

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

TYREZ 2,5 mg filmom obložene tablete

TYREZ 5 mg filmom obložene tablete

TYREZ 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg bisoprololfumarata.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg bisoprololfumarata.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg bisoprololfumarata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tyrez 2,5 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete promjera približno 7 mm, s urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Tyrez 5 mg filmom obložene tablete su žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete promjera približno 7 mm, s urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Tyrez 10 mg filmom obložene tablete su smečkasto-žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete promjera približno 7 mm, s urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Tyrez 2,5 mg filmom obložene tablete su indicirane u odraslih za:

- liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, uz liječenje ACE-inhibitorima i diureticima ili srčanim glikozidima (vidjeti dio 5.1.).

Tyrez 5 mg filmom obložene tablete i Tyrez 10 mg filmom obložene tablete su indicirane u odraslih za:

- liječenje hipertenzije;
- liječenje koronarne bolesti srca (angina pektoris);
- liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, uz liječenje ACE-inhibitorima i diureticima ili srčanim glikozidima (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje u liječenju hipertenzije i koronarne bolesti srca

Odrasli: Kod obje terapijske indikacije doza bisoprolola je 5 mg jedanput dnevno. Ako je potrebno, doza se može povećati na 10 mg jedanput dnevno, a najveća preporučena doza je 20 mg na dan.

U svim slučajevima dozu je potrebno individualno prilagoditi, naročito u skladu sa srčanim ritmom i uspješnosti terapije.

Trajanje terapije

Liječenje bisoprololom u pravilu je dugotrajna terapija.

Terapija bisoprololom ne smije se iznenada prekidati jer može doći do prolaznog pogoršanja bolesnikovog zdravstvenog stanja. To je osobito važno u bolesnika s ishemijskom bolesti srca. Ako je neophodno, preporučuje se dozu reducirati postupno.

Doziranje u liječenju stabilnog kroničnog zatajenja srca

Standardno liječenje kroničnog zatajenja srca sastoji se od ACE inhibitora (ili blokatora angiotenzinskih receptora u slučaju nepodnošenja ACE inhibitora), beta-blokatora, diuretika i, po potrebi, srčanih glikozida.

Kada se uvodi liječenje bisoprololom, bolesnik mora biti klinički stabilan, bez znakova akutnog zatajenja srca.

Preporučuje se da liječenje provodi liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog zatajenja srca.

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

Titriranje doze

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca bisoprololom zahtijeva početnu postupnu titraciju doze.

Liječenje treba započeti postupnim povećavanjem doze prema sljedećoj shemi:

- 1,25 mg jedanput dnevno tijekom 7 dana, te ako se dobro podnosi povećati na
- 2,5 mg jedanput dnevno tijekom sljedećih 7 dana, te ako se dobro podnosi povećati na
- 3,75 mg jedanput dnevno tijekom sljedećih 7 dana, te ako se dobro podnosi povećati na
- 5 mg jedanput dnevno tijekom sljedeća 4 tjedna, te ako se dobro podnosi povećati na
- 7,5 mg jedanput dnevno tijekom sljedeća 4 tjedna, te ako se dobro podnosi povećati na
- 10 mg jedanput dnevno kao terapiju održavanja.

Najveća preporučena doza iznosi 10 mg jedanput dnevno.

Tijekom faze titracije preporučuje se pažljivo praćenje vitalnih znakova (frekvenciju srca, krvni tlak) i znakova pogoršanja zatajenja srca. Znakovi se mogu pojaviti već unutar prvog dana nakon započinjanja liječenja.

Modifikacija liječenja

Ako se maksimalna preporučena doza ne podnosi dobro, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

U slučaju prolaznog pogoršanja zatajenja srca, hipotenzije ili bradikardije, preporučuje se ponovno razmotriti doziranje istodobno primijenjenih lijekova. Također, možda će biti potrebno privremeno smanjiti dozu bisoprolola ili razmotriti njegovo ukidanje.

Ponovno uvođenje ili povećanje doze bisoprolola treba razmotriti kada stanje bolesnika ponovno postane stabilno.

Ako se razmatra prekid liječenja bisoprololom, preporučuje se postupno smanjivanje doze jer nagli prestanak uzimanja lijeka može izazvati akutno pogoršanje stanja bolesnika.

