama koncentracije glukoze u krvi, jer može maskirati simptome hipoglikemije (npr. tahikardiju, palpitacije i znojenje)
- strogog posta (gladovanja)
- terapije desenzibilizacije koja je u tijeku. Kao i drugi beta-blokatori bisoprolol može povećati osjetljivost na alergene i težinu anafilaktičke reakcije, a primjena adrenalina u tom slučaju ne postiže uvijek očekivani terapijski učinak.
- AV bloka prvog stupnja
- Prinzmetalove angine. Uočeni su slučajevi koronarnog vazospazma. Unatoč njegovoj visokoj beta-1 selektivnosti, napadi angine ne mogu se u potpunosti isključiti tijekom primjene bisoprolola u bolesnika s Prinzmetalovom anginom.
- okluzivne bolesti perifernih arterija. Pogoršanje simptoma može nastupiti naročito u početku liječenja.
- opće anestezije

U bolesnika pod općom anestezijom beta-blokatori smanjuju incidenciju aritmije i ishemije miokarda tijekom uvođenja u anesteziju, intubacije i post-operativnog razdoblja. Trenutna je preporuka da se beta-blokator koristi prije, tijekom i nakon operacije. Anesteziolog mora znati za beta-blokator zbog eventualne interakcije s drugim lijekovima koja može rezultirati bradiaritmijom, slabljenjem refleksne tahikardije i sposobnosti za kompenzaciju gubitka krvi. Ukoliko je prije operacije neophodno prekinuti liječenje beta-blokatorom, to se mora učiniti postupno i završiti oko 48 sati prije anestezije.

Kombinacija bisoprolola s antagonistima kalcija tipa verapamila i diltiazema, lijekovima iz skupine I antiaritmika i s centralno djelujućim antihipertenzivnim lijekovima općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Iako kardioselektivni beta-blokatori (beta-1), poput bisoprolola, mogu imati manji učinak na funkciju pluća od neselektivnih beta-blokatora, kao i u slučaju svih ostalih blokatora beta receptora, potrebno je izbjegavati njihovu primjenu u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolešću pluća, osim ako nema kliničke opravdanosti za njihovu primjenu. U takvom slučaju, Biprol je potrebno uzimati s oprezom. U bolesnika s opstruktivnom bolešću pluća, liječenje bisoprololom treba započeti najmanjom mogućom dozom, a bolesnike treba pažljivo pratiti zbog uočavanja pojave novih simptoma (npr. dispneja, nepodnošenje fizičke aktivnosti, kašalj).

Kod bronhalne astme ili druge kronične opstruktivne bolesti pluća kod kojih bi moglo doći do pojave simptoma, mora se usporedno davati bronhodilatatorna terapija. Povremeno se u bolesnika s astmom može javiti povećanje otpora dišnih putova što zahtijeva povećanje doze beta₂-agonista.

Bolesnicima s psorijazom u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, beta-blokatori (npr. bisoprolol) se smiju propisati tek nakon pažljive procjene rizika i koristi.

U bolesnika s feokromocitomom bisoprolol se ne smije primijeniti dok se ne izvrši blokada alfa-receptora.

Liječenje bisoprololom može prikriti simptome tireotoksikoze.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

Isključivo kod kroničnog zatajenja srca

Antiaritmici skupine I (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): Moguće je produljenje vremena atrio-ventrikularne provodljivosti i povećanje negativnog inotropnog učinka.

Sve indikacije

Kalcijevi antagonisti tipa verapamila i u manjoj mjeri tipa diltiazema: Negativan utjecaj na kontraktilnost i atrio-ventrikularnu provodljivost. Intravenska primjena kalcijevih antagonista tipa verapamila može dovesti do naglašene hipotenzije i AV bloka.

