

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Бисопролол Крка 2,5 mg филм-обложени таблети
Бисопролол Крка 5 mg филм-обложени таблети
Бисопролол Крка 10 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 2,5 mg бисопролол fumarat.
Секоја филм-обложена таблета содржи 5 mg бисопролол fumarat.
Секоја филм-обложена таблета содржи 10 mg бисопролол fumarat.

За целосна листа на екипиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

2,5 mg: бели до приближно бели, овални, слабо биконвексни филм-обложени таблети, обележани со разделна линија од едната страна (должина: 8,3–8,7 mm, ширина: 5,5 mm, дебелина: 2,8-3,6 mm). Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

5 mg: бледо кафенкасто жолти, овални, слабо биконвексни филм-обложени таблети, обележани со разделна линија од едната страна (должина: 8,3–8,7 mm, ширина: 5,5 mm, дебелина: 2,8-3,6 mm). Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

10 mg: бледо кафенкасто жолти, округли, слабо биконвексни филм-обложени таблети со заоблени краеве, обележани со разделна линија од едната страна (дијаметар: 10,0–10,3 mm, дебелина: 2,8-3,6 mm). Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Терапија на хипертензија.
- Терапија на исхемична срцева болест (ангина пекторис).
- Терапија на стабилна хронична срцева слабост со намалена систолна лево вентрикуларна функција со АКЕ инхибитори, диуретици или со кардијални гликозиди (за натамошни информации погледнете во точка 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Хипертензија и ангина пекторис

Возрасни



1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Дозирањето треба да се прилагоди за секој пациент поединечно. Вообичаена доза е 10 mg еднаш дневно со максимална препорачана доза до 20 mg дневно. Кај некои пациенти може да биде соодветна и дозата од 5 mg дневно.

Ренални или хепатални нарушувања

Кај пациентите со слаби до умерени нарушувања на реналната или хепаталната функција, вообичаено не е потребно прилагодување на дозирањето.

Кај пациентите со краен стадиум на нарушувања на реналната функција (креатинин клиренс < 20 ml/min) или на хепаталната функција, дозата не треба да надминува 10 mg бисопролол еднаш дневно. Треба да се употребува пониска доза. Искуствата за употреба на бисопрололот кај пациентите кои се на дијализа се ограничени, но нема докази кои поддржуваат промена на дозирањето.

Постари

Вообичаено не е потребно прилагодување на дозирањето, но кај некои пациенти може да биде соодветна доза од 5 mg дневно. Кај останатите возрасни пациенти, може да има потреба од намалување на дозата доколку дојде до тешка ренална или хепатална дисфункција.

Педијатриска популација

Нема искуство за употреба на бисопрололот кај педијатриската популација, па затоа не се препорачува негова употреба кај овие пациенти.

Стабилна хронична срцева слабост

Возрасни

Стандардната терапија на ХСС е состои од АКЕ инхибитор (или ангиотензин рецепторен блокатор доколку дојде до нетолеранција на АКЕ инхибитори), бета-блокатор, диуретици и кога е соодветно, кардијални гликозиди. Кога се започнува терапијата со бисопролол, пациентите треба да бидат стабилни (без знаци на акутна срцева слабост).

Се препорачува лекарот да има искуство во третманот на хронична срцева слабост.

Во периодот на титрација на дозата и потоа, може да настане минливо влошување на срцевата слабост, хипотензија или брадикардија.

Фаза на титрација

При терапијата на стабилна хронична срцева слабост со бисопролол е потребна фаза на титрација на дозата.

Терапијата со бисопролол треба да се започне со постепена нагорна титрација на дозата во следните чекори:

- 1,25 mg еднаш дневно во текот на 1 недела, ако добро се поднесува зголемете на
- 2,5 mg еднаш дневно во текот на уште 1 недела, ако добро се поднесува зголемете на
- 3,75 mg еднаш дневно во текот на уште 1 недела, ако добро се поднесува зголемете на
- 5 mg еднаш дневно во текот на следните 4 недели, ако добро се поднесува зголемете на
- 7,5 mg еднаш дневно во текот на следните 4 недели, ако добро се поднесува зголемете на
- 10 mg еднаш дневно како терапија на одржување.