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca bisoprololom je u pravilu dugotrajno liječenje.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre

Informacije koje se odnose na primjenu bisoprolola za liječenje hipertenzije i koronarne bolesti srca

U bolesnika s oštećenjem funkcije i jetre ili bubrega, blage do umjerene jakosti, u pravilu nije potrebno prilagođavanje doze. U bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem (klirens kreatinina <20mL/min) i u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, dnevna doza bisoprolola ne smije biti veća od 10 mg.

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

Informacije koje se odnose na primjenu bisoprolola za liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca

Nema podataka o farmakokinetici bisoprolola u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca i s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. U takvoj se populaciji povišenje doze treba provoditi uz dodatni oprez.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji iskustvo s primjenom bisoprolola u dječjoj populaciji, stoga se njegova primjena u toj dobnoj skupini ne preporučuje.

Način primjene

Tyrez filmom obložene tablete su namijenjene za oralnu primjenu. Tablete se trebaju uzeti ujutro i mogu se uzimati uz obrok ili neovisno o njemu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- Akutno zatajenje srca ili potreba za intravenskom primjenom inotropnih lijekova tijekom epizoda dekompenzacije zatajenja srca;
- Kardiogeni šok;
- AV blok drugog i trećeg stupnja (bez *pacemaker-a*);
- Sindrom bolesnog sinusnog čvora (*sick sinus syndrome*);
- Sinus-atrijski blok;
- Simptomatska bradikardija;
- Simptomatska hipotenzija;
- Teška bronhalna astma;
- Teške forme periferne arterijske okluzivne bolesti ili teški oblici Raynaudovog sindroma;
- Neliječeni feokromocitom (vidjeti dio 4.4);
- Metabolička acidoza.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca bisoprololom mora započeti posebnom fazom titracije doze.

Liječenje bisoprololom se ne smije naglo prekinuti, osim ako to nije jasno indicirano. To se osobito odnosi na bolesnike s ishemijskom bolešću srca, jer nagli prekid može izazvati prolazno pogoršanje srčane bolesti (vidjeti dio 4.2).

Započinjanje i prekid liječenja bisoprololom zahtijeva redovito praćenje bolesnika.

U bolesnika s hipertenzijom i anginom pectoris te pratećim zatajenjem srca, bisoprolol se mora primjenjivati uz oprez.

Nema terapijskih iskustava u liječenju srčanog zatajenja bisoprololom u bolesnika sa sljedećim bolestima i stanjima:

- dijabetes melitus ovisan o inzulinu (tip I);
- teško oštećenje funkcija bubrega;
- teško oštećenje funkcija jetre;
- restriktivna kardiomiopatija;
- prirođena bolest srca;
- hemodinamski izražena organska bolest zalistaka;
- infarkt miokarda unutar prethodna 3 mjeseca.

Bisoprolol se mora primjenjivati s oprezom kod:

- bronhospazma (bronhalne astme, opstruktivne bolesti pluća);
 - dijabetes melitusa s velikim fluktuacijama u vrijednosti glukoze u krvi. Mogu biti maskirani simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije i znojenje);
 - strogo gladovanja;
 - bolesnika u kojih je desenzibilizacijska terapija u tijeku provedbe. Kao i kod drugih beta-blokatora, bisoprolol može pojačati osjetljivost na alergene i težinu anafilaktičke reakcije; u tim slučajevima primjena adrenalina ne daje 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 (može doći do pogoršanja simptoma, posebno na početku liječenja);
 - opće anestezije.
- U bolesnika podvrgnutih općoj anesteziji beta-blokatori tijekom indukcije anestezije i intubacije te u razdoblju nakon operacije smanjuju incidenciju aritmija i ishemije miokarda. Preporučuje se održavanje beta-blokade tijekom perioperacijskog razdoblja. Anesteziolog mora biti upoznat da bolesnik uzima beta-blokatore zbog mogućih interakcija s drugim lijekovima, koje za posljedicu mogu imati bradiaritmije, smanjenje refleksne tahikardije i smanjenje refleksne sposobnosti kompenzacije gubitka krvi. Ako se smatra neophodnim prekinuti liječenje beta-blokatorom prije operacijskog zahvata, to treba učiniti postupno te s postupkom prekidanja završiti oko 48 sati prije anestezije.