Klonidin i ostali antihipertenzivi koji djeluju centralno (metildopa, moksonidin, rilmenidin): Istodobna primjena može pogoršati simptome srčanog zatajenja smanjujući centralni simpatički tonus (smanjenje srčane frekvencije i minutnog volumena srca, vazodilatacija). Nagli prekid, posebno ako do njega dođe prije prekidanja terapije beta-blokatorom, može povećati rizik od nastanka povratne („rebound“) hipertenzije.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez pri primjeni

Isključivo kod hipertenzije/angine pectoris

Antiaritmici I skupine (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): Moguće produljenje vremena atrio-ventrikularne provodljivosti i povećanje negativnog inotropnog učinka.

Sve indikacije

Kalcijevi antagonisti dihidropiridinskog tipa poput nifedipina, felodipina i amlodipina: Mogu povećati rizik od hipotenzije, a ne može se isključiti ni povećan rizik od daljnjeg slabljenja ejekcijske funkcije klijetke u bolesnika sa zatajenjem srca.

Antiaritmici III skupine (npr. amiodaron): Moguće produljenje vremena atrio-ventrikularne provodljivosti.

Topički beta-blokatori (npr. kapi za oči u liječenju glaukoma): Mogu pojačati sistemske učinke bisoprolola.

Parasimpatomimetici: Moguće produljenje vremena atrio-ventrikularne provodljivosti i rizik od bradikardije.

Inzulin i oralni antidijabetici: Pojačan učinak na snižavanje razine glukoze u krvi. Blokada beta-adrenoreceptora može maskirati simptome hipoglikemije.

Anestetici: Slabljenje refleksne tahikardije i povećan rizik od hipotenzije (za daljnje informacije o općoj anesteziji vidjeti također dio 4.4.).

Glikozidi digitalisa: Usporenje srčane frekvencije i produljenje vremena atrio-ventrikularne provodljivosti.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR): Moguće smanjenje hipotenzivnog učinka bisoprolola.

Beta-simpatomimetici (npr. izoprenalin, dobutamin): Kombinacija s bisoprololom može umanjiti učinak oba lijeka.

Simptomimetici koji aktiviraju i beta- i alfa-receptore (npr. noradrenalin, adrenalin): Kombinacija s bisoprololom može istaknuti vazokonstriktorski učinak ovih lijekova posredovan alfa-adrenergičkim receptorima dovodeći tako do porasta krvnog tlaka i pogoršanja intermitentne klaudikacije. Ipak je za očekivati da su takve interakcije puno vjerojatnije s neselektivnim beta-blokatorima.

Antihipertenzivi i ostali lijekovi s hipotenzivnim učinkom (npr. triciklički antidepresivi, barbiturati, fenotiazini): Povećan rizik od hipotenzije.

Kombinacije koje treba imati na umu

Isključivo kod kroničnog zatajenja srca

Inhibitori monoaminoooksidaze (osim MAO-B inhibitora): Pojačan hipotenzivni učinak beta-blokatora, ali i povećan rizik od hipertenzivne krize.

Sve indikacije

Meflokin: Povećan rizik od bradikardije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Farmakološka aktivnost bisoprolola može imati negativne učinke na trudnoću i/ili na fetus/novorodenče. Općenito, beta-blokatori smanjuju placentarnu perfuziju što može dovesti do poremećaja intrauterinog rasta, fetalne smrti, pobačaja ili prijevremenog poroda. U fetusa ili novorođenčeta mogu se javiti nuspojave poput hipoglikemije i bradikardije. Ukoliko je liječenje beta-blokatorima neophodno, prednost treba dati beta₁-selektivnim blokatorima adrenoreceptora.

Biprol se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako je to neizbježno. U tom slučaju mora se pratiti utero-placentarni protok krvi i fetalni rast. U slučaju pojave štetnog djelovanja na trudnoću ili fetus, moraju se razmotriti alternativne terapijske mjere. Novorođenče se mora pažljivo nadzirati. Simptomi hipoglikemije i bradikardije mogu se očekivati u prva 3 dana života.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bisoprolol u majčino mlijeko, stoga se u periodu dojenja ne preporučuje liječenje bisoprololom.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kod ispitivanja bolesnika s koronarnom bolesti, bisoprolol nije pokazao utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima.

