

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Lybrol 1,25 mg tablete

Lybrol 2,5 mg tablete

Lybrol 5 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lybrol 1,25 mg tablete: jedna tableta sadrži 1,25 mg bisoprololfumarata.

Lybrol 2,5 mg tablete: jedna tableta sadrži 2,5 mg bisoprololfumarata.

Lybrol 5 mg tablete: jedna tableta sadrži 5 mg bisoprololfumarata.

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Lybrol 1,25 mg tablete:

Bijele do gotovo bijele, okrugle bikonveksne tablete, promjera 5 mm.

Lybrol 2,5 mg tablete:

Bijele do gotovo bijele, bikonveksne tablete, s urezom na jednoj strani, promjera 6,5 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Lybrol 5 mg tablete:

Bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani, promjera 8,5 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

*Lybrol 5 mg tablete:*

Liječenje hipertenzije.

Liječenje koronarne bolesti srca (angina pectoris).

Liječenje stabilnog kroničnog zatajivanja srca uz smanjenu sistoličku funkciju lijeve klijetke, uz liječenje ACE inhibitorima i diureticima ili srčanim glikozidima (za dodatne informacije vidjeti dio 5.1).

*Lybrol 1,25 mg, 2,5 mg*

Liječenje stabilnog kroničnog zatajivanja srca uz smanjenu sistoličku funkciju lijeve klijetke, uz liječenje ACE inhibitorima i diureticima ili srčanim glikozidima (za dodatne informacije vidjeti dio 5.1).

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

#### **Hipertenzija i koronarna bolest srca (angina pectoris)**

##### *Odrasli*

Kod obje terapijske indikacije doza bisoprolola je 5 mg jedanput na dan. Ako je potrebno, dozu se može povećati na 10 mg jedanput na dan. Maksimalna preporučena doza je 20 mg jedanput na dan. U svim slučajevima dozu je potrebno individualno prilagoditi, osobito u skladu sa srčanim ritmom i uspješnosti terapije.

##### *Trajanje liječenja*

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. Ukoliko je neophodno, preporučuje se dozu smanjivati postupno.

##### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre*

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, blage do umjerene jakosti, u pravilu nije potrebno prilagođavanje doze. U bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem (klirens kreatinina < 20 ml/min) i u bolesnika s teškim poremećajima rada 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.

##### *Starije osobe*

Prilagodba doze nije potrebna.

##### *Pedijatrijska populacija*

Nema iskustva s primjenom bisoprolola u pedijatrijskoj populaciji, stoga se primjena u pedijatrijskih bolesnika ne može preporučiti.

#### **Stabilno kronično zatajivanje srca**

Standardno liječenje kroničnog zatajivanja srca sastoji se od ACE inhibitora (ili blokatora receptora angiotenzina u slučaju nepodnošenja ACE inhibitora), beta-blokatora, diuretika te, ako je primjereno, srčanih glikozida. Kad se uvodi liječenje bisoprololom, bolesnik mora biti klinički stabilan (bez akutnog zatajenja srca).

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

Tijekom razdoblja titracije doze, a i kasnije, može doći do prolaznog pogoršanja simptoma zatajivanja srca, hipotenzije ili bradikardije.

##### Razdoblje titracije

Liječenje stabilnog kroničnog zatajivanja srca bisoprololom zahtijeva početnu postupnu titraciju doze, koja se provodi na sljedeći način:

- Liječenje započinje dozom od 1,25 mg jednom na dan tijekom tjedan dana.
- Ako bolesnik dobro podnosi liječenje, dozu treba povećati na 2,5 mg jednom na dan tijekom sljedećih tjedan dana.
- Ako bolesnik dobro podnosi liječenje, dozu treba povećati na 3,75 mg jednom na dan tijekom sljedećih tjedan dana.
- Ako bolesnik dobro podnosi liječenje, dozu treba povećati na 5 mg jednom na dan tijekom sljedeća 4 tjedna.

- Ako bolesnik dobro podnosi liječenje, dozu treba povećati na 7,5 mg jednom na dan tijekom sljedeća 4 tjedna.
- Ako bolesnik dobro podnosi liječenje, dozu treba povećati na 10 mg jednom na dan, što je doza održavanja.

Najviša preporučena doza je 10 mg dnevno.

Tijekom faze titracije preporučuje se pomno praćenje vitalnih znakova (srčana frekvencija, krvni tlak) i simptoma koji ukazuju na pogoršanje zatajivanja srca. Simptomi se mogu pojaviti već u prvom danu nakon započinjanja liječenja.