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

Iako kardioselektivni (beta₁) blokatori, poput bisoprolola, mogu imati manji učinak na funkciju pluća od neselektivnih beta-blokatora, potrebno je izbjegavati njihovu primjenu u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolešću pluća, kao i sve ostale blokatore beta-receptora, osim ako nema kliničke opravdanosti za njihovu primjenu. U takvom slučaju, Tyrez 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 drugih kroničnih opstruktivnih bolesti pluća kod kojih bi moglo doći do pojave simptoma, treba istodobno dati i bronhodilatatore. Ponekad kod bolesnika s astmom može doći do povećanja otpora dišnih puteva, te će stoga možda biti potrebno povećati dozu beta₂-stimulatora (agonista).

Bolesnici sa psorijazom u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi smiju se liječiti beta-blokatorima (npr. bisoprololom) tek nakon pažljive procjene koristi od liječenja u odnosu na mogući rizik.

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

Tijekom liječenja bisoprololom može doći do prikrivanja simptoma tireotoksikoze.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

Antagonisti kalcija tipa verapamila te u manjoj mjeri tipa diltiazema

Negativni utjecaj na kontraktilnost i atrioventrikularno provođenje. Intravenska primjena kalcijevih antagonista tipa verapamila u bolesnika liječenih beta-blokatorom može dovesti do izrazite hipotenzije i AV bloka.

Centralno djelujući antihipertenzivni lijekovi (npr. klonidin, metildopa, moksonidin, rilmenidin)
Istodobna primjena centralno djelujućih antihipertenzivnih lijekova može pogoršati srčano zatajenje uslijed smanjenja centralnog simpatičkog tonusa (smanjenje srčane frekvencije i srčanog udarnog volumena, vazodilatacija). Prekid liječenja, naročito prije prekida liječenja beta-blokatorom, može povećati rizik od nastanka povratne („rebound“) hipertenzije.

Kombinacija bisoprolola i antiaritmika skupine I (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon) se ne preporučuje u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca
Moguće produljenje vremena atrioventrikularnog provođenja i negativnog inotropnog učinka.

Kombinacije koje treba primjenjivati s oprezom

Antagonisti kalcija tipa dihidropiridina kao što su nifedipin, felodipin i amlodipin
Istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije, a isto tako se ne može isključiti povećanje rizika dodatnog pogoršanja ventrikularne sistoličke funkcije u bolesnika sa zatajenjem srca.

Antiaritmici skupine III (npr. amiodaron)
Učinak na vrijeme atrioventrikularnog provođenja može biti pojačan.

Lokalna primjena beta-blokatora (npr. kapi za oči za liječenje glaukoma)
Može dodatno pridonijeti sistemskom učinku bisoprolola.

Parasimpatikomimetici
Istodobna primjena može produljiti vrijeme atrioventrikularnog provođenja i rizik od nastanka bradikardije.

Inzulini i oralni antidiabetički lijekovi
Može doći do pojačanog učinka snižavanja glukoze u krvi. Blokiranje beta-adrenoreceptora može prikriti simptome hipoglikemije.

Anestetici
Slabljenje refleksne tahikardije i povećanje rizika nastanka hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Glikozidi digitalisa
Smanjenje frekvencije srca, produljenje vremena atrioventrikularnog provođenja.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)
NSAIL mogu smanjiti hipotenzivni učinak bisoprolola.

β -simpatikomimetici (npr. izoprenalin, dobutamin)
Kombinacija s bisoprololom može smanjiti učinak oba lijeka.

Simpatikomimetici koji aktiviraju i beta- i alfa-adrenoreceptore (npr. noradrenalin, adrenalin)
Kombinacija s bisoprololom može istaknuti vazokonstriktorni učinak tih lijekova posredovan alfa-adrenergičkim receptorima dovodeći tako do porasta krvnog tlaka i pogoršanja intermitentne klaudikacije. Smatra se da su takve interakcije vjerojatnije s neselektivnim beta-blokatorima.

Antihipertenzivni lijekovi kao i drugi lijekovi koji mogu snižavati krvni tlak (npr. triciklički antidepresivi, barbiturati, fenotiazini)
Istodobna primjena može povećati rizik od nastanka hipotenzije.

U bolesnika s hipertenzijom ili anginom pectoris potreban je oprez pri istodobnoj primjeni bisoprolola i antiaritmika skupine I (npr. kinidin, dizopiramid; lidokain, fenitoin; flekainid, propafenon). Može doći do produljenja vremena atrioventrikularne provodljivosti i do povećanja negativnog inotropnog učinka. Ova kombinacija se ne preporučuje u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca.