Ipak, zbog varijabilnog individualnog odgovora na lijek, sposobnost upravljanja vozilima i strojevima može biti narušena. Ovo se mora imati na umu osobito na početku liječenja, nakon promjena u liječenju, ili u kombinaciji s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su klasificirane prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Psihijatrijski poremećaji

manje često: poremećaji spavanja, depresija

rijetko: noćne more, halucinacije

Poremećaji živčanog sustava

često: omaglica*, glavobolja*

rijetko: sinkopa

Poremećaji oka

rijetko: smanjeno izlučivanje suza (uzeti u obzir ako bolesnik nosi kontaktne leće)

vrlo rijetko: konjunktivitis

Poremećaji uha i labirinta

rijetko: poremećaj sluha

Srčani poremećaji

vrlo često: bradikardija¹

često: pogoršanje srčanog zatajenja¹

manje često: poremećaji AV provođenja

Krvožilni poremećaji

često: osjećaj hladnoće i utrnulosti u udovima, hipotenzija

manje često: ortostatska hipotenzija²

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

manje često: bronhospazam u bolesnika s bronhalnom astmom ili opstruktivnom plućnom bolesti u anamnezi

rijetko: alergijski rinitis

Poremećaji probavnog sustava

često: mučnina, povraćanje, proljev, zatvor

Poremećaji jetre i žuči

rijetko: hepatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

rijetko: reakcije preosjetljivosti (pruritus, crvenilo, osip i angioedem)

vrlo rijetko: beta-blokatori mogu potaknuti ili pogoršati psorijazu ili izazvati osip sličan psorijazi; alopecija

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

manje često: mišićna slabost i grčevi

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

rijetko: erektilna disfunkcija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

često: astenija¹, umor*, malaksalost^{3*}

Pretrage

rijetko: povišene vrijednosti triglicerida, povišene vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT)

* Ovi simptomi javljaju se naročito na početku liječenja. Obično su blagi i obično nestaju za 1-2 tjedna.

¹ U bolesnika s hipertenzijom i anginom pektoris ove su nuspojave zabilježene manje često.

² Javlja se u bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca.

³ Javlja se u bolesnika s hipertenzijom ili anginom pektoris.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Kod predoziranja (npr. dnevna doza od 15 mg umjesto 7,5 mg) zabilježeni su slučajevi AV bloka trećeg stupnja, bradikardije i vrtoglavice. Najčešći znakovi predoziranja beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutno zatajenje srca i hipoglikemija. Do sada je opisano nekoliko slučajeva predoziranja bisoprololom (maksimalno 2000 mg) u bolesnika s hipertenzijom i/ili koronarnom bolesti. Simptomi su bili bradikardija i/ili hipotenzija. Svi bolesnici su se oporavili. Osjetljivost na pojedinačnu visoku dozu bisoprolola je individualna u različitim bolesnika, a bolesnici sa zatajenjem srca vjerojatno su vrlo osjetljivi. Stoga je obavezno liječenje takvih bolesnika započeti postupnom titracijom doze, kako je opisano u dijelu 4.2.

Liječenje

Ako dođe do predoziranja, potrebno je prekinuti terapiju bisoprololom te uvesti suportivno i simptomatsko liječenje. Postoje podaci, iako vrlo skromni, da se bisoprolol teško dijalizira. Temeljeno na očekivanom farmakološkom djelovanju i preporukama za druge beta-blokatore, potrebno je, ako je to klinički indicirano, provesti sljedeće opće mjere:

Bradikardija: intravenska primjena atropina. Ukoliko izostane adekvatan odgovor, može se oprezno dati izoprenalin ili drugi lijek s pozitivnim kronotropnim djelovanjem. U nekim slučajevima potrebna je ugradnja privremenog pacemaker-a.

Hipotenzija: intravenska nadoknada tekućine i primjera vazokonstriktora. Koristan može biti i intravenski glukagon.

AV blok (drugog ili trećeg stupnja): bolesnika se mora pažljivo nadzirati i liječiti infuzijom izoprenalina ili ugradnjom privremenog pacemaker-a.