Максимална препорачана доза е 10 mg еднаш дневно.



1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

За време на фазата на титрација, се препорачува внимателно следење на виталните знаци (срцевиот ритам, крвниот притисок) и на симптомите на влошување на срцевата слабост. Симптомите може да се појават веќе во првиот ден по започнувањето на терапијата.

Модификација на терапијата

Доколку максимално препорачаната доза не се поднесува добро, се препорачува постепено намалување на дозата.

Доколку дојде до минливо влошување на срцевата слабост, хипотензија или брадикардија се препорачува повторна проценка на дозата на комбинираниот лек. Исто така, може да биде неопходно привремено намалување на дозата на бисопрололот или да се земе во предвид прекин на терапијата.

Кога пациентот ќе биде повторно стабилен, може да се земе во предвид повторно воведување на терапијата и/или нагорна титрација на бисопрололот.

Пациенти со ренални или хепатални нарушувања

Нема податоци за фармакокинетиката на бисопрололот кај пациенти со хронична срцева слабост и со нарушена хепатална или ренална функција. Според тоа, потребна е дополнителна претпазливост при нагорна титрација на дозата кај овие популации на пациенти.

Постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозирањето.

Педијатриска популација

Нема искуство за употребата на бисопрололот кај педијатриската популација, па затоа не се препорачува негова употреба кај педијатриски пациенти.

Терапијата со бисопролол вообичаено е долготрајна. Терапијата не смее да се прекине одеднаш затоа што тоа може да доведе до акутно влошување на состојбата на пациентот. Терапијата не треба одеднаш да се прекинува особено кај пациентите со исхемична срцева болест. Доколку терапијата треба да се прекине, се препорачува постепено намалување на дозата.

Начин на употреба

За перорална употреба.

Бисопролол Крка се зема наутро и може да се зема со храна. Таблетите треба да се голтнат со течност и не треба да се цвакаат.

4.3 Контраиндикации

Бисопрололот е контраиндициран кај пациенти со следните состојби:

- хиперсензитивност на бисопрололот или на некој од екципиентите наведени во точка 6.1;
- акутна срцева слабост или за време на епизоди на декомпензација на срцева слабост при кои е потребна интравенозна инотропна терапија;
- кардиоген шок;
- AV блок од втор или трет степен (без пејсмејкер);
- sick sinus синдром;
- сино-атријален блок;
- симптоматска брадикардија (срцева фреквенција помала од 60 отчукувања/минута пред почеток на терапијата);
- симптоматска хипотензија (систолен крвен притисок < 100 mmHg);



1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

- тешка форма на бронхијална астма;
- тешки форми на периферна артериска оклузивна болест или тешки форми на Raynaud синдром;
- нетретиран феохромоцитом (погледнете во точка 4.4);
- метаболна ацидоза.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Терапијата на стабилна хронична срцева слабост со бисопролол треба да се започне со посебна фаза на титрација (погледнете во точка 4.2).

Особено кај пациентите со исхемична срцева болест, терапијата со бисопролол не смее одеднаш да се прекине освен ако тоа не е навистина неопходно затоа што може да доведе до минливо влошување на состојбата на срцето (погледнете во точка 4.2).

Потребно е редовно следење при започнувањето и прекинувањето на терапијата со бисопролол.

Нема тераписко искуство за терапија со бисопролол кај пациенти со срцева слабост со следните заболувања и состојби:

- инсулин зависен дијабетес мелитус (тип I),
- тешко нарушена ренална функција,
- тешко нарушена хепатална функција,
- рестриктивна кардиомиопатија,
- конгенитална срцева болест,
- хемодинамски сигнификантна органска валвуларна болест,
- микарден инфаркт во изминатите 3 месеци.