Kombinacije koje treba imati na umu

Meflokin

Povećani rizik od bradikardije.

Inhibitori monoamino oksidaze (osim MAO-B inhibitora)

Pojačan hipotenzivni učinak beta-blokatora ali isto tako povećan rizik hipertenzivne krize.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Farmakološki učinci bisoprolola mogu štetno utjecati na trudnoću i/ili fetus odnosno novorođenče.

Općenito, blokatori beta-adrenoreceptora smanjuju perfuziju placente što može dovesti do zastoja rasta, intrauterine smrti, pobačaja ili prijevremenog poroda. U fetusa i novorođenčeta mogu se javiti nuspojave poput hipoglikemije i bradikardije. Ako je liječenje blokatorima beta-adrenoreceptora neophodno, preporučuju se selektivni blokatori beta₁-adrenoreceptora.

Bisoprolol se ne smije uzimati tijekom trudnoće osim kada je to stvarno neophodno. Kad je liječenje bisoprololom neophodno, potrebno je kontrolirati uteroplacentalni protok krvi i fetalni rast. U slučaju štetnih učinaka na tijek trudnoće ili na fetus, potrebno je razmotriti primjenu zamjenskog lijeka.

Novorođenče mora biti pod strogim medicinskim nadzorom. Simptomi hipoglikemije i bradikardije općenito se mogu očekivati tijekom prva tri dana života.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bisoprolol u majčino mlijeko. Stoga se tijekom dojenja liječenje bisoprololom ne preporučuje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U ispitivanju s bolesnicima koji boluju od koronarne bolesti srca, bisoprolol nije utjecao na sposobnost upravljanja vozilima. Međutim, zbog individualne različitosti u reakcijama na lijek, sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima može biti smanjena. Ovo treba imati u vidu osobito na početku liječenja, kod promjene terapije te u kombinaciji s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Učestalost je definirana prema sljedećoj terminologiji:

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)

Srčani poremećaji

Vrlo često: bradikardija¹;

Često: pogoršanje srčanog zatajenja¹.

Manje često: smetnje AV provođenja.

Pretrage

Rijetko: povišene razine triglicerida, povišene razine jetrenih enzima (ALT, AST).

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica*, glavobolja*.

Rijetko: sinkopa.

Poremećaji oka

Rijetko: smanjeno izlučivanje suza (uzeti u obzir u bolesnika koji koriste kontaktne leće).

Vrlo rijetko: konjunktivitis.

Poremećaji uha i labirinta

Rijetko: oštećenje sluha.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: bronhospazam kod bolesnika s bronhalnom astmom ili anamnezom opstruktivne bolesti pluća.

Rijetko: alergijski rinitis.

Poremećaji probavnog sustava

Često: problemi s probavnim sustavom kao što su mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: reakcije preosjetljivosti (pruritus, crvenilo, osip i angioedem).

Vrlo rijetko: alopecija, beta-blokatori mogu izazvati ili pogoršati psorijazu ili izazvati osip sličan psorijazi.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: mišićna slabost i grčevi.

Krvožilni poremećaji

Često: osjećaj hladnoće ili prestanak osjeta u ekstremitetima, hipotenzija.

Manje često: ortostatska hipotenzija (u bolesnika sa zatajenjem srca).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenija¹, umor*, malaksalost*.

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: hepatitis.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Rijetko: erektilna disfunkcija.

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: poremećaji spavanja, depresija.

Rijetko: noćne more, halucinacije.

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

*U bolesnika s hipertenzijom i anginom pektoris ovi se simptomi naročito javljaju na početku liječenja. Općenito su blagi i često nestaju unutar 1-2 tjedna.

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 nuspojava [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 omaglice. Općenito, najčešće očekivani znakovi predoziranja beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutno zatajenje srca i hipoglikemija. Dosad je prijavljeno svega nekoliko slučajeva predoziranja (najviše 2000 mg) bisoprololom u bolesnika s hipertenzijom i/ili koronarnom bolesti srca. Simptomi su bili bradikardija i/ili hipotenzija. Svi su se bolesnici oporavili. Postoje velike interindividualne razlike u osjetljivosti na jednostruku visoku dozu bisoprolola, a bolesnici sa zatajenjem srca su vjerojatno vrlo osjetljivi. Zbog toga je u tih bolesnika obavezno započeti liječenje postupnim povećavanjem doze prema shemi navedenoj u dijelu 4.2.