Akutno pogoršanje srčanog zatajenja: intravenska primjena diuretika, pozitivnih inotropnih lijekova i vazodilatatora.

Bronhospazam: primjena bronhodilatatora poput izoprenalina, beta₂-agonista i/ili aminofilina.

Hipoglikemija: intravenska primjena glukoze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: blokatori beta-adrenergičkih receptora, blokatori beta-receptora, selektivni

ATK klasifikacija: C07AB07

Mehanizam djelovanja

Biprol je potentan, visokoselektivan beta₁-blokator, bez intrinzične simpatomimetske aktivnosti i bez utjecaja na stabilnost membrane.

Pokazuje samo niski afinitet prema beta₂-receptorima glatkog mišićja bronha i krvnih žila, kao i prema beta₂-receptorima metaboličke regulacije. Stoga se u pravilu ne očekuje utjecaj bisoprolola na otpor dišnih puteva i na metaboličke procese posredovane beta₂-receptorima. Beta₁-selektivnost bisoprolola proteže se izvan doseg terapijskih doza.

Bisoprolol nema izraženi negativni inotropni učinak.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Indikacija *zatajenja srca* ispitivana je u okviru CIBIS II ispitivanja. Od ukupno 2647 bolesnika koji su bili uključeni u CIBIS II ispitivanje, njih 83% (n=2202) imalo je NYHA III stupanj, a 17% (n=445) imalo je NYHA IV stupanj. Bolesnici su imali stabilno simptomatsko sistoličko zatajenje srca

(ejekcijska frakcija $\leq 35\%$, temeljem nalaza ehokardiografije). Ukupna smrtnost smanjena je sa 17,3% na 11,8% (relativno smanjenje 34%). Zabilježeno je smanjenje iznenadne smrti (3,6% prema 6,3%, relativno smanjenje 44%) i smanjen broj epizoda zatajenja srca koje zahtijevaju bolničko liječenje (12% prema 17,6%, relativno smanjenje 36%). Konačno, došlo je do značajnog poboljšanja funkcionalnog statusa prema NYHA klasifikaciji. Tijekom uvođenja terapije i titriranja doze bisoprolola zabilježeni su slučajevi bolničkog liječenja zbog bradikardije (0,53%), hipotenzije (0,23%) i akutne dekompenzacije (4,97%), no to nije bilo učestalije nego u placebo-skupini (0%, 0,3% i 6,74%). Broj fatalnih inzulata i inzulata s invaliditetom tijekom cijelog ispitivanja bio je 20 u skupini koja je primala bisoprolol i 15 u skupini koja je primala placebo.

CIBIS III ispitivanje provedeno je na 1010 bolesnika u dobi ≥ 65 godina s blagim do umjerenim kroničnim zatajenjem srca (CHF; NYHA II ili III stupanj) i ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke $\leq 35\%$ koji prethodno nisu liječeni ACE inhibitorima, beta-blokatorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora. Bolesnici su bili liječeni kombinacijom bisoprolola i enalapрила tijekom 6 do 24 mjeseca, nakon što su prvo 6 mjeseci primali monoterapiju bisoprololom ili enalaprilom.

Postojao je trend prema većoj učestalosti pogoršanja kroničnog zatajenja srca kada se monoterapija bisoprololom koristila u prvih 6 mjeseci liječenja. Inferiornost grupe liječene najprije bisoprololom prema grupi liječenoj najprije enalaprilom nije dokazana u analizi po protokolu, iako su te dvije strategije početnoga liječenja kroničnog zatajenja srca pokazale sličnu stopu primarnog kombiniranog ishoda smrti i hospitalizacije na kraju ispitivanja (32,4% u skupini koja je najprije liječena bisoprololom prema 33,1% u skupini koja je najprije liječena enalaprilom). Ispitivanje je također pokazalo da se bisoprolol može koristiti u starijih bolesnika koji imaju blagi do umjereni oblik kroničnog zatajenja srca.

Bisoprolol se koristi i u liječenju *hipertenzije i angine pectoris*.