Потребна е претпазливост при употреба на бисопролол кај:

- бронхоспазам (бронхијална астма, опструктивни заболувања на дишните патишта);
- дијабетес мелитус со големи флукуации на вредностите на глукоза во крвта; симптомите на хипогликемија (тахикардија, палпитации или потење) можат да бидат прикриени;
- строг режим на исхрана;
- тековна терапија за десензибилизација; како што е случај и со другите бета-блокатори, бисопрололот може да ги зголеми и осетливоста кон алергените и тежината на анафилактичните реакции. Третманот со ефедрин не секогаш го има очекуваниот тераписки ефект.
- AV(атриовентрикуларен) блок од прв степен;
- Prinzmetal-ова ангина; Пријавени се случаи на коронарен вазоспазам. И покрај високата бета1-селективност, нападите на ангина неможат комплетно да се исклучат кога бисопролол се дава на пациенти со Prinzmetal-ова ангина ;
- периферна артериска оклузивна болест (интензивирање на тегобите може да се случи особено во почетокот на терапијата).

Кај пациентите кои подлежат на општа анестезија, бета-блокадата ја намалува инциденцата за аритмии и миокардна исхемија за време на воведувањето во анестезијата и интубацијата и во пост-оперативниот период. Се препорачува да се продолжи со одржување на бета блокадата и пери-оперативно. Анестезиологот треба да ја има во предвид бета-блокадата поради потенцијалот за интеракции со други лекови кој води до брадиаритмии, намалување на рефлексната тахикардија и намалена рефлексна способност да се надомести губитокот на крв. Се смета дека е потребно постепено прекинување на терапијата со бета-блокаторот пред хируршката интервенција и таа треба да се заврши 48 часа пред анестезијата.

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Вообичаено не се препорачува комбинирање на бисопрололот со калциум антагонисти како верапамил или дилтиазем, со Класа I антиаритмици и со антихипертензивни со централно дејство. За повеќе информации погледнете во точка 4.5.

Иако кардиоселективните (бета₁) бета блокатори може да имаат помал ефект на функцијата на белите дробови отколку неселективните бета блокатори, како што е случај и со сите бета-блокатори, тие треба да се избегнуваат кај пациенти со обструктивна болест на дишните патишта, освен доколку клиничките предности при нивна употреба се поголеми. Каде што постојат вакви предности, бисопролол може да се употребува со претпазливост. Кај пациенти со обструктивна болест на дишните патишта, терапијата со бисопролол треба да започне со најниската можна доза и пациентите треба внимателно да се следат за појава на нови симптоми (на пр. диспнеја, неподносливост на физичка активност, кашлица).

При бронхијална астма или други хронични опструктивни белодробни заболувања кои можат да предизвикаат симптоми, истовремено треба да се дава терапија со бронходилататори. Повремено, кај пациентите со астма може да дојде до зголемување на отпорот на дишните патишта, па затоа може да треба да се зголеми дозата на бета₂-стимулаторите.

На пациентите со псоријаза или историја на псоријаза, бета-блокатори (на пример, бисопролол) треба да им се даваат само по внимателна проценка на користа во однос на ризикот.

Кај пациентите со феохромоцитом, не се препорачува администрација на бисопролол се додека не настане алфа-рецепторната блокада.

При терапија со бисопролол, може да се прикријат симптомите на тиреотоксикоза. Како што е случај и со другите бета-блокатори, бисопрололот може да ја зголеми осетливоста на алергени и да ги влоши симптомите на анафилактична реакција.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Комбинации кои не се препорачуваат

Калциум антагонисти како верапамил и во помал степен како дилтиазем имаат негативно влијание врз контрактилноста и атрио-вентрикуларната спроводливост. Интравенската администрација на верапамил кај пациенти на терапија со β-блокатор, може да доведе до изразена хипотензија и атрио-вентрикуларен блок.