Liječenje

Općenito, ako dođe do predoziranja, liječenje bisoprololom treba prekinuti i osigurati suportivno i simptomatsko liječenje. Ograničeni podaci upućuju na to da se bisoprolol teško uklanja dijalizom. Na temelju očekivanog farmakološkog djelovanja i preporuka koje se odnose na druge beta-blokatore, treba razmotriti sljedeće opće mjere, kada je to klinički opravdano.

Bradikardija: dati intravenski atropin. U slučaju neadekvatnog odgovora s oprezom se može dati izoprenalin ili neki drugi lijek s pozitivnim kronotropnim djelovanjem. U nekim slučajevima može biti neophodna transvenska ugradnja srčanog elektrostimulatora.

Hipotenzija: dati intravenski tekućinu i vazopresore. Glukagon intravenski može biti od koristi.

AV blok (drugog ili trećeg stupnja): bolesnike treba pažljivo pratiti i dati im infuziju izoprenalina ili transvenski uvesti srčani elektrostimulator.

Akutno pogoršanje zatajenja srca: intravenski dati diuretike, inotropne lijekove, vazodilatatore.

Bronhospazam: dati bolesnicima bronhodilatator kao npr. izoprenalin, beta₂-simpatikomimetik i/ili aminofilin.

Hipoglikemija: dati intravenski glukozu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori beta-adrenergičkih receptora; Blokatori beta-receptora, selektivni

ATK oznaka: C07AB07

Mehanizam djelovanja

Bisoprolol je visokoselektivni blokator beta₁-adrenoreceptora bez intrinzičke stimulacijske aktivnosti i bez značajnije aktivnosti stabilizacije membrane. Pokazuje samo nizak afinitet prema beta₂-receptorima u glatkim mišićima bronha i krvnih žila kao i prema beta₂-receptorima povezanih s regulacijom metabolizma. Stoga se, u pravilu, ne očekuje utjecaj bisoprolola na dišni otpor i na metaboličke procese posredovane beta₂-receptorima. Beta₁-selektivnost bisoprolola proteže se izvan dosega terapijskih doza.

Bisoprolol nema izraženi negativni inotropni učinak.

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, ako se uzima jednom dnevno.

Maksimalni antihipertenzivni učinak u pravilu se postiže nakon 2 tjedna.

Pri akutnoj primjeni u bolesnika s koronarnom bolesti srca bez kroničnog zatajenja srca, bisoprolol smanjuje srčanu frekvenciju i udarni volumen srca, a time smanjuje i minutni volumen srca i potrošnju kisika. Kod dugotrajne primjene smanjuje se inicijalno povećani periferni otpor. 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.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanje CIBIS II bilo je uključeno ukupno 2647 bolesnika. Od njih je 83% (n = 2202) imalo zatajenje srca III. stupnja prema NYHA klasifikaciji, a 17% (n = 445) IV. stupnja prema NYHA klasifikaciji. Svi su imali stabilno simptomatsko sistoličko zatajenje srca (ejekcijska frakcija $\leq 35\%$, na temelju ehokardiografskog nalaza). Ukupni mortalitet smanjen je sa 17,3% na 11,8% (relativno smanjenje za 34%).

Zabilježeno je smanjenje učestalosti iznenadne smrti (3,6% naspram 6,3%, relativno smanjenje za 44%) kao i smanjenje broja epizoda zatajenja srca koje zahtijevaju hospitalizaciju (12% naspram 17,6%, relativno smanjenje za 36%). Konačno, prikazano je značajno poboljšanje funkcionalnog statusa prema NYHA klasifikaciji. Tijekom uvođenja i titracije doze bisoprolola zabilježena je hospitalizacija zbog bradikardije (0,53%), hipotenzije (0,23%) i akutne dekompenzacije (4,97%), ali ne češće nego u skupini koja je primala placebo (0%, 0,3% te 6,74%). Broj srčanih udara s fatalnim ishodom ili posljedičnim invaliditetom iznosio je 20 u skupini koja je dobivala bisoprolol i 15 u skupini koja je dobivala placebo.