Maksimalni učinak bisoprolola postiže se za 3-4 sata nakon oralne primjene. Budući da je poluvrijeme eliminacije lijeka iz plazme od 10-12 sati, lijek je učinkovit tijekom 24 sata, ukoliko se uzima jednom dnevno.

Maksimalni antihipertenzivni učinak u pravilu se postiže nakon 2 tjedna.

Pri akutnoj primjeni u oboljelih od koronarne srčane bolesti bez kroničnog zatajenja srca, bisoprolol smanjuje srčanu frekvenciju i udarni volumen što dovodi do smanjene potrebe miokarda za kisikom. Pri dugotrajnoj primjeni, početno povećanje perifernog otpora se smanjuje. Jedan od mogućih mehanizama antihipertenzivnog djelovanja beta-blokatora je inhibicija aktivnosti renina u plazmi.

Bisoprolol smanjuje odgovor na aktivnost simpatičkog adrenergičkog sustava blokadom beta-receptora u srcu. To uzrokuje smanjenje srčane frekvencije i kontraktilnosti te na taj način smanjuje potrošnju kisika u miokardu, što predstavlja poželjno djelovanje kod bolesnika s anginom pectoris uzrokovanom koronarnom bolesti srca.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bisoprolol se gotovo u potpunosti apsorbira iz probavnog sustava. Nakon oralne primjene bioraspoloživost iznosi približno 90%.

Distribucija

Vežanje na proteine plazme je oko 30%. Volumen distribucije je 3,5 l/kg.

Biotransformacija i eliminacija

Ukupan klirens je otprilike 15 l/sat. Poluvrijeme eliminacije lijeka iz plazme (10-12 sati) omogućava 24-satnu djelotvornost bisoprolola primijenjenog jednom dnevno. Bisoprolol se izlučuje iz tijela na dva načina: 50% se metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita koji se potom izlučuju bubrezima, a 50% se izlučuje bubrezima u nemetaboliziranom obliku.

Linearnost

Farmakokinetika bisoprolola je linearna i ne ovisi o starosti bolesnika.

Posebne skupine bolesnika

Kako se eliminacija lijeka odvija u jetri i bubrezima u istom omjeru, u bolesnika sa smanjenom funkcijom ovih organa nije potrebno prilagođavanje doze.

Farmakokinetika u bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca i oštećenom funkcijom jetre ili bubrega nije ispitivana.

U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca (NYHA III stupanj) zabilježene su više razine bisoprolola u plazmi i dulje poluvrijeme eliminacije lijeka iz plazme u odnosu na zdrave dobrovoljce. Kod primjene dnevne doze bisoprolola od 10 mg, maksimalna koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže je 64 ± 21 ng/ml, a poluvrijeme eliminacije 17 ± 5 sati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Reprodukcija

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti bisoprolola nisu pokazala utjecaj na fertilitet i reprodukciju.

Kao i ostali beta-blokatori, bisoprolol u velikim dozama kod pokusnih životinja uzrokuje maternalnu (smanjen unos hrane i gubitak tjelesne težine) i embrio/fetalnu toksičnost (povećana pojavnost resorpcije, smanjenja porođajne težine novorođenčeta, kašnjenja u tjelesnom razvoju), ali rezultati ispitivanja nisu dokazali teratogena svojstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat
krosповidon

Biprol 5 mg tablete sadrže još i:

boja Yellow PB 22812:

laktoza hidrat
željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Biprol 2,5 mg tablete: 30 ili 60 tableta u PVC/PVDC//Al blisteru

Biprol 5 mg: 30 tableta u PVC/ PVDC//Al blisteru

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb, Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biprol 2,5 mg tablete: HR-H-924477102

Biprol 5 mg tablete: HR-H-974572161

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Biprol 2,5 mg tablete

Datum prvog odobrenja: 29. lipnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. rujna 2019.

Biprol 5 mg tablete

Datum prvog odobrenja: 08. svibnja 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. rujna 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. lipnja 2021.