Класа I антиаритмици (кинидин, дисопирамид; лидокаин, фенитоин; флекаинид, пропafenон): Ефектот врз времето на атрио-вентрикуларната спроводливост може да се потенцира и да се зголеми негативниот инотропен ефект.

Антихипертензивни со централно дејство како клонидин и други (метилдопа, моксонодин, рилменидин): Истовремената употреба на антихипертензивни со централно дејство може да ја влоши срцевата слабост преку намалување на централниот симпатичен тонус (намалување на срцевата фреквенција и срцевиот минутен волумен, вазодилатација). Наглиот прекин на терапијата, особено ако е пред прекин на бета-блокаторот, може да го зголеми ризикот за повторна појава на хипертензија.

Комбинации при кои е потребна претпазливост

Калциум антагонисти од дихидропиридински тип како што се нифедипин, фелодипин и амлодипин: Истовремената употреба може да го зголеми ризикот за хипотензија и не може да



1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

се исклучи можноста за зголемување на ризикот за натамошно влошување на вентрикуларната функција кај пациенти со срцева слабост.

Класа-III антиаритмици (амиодарон): Може да се потенцира ефектот врз времето на атрио-вентрикуларната спроводливост.

Бета-блокаторите за топикална употреба (капки за очи за третман на глауком) можат дополнително да влијаат на системските ефекти на бисопрололот.

Парасимпатомиметици: Истовремената употреба може да го зголеми времето на атрио-вентрикуларна спроводливост и ризикот за брадикардија.

Инсулин и перорални антидијабетици: Потенцирање на ефектот на намалување на нивото на глукоза во крвта. Блокадата на бета-адренорецепторите може да ги прикрие симптомите на хипогликемија.

Анестетици: Намалување на рефлексната тахикардија и зголемување на ризикот за хипотензија (за натамошни информации за општа анестезија погледнете и во точка 4.4.).

Гликозиди на дигиталис: Намалување на срцевата фреквенција, зголемено време на атрио-вентрикуларна спроводливост.

Нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ): Можат да го намалат хипотензивниот ефект на бисопрололот.

β -симпатомиметици (исопреналин, добутамин): Комбинацијата со бисопролол може да го намали ефектот на двата лека.

Симпатомиметиците кои ги активираат и β - и α -адренорецепторите (норадреналин, адреналин): Комбинацијата со бисопролол може да ги разоткрие α -адренорецепторно посредуваните вазоконстрикторни ефекти на овие лекови што води до зголемување на крвниот притисок и влошена интермитентна клаудикација. Се смета дека овие интеракции се поверојатни со неселективните β -блокатори.

Истовремената употреба со антихипертензивни, како и со други лекови кои имаат потенцијал да го намалуваат крвниот притисок (како трициклични антидепресиви, барбитурати, фенотиазини) може да доведе до зголемување на ризикот за хипотензија.

Комбинации кои треба да се употребуваат претпазливо
Мефлокин: зголемен ризик за брадикардија.

Моноамино оксидаза инхибитори (освен МАО-В инхибитори): Зголемен хипотензивен ефект на бета-блокаторите, но и ризик за хипертензивна криза.

4.6 Бременост и доене

Бременост

Бисопрололот има фармаколошки дејства кои може да предизвикаат штетни ефекти врз бременоста и/или фетусот/новороденчето. Вообичаено, бета-адренорецепторните блокатори ја намалуваат плаценталната перфузија што беше асоцирано со заостанување во растот, интраутерина смрт, абортус или предвремено породување. Несакани дејства (како хипогликемија и брадикардија) може да се јават кај фетусот и новороденчето. Доколку



1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

третманот со бета-адренергични блокатори е неопходен, се преферираат бета1-селективните адренорецепторни блокатори.