Ispitivanjem CIBIS III obuhvaćeno je 1010 bolesnika u dobi od ≥ 65 godina s blagim do umjerenim kroničnim zatajenjem srca (II. ili III. stupnja prema NYHA klasifikaciji) i ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke $\leq 35\%$, a koji prethodno nisu bili liječeni ACE inhibitorima, beta-blokatorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine (svaka skupina po 505 bolesnika). Bolesnici su inicijalno liječeni bisoprololom ili enalaprilom u trajanju od 6 mjeseci, a nakon toga kombinacijom bisoprolola i enalaprila u trajanju od 6 do 24 mjeseci.

Kod inicijalne primjene bisoprolola u trajanju od 6 mjeseci, postojao je trend veće učestalosti pogoršanja kroničnog zatajenja srca. Nakon procjene podataka prema protokolu ispitivanja, nije dokazana inferiornost liječenja bisoprololom ili enalaprilom, iako su ta dva pristupa liječenju zatajenja srca pokazala sličnu stopu primarnog kombiniranog ishoda, smrtnosti svih uzroka i hospitalizacije na kraju ispitivanja (32,4% u skupini početno liječenoj bisoprololom prema 33,1% u skupini početno liječenoj enalaprilom). Ispitivanje je pokazalo da se bisoprolol također može primjenjivati u starijih bolesnika s blagim do umjerenim kroničnim zatajenjem srca.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, bisoprolol se apsorbira iz probavnog sustava te njegova apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 90%.

Distribucija

Volumen distribucije iznosi 3,5 l/kg. Oko 30 % bisoprolola veže se na proteine u plazmi.

Biotransformacija i eliminacija

Bisoprolol se iz organizma izlučuje na dva načina. 50 % doze se metabolizira u jetri do neaktivnih metabolita koji se izlučuju putem bubrega. Ostalih 50 % doze se izlučuje putem bubrega u nepromijenjenom obliku. Ukupni klirens iznosi 15 l/h.

Poluvrijeme eliminacije iz plazme (10-12 sati) osigurava učinkovitost tijekom 24 sata nakon jednokratnog dnevnog doziranja.

Linearnost

Kinetika bisoprolola je linearna i ne ovisi o dobi bolesnika.

Posebne populacije

S obzirom na to da se eliminacija odvija putem bubrega i jetre u jednakom omjeru, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Nije ispitivana farmakokinetika u bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca i oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca (III. stupanj prema NYHA klasifikaciji) razine bisoprolola u plazmi su veće, a poluvrijeme eliminacije je produljeno u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Maksimalna koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 64 ± 21 ng/ml pri dnevnoj dozi od 10 mg, a poluvrijeme eliminacije iznosi 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. Kao i ostali beta-blokatori, bisoprolol uzrokuje toksičnost kod majke (smanjeni unos hrane i smanjenje tjelesne težine) i kod embrija/fetusa (povišena učestalost resorpcije, smanjena porođajna težina novorođenčeta, zaostatak fizičkog razvoja) pri visokim dozama ali ne i teratogenost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

celuloza, mikrokristalična, silicificirana
krospovidon
gliceroldibehenat.

Film-ovojnica:

filmom obložene tablete od 2,5 mg:

Opadry white Y-1-7000:
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400.

filmom obložene tablete od 5 mg

Opadry yellow 02 B 32859:
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400
željezov oksid, žuti (E172).

filmom obložene tablete od 10 mg

Opadry yellow 02 F 32202:
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400
željezov oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Tyrez 2,5 mg filmom obložene tablete

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju, radi zaštite od vlage.

Tyrez 5 mg filmom obložene tablete

Tyrez 10 mg filmom obložene tablete

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Tyrez 2,5 mg filmom obložene tablete

30 (3x10) filmom obloženih tableta u PVC/PVdC/Al blisteru, u kutiji.

Tyrez 5 mg filmom obložene tablete

30 (3x10) filmom obloženih tableta u PVC/PVdC/Al blisteru, u kutiji.

Tyrez 10 mg filmom obložene tablete

30 (3x10) filmom obloženih tableta u PVC/PVdC/Al blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.

Slavonska avenija 6 A

10 000 Zagreb

Tel: +385 1 63 11 920

Fax: +385 1 63 11 922

e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TYREZ 2,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-616979197

TYREZ 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-944361851

TYREZ 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-136028630

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. srpnja 2011.

Datum posljednje obnove: 29. listopada 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. listopada 2023.