Не се препорачува употреба на бисопрололот за време на бременоста освен ако не е навистина неопходно. Доколу третманот со бисопролол се смета за неопходен, треба да се следи утеро-плаценталниот крвоток и феталниот раст. Доколку дојде до штетни ефекти врз бременоста или фетусот, се препорачува алтернативен третман. Новороденчињата мора внимателно да се следат. Претежно треба да се очекуваат симптоми на хипогликемија и брадикардија во тек на првите 3 дена.

Доење

Не е познато дали овој лек се излучува во мајчиното млеко. Затоа, не се препорачува доење за време на администрацијата на бисопролол.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Во студијата кај пациенти со коронарна срцева болест, бисопрололот немаше влијание врз способноста за возење. Сепак, поради индивидуалните разлики во реагирањето на лекот, може да се наруши способноста за возење или за ракување со машини. Ова треба да се земе во предвид особено на почетокот на терапијата и по промена на лекот, како и во комбинација со алкохол.

4.8 Несакани дејства

- многу чести ($\geq 1/10$)
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$)
- ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$)
- многу ретки ($< 1/10.000$)
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци)



	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки
Психијатриски нарушувања			нарушено спиење, депресија	ноќни кошмари, халуцинации	
Нарушувања на нервниот систем		зашеметеност, главоболка		синкопа	
Нарушувања на очите				намалено солзење (да се земе во предвид ако пациентот користи леќи)	конјуктивитис
Нарушувања на ушите и ушниот лавиринт				нарушувања на слухот	
Кардијални нарушувања	брадикардија	влошување на срцева слабост	нарушувања на AV-спроводливост		

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

<i>Васкуларни нарушувања</i>		чувство на студенило или бесчувствител ност на екстремитетите, хипотензија	ортостатска хипотензија		
<i>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</i>			bronхоспазам кај пациенти со bronхијална астма или историја на опструктивно белодробно заболување	алергиски ринитис	
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>		гастроинтестинални тегоби како гадење, повраќање, дијареа, констипација			
<i>Хепато-билијарни нарушувања</i>				хепатитис	
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>				реакции на хиперсензитивност (пруритус, зацрвенување, исип и ангиоедем)	алопеција, бета- блокаторите може да ја предизвикаат или влошат псоријазата или да предизвикаат исип сличен на псоријаза
<i>Мускулно- скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво</i>			мускулна слабост и грчеви		
<i>Нарушувања на репродуктивниот систем и градите</i>				Еректилна дисфункција	
<i>Опити нарушувања и состојби на местото на администрација</i>		астенија, замор			
<i>Испитувања</i>				покачени триглицериди, покачени хепатални ензими	

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

				(ALAT, ASAT).	
--	--	--	--	------------------	--

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми

При предозирање (на пример, дневна доза од 15 mg наместо 7,5 mg), беше забележан AV-блок од трет степен, брадикардија и зашеметеност. Најчесто очекувани знаци при предозирање со бета-блокатор се брадикардија, хипотензија, бронхоспазам, акутна кардијална инсуфициенција и хипогликемија. До сега, беа забележани неколку случаи на предозирање (максимум: 2000 mg) со бисопролол кај пациенти со хипертензија и/или коронарна срцева болест кај кои се забележа брадикардија и/или хипотензија; сите пациенти се опоравија. Постои широка варијабилност помеѓу различни индивидуи во осетливоста на една доза на бисопролол и пациентите со срцева слабост веројатно се многу осетливи. Затоа, кај овие пациенти терапијата треба да се започне со постепено нагорно титрирање на дозата според шемата на дозирање дадена во точка 4.2.

Третман

Доколку дојде до предозирање, терапијата со бисопролол треба да се прекине и да се превземе супортивен и симптоматски третман. Ограничените податоци укажуваат на тоа дека бисопрололот тешко се дијализира. Врз основа на очекуваните фармаколошки дејства и препораки за другите бета-блокатори, треба да се превземат следните општи мерки кога се клинички оправдани.

- Брадикардија: Администрирајте интравенски атропин. Доколку одговорот не е соодветен, претпазливо може да се даде изопреналин или друг лек со позитивни хронотропни својства. Во некои услови, може да има потреба од трансвенско вметнување на пејсмејкер.
- Хипотензија: Треба да се администрираат интравенски течности и вазопресори. Интравенски глукагон може да биде од корист.
- AV блок (втор или трет степен): Пациентите треба внимателно да се следат и да се третираат со изопреналин инфузија или трансвенско вметнување на кардијален пејсмејкер.
- Акутно влошување на срцева слабост: Администрирајте интравенски диуретици, инотропни лекови, вазодилататори.
- Бронхоспазам: Администрирајте бронходилататорна терапија како што е изопреналин, бета2-симпатомиметици и/или аминофилин.
- Хипогликемија: Администрирајте глукоза интравенски

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: кардиоваскуларен систем; бета-блокатори, селективни, АТС код: C07AB07.



1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Механизам на дејство

Бисопрололот е високо селективен бета1-адренорецепторен блокатор, без интринзична стимулирачка активност и соодветна мембранска стабилизирачка активност. Покажува само мал афинитет за бета2-рецепторот на мазната мускулатура на бронхиите и крвните садови, како и за бета2-рецепторите одговорни за метаболична регулација. Затоа, вообичаено не се очекува бисопрололот да влијае на отпорот на дишните патишта и на бета2-посредуваните метаболични ефекти. Неговата бета1-селективност го надминува терапискиот дозен опсег.

Фармакодинамика

Како што е случај и со другите β_1 -блокатори, не е разјаснет начинот на дејство при хипертензија, но познато е дека бисопрололот значително го намалува нивото на ренин во плазмата.

Кај пациентите со ангина, блокадата на β_1 -рецепторите ја намалува срцевата активност и на тој начин ја намалува потребата за кислород. Поради тоа, бисопрололот е ефикасен во елиминирањето или намалувањето на симптомите.

При акутна администрација кај пациенти со коронарна срцева болест но без хронична срцева слабост, бисопрололот ја намалува срцевата фреквенција и ударниот волумен и на тој начин и кардијалниот минутен волумен и потрошувачката на кислород. При хронична администрација, почетно зголемениот периферен отпор се намалува.

Клиничка ефикасност и безбедност

Вкупно 2647 пациенти беа вклучени во CIBIS II студијата. 83% (n = 2202) беа од NYHA класа III и 17% (n = 445) од NYHA класа IV. Тие имаа стабилна симптоматска систолна срцева слабост (ејекциона фракција $\leq 35\%$, врз основа на ехокардиографијата). Вкупниот морталитет беше намален од 17,3% на 11,8% (релативна редукција 34%). беше забележано намалување на стапката на ненадејна смртност (3,6% наспроти 6,3%, релативна редукција 44%) и намален број на епизоди на срцева слабост поради кои е потребна хоспитализација (12% наспроти 17,6%, релативна редукција 36%). На крај, беше утврдено сигнификантно подобрување на функционалниот статус во согласност со NYHA класификацијата. За време на започнувањето и титрацијата на бисопрололот беше забележана хоспитализација поради брадикардија (0,53%), хипотензија (0,23%) и акутна декомпензација (4,97%), но тие беа поретки отколку во плацебо групата (0%, 0,3% и 6,74%). Бројот на фатални и онеспособувачки мозочни удари за време на вкупниот испитуван период беа 20 во групата на бисопролол и 15 во плацебо групата.

Во CIBIS III студијата беа испитувани 1010 пациенти на возраст над 65 години со блага до умерена хронична срцева слабост (CHF; NYHA класа II или III) и лево вентрикуларна ејекциона фракција $\leq 35\%$, кои претходно не биле третирани со АКЕ инхибитори, бета-блокатори или ангиотензин рецепторни блокатори. Пациентите беа третирани со комбинација од бисопролол и еналаприл во тек на 6 до 24 месеци по иницијален 6 месечен третман во кој беше даван или само бисопрол или само еналаприл.

Постоеше тенденција кон повисока честота на влошување на хроничната срцева слабост кога бисопрололот беше употребуван како почетна 6 месечна терапија. Неинфериорноста на терапијата прво само со бисопролол наспроти прво само со еналаприл не беше докажана во протоколарната анализа, иако двете стратегии за започнување на терапијата на ХСС покажаа слична стапка на примарните комбинирани мерни точки на смртност и хоспитализацијата на крајот на студијата (32,4% во групата чија терапија беше започната прво со бисопролол наспроти 33,1% во групата прво со еналаприл, протоколарна популација). Студијата покажа дека бисопрололот може да се употребува и кај постарите пациенти со хронична срцева слабост

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

со слаба до умерена болест.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Бисопрололот се апсорбира и по перорална администрација има биолошка расположивост од приближно 90%.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција е 3,5 l/kg. Врзувањето на бисопрололот со плазма протеините е приближно 30%.

Биотрансформација и елиминација

Бисопрололот се излачува од телото на два начина. 50% се метаболизира во црниот дроб до неактивни метаболити кои потоа се излачуваат преку бубрезите. Останатите 50% се излачуваат преку бубрезите во неметаболизирана форма. Вкупниот клиренс изнесува приближно 15 l/h. Полу-животот во плазмата од 10-12 часа овозможува 24 часовен ефект по еднаш дневното дозирање.

Линеарност

Кинетиките на бисопрололот се линеарни и не зависат од возраста.

Посебни популации

Елиминацијата се одвива во бубрезите и црниот дроб во иста мерка, затоа не е потребно прилагодување на дозирањето кај пациентите со нарушена хепатална функција или ренална инсуфициенција. Не беше испитувана фармакокинетиката кај пациенти со стабилна хронична срцева слабост и со нарушена хепатална или ренална функција. Кај пациентите со хронична срцева слабост (NYHA стадиум III), нивото на бисопролол во плазмата е повисоко и полу-животот е продолжен во споредба со здрави волонтери. Максималната концентрација во плазмата при рамнотежна состојба е 64 ± 21 ng/ml при дневна доза од 10 mg и полу-животот е 17 ± 5 часа.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничките податоци не покажаа посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност при повторена доза, генотоксичност или канцерогеност. Како што е случај и со другите бета-блокатори, бисопрололот беше токсичен за мајката (намален внес на храна и намалена телесна тежина) и покажа ембрио/фетална токсичност (зголемена инциденца за ресорпции на плодот, намалена тежина на новороденчето при раѓање, заостанат физички развој) при високи дози, но немаше тератогено дејство.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Јадро на таблетата:

микрокристална целулоза
натриум скроб гликолат тип А
повидон K30



1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

колоидна безводна силика
магнезиум стеарат (E470b)

Филм обвивка на таблетата:

хипромелоза 2910

макрогол 400

титаниум диоксид (E171)

талк

жолт железо оксид (E172) – само за филм-обложениите таблетки од 5 mg и 10 mg

црвен железо оксид (E172) – само за филм-обложениите таблетки од 5 mg и 10 mg

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина и влага.

6.5 Пакување

Блистери (Alu/Alu фолија): филм-обложени таблетки 2,5 mg, 30 таблетки (2x15) во кутија
филм-обложени таблетки 5 mg, 30 таблетки (2x15) во кутија
филм-обложени таблетки 10 mg, 30 таблетки (3x10) во кутија

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Бисопролол Крка филм-обложени таблетки 2,5 mg: 11-2716/1

Бисопролол Крка филм-обложени таблетки 5 mg: 11-2715/1

Бисопролол Крка филм-обложени таблетки 10 mg: 11-2717/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Бисопролол Крка филм-обложени таблетки 2,5 mg: 10.03.2020

Бисопролол Крка филм-обложени таблетки 5 mg: 10.03.2020

Бисопролол Крка филм-обложени таблетки 10 mg: 10.03.2020



1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
 Јануари 2022 г.