#### Modifikacija liječenja

Ako se maksimalna preporučena doza ne podnosi dobro, može se razmotriti postupno smanjivanje doze. U slučaju prolaznog pogoršanja zatajivanja srca, hipotenzije ili bradikardije, preporučuje se ponovno razmotriti dozu istodobno primijenjenih lijekova. Također, možda će biti potrebno privremeno smanjiti dozu bisoprolola ili razmotriti ukidanje lijeka.

Kad bolesnik ponovno postane stabilan, uvijek treba razmotriti ponovno uvođenje ili povećanje doze bisoprolola.

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 zatajivanja srca je u pravilu dugotrajno liječenje.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre*

Nema podataka o farmakokinetici bisoprolola u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Stoga se povećavanje doze u tim populacijama bolesnika mora provoditi uz dodatan oprez.

#### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema iskustva s primjenom bisoprolola u pedijatrijskoj populaciji, stoga se primjena u pedijatrijskih bolesnika ne može preporučiti.

#### Način primjene

Primjena kroz usta.

Lybrol tablete treba uzimati ujutro, uz obrok ili neovisno o obroku. Tablete treba progutati s tekućinom i ne smiju se žvakati.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na bisoprolol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Akutno zatajenje srca ili tijekom epizoda dekompenzacije zatajenja srca koje zahtijevaju intravensku inotropnu terapiju
- Kardiogeni šok
- AV blok II. ili III. stupnja (ukoliko nije ugrađen stalni elektrostimulator srca)
- Sindrom bolesnog sinusa
- Sinus-atrijski blok
- Simptomatska bradikardija
- Simptomatska hipotenzija
- Teška bronhalna astma

- Teški oblici okluzivne bolesti perifernih arterija i teški oblici Raynaudovog sindroma
- Metabolička acidoza
- Neliječeni feokromocitom (vidjeti dio 4.4)

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Pri uvođenju ili prekidanju liječenja bisoprololom potrebno je redovito nadzirati bolesnika.

Bisoprolol se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s hipertenzijom ili anginom pectoris koji pate od zatajivanja srca.

Liječenje stabilnog kroničnog zatajivanja srca bisoprololom mora započeti fazom titracije doze (vidjeti dio 4.2).

Nema terapijskog iskustva u liječenju zatajivanja srca bisoprololom u bolesnika koji pate od sljedećih bolesti ili stanja:

- dijabetes mellitus ovisan o inzulinu (dijabetes tipa 1)
- teško oštećenje funkcije bubrega
- teško oštećenje funkcije jetre
- restriktivna kardiomiopatija
- prirođena bolest srca
- hemodinamički značajne organske bolesti srčanih zalistaka
- infarkt miokarda u prethodna 3 mjeseca.

Bisoprolol se mora primjenjivati uz oprez u sljedećim situacijama:

- u bolesnika s bronhospazmom (bronhalna astma, opstruktivna bolest pluća)
- u bolesnika s dijabetesom mellitus i velikim fluktuacijama vrijednosti glukoze u krvi, jer bisoprolol može prikriti simptome hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije i znojenje)
- kod strogog gladovanja
- u bolesnika koji su na terapiji desenzibilizacije. Kao i drugi beta-blokatori, bisoprolol može povećati i osjetljivost na alergene i težinu anafilaktičke reakcije. U tim slučajevima primjena adrenalina ne daje uvijek očekivani terapijski učinak.
- kod AV bloka prvog stupnja
- u bolesnika s Prinzmetalovom anginom
- u bolesnika s okluzivnim bolestima perifernih arterija, pojačane tegobe mogu se pojaviti naročito na početku terapije
- kod opće anestezije

U bolesnika koji se podvrgavaju općoj anesteziji beta-blokatori smanjuju incidenciju aritmija i ishemijske miokarda tijekom uvođenja u anesteziju, tijekom intubacije i u postoperativnom razdoblju. Preporuka je da se održavanje beta-blokade nastavi u perioperativnom razdoblju. Anesteziolog mora znati za uzimanje beta-blokatora zbog mogućih interakcija s drugim lijekovima, što može izazvati bradiaritmiju, prigušivanje refleksne tahikardije i smanjenu refleksnu sposobnost za nadoknađivanje gubitka krvi. Ako se smatra neophodnim ukidanje liječenja beta-blokatorima prije operacije, to treba učiniti postupno i završiti najmanje 48 sati prije anestezije.

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 takvih bolesnika bisoprolol je potrebno uzimati s oprezom. U bolesnika s opstruktivnom plućnom bolesti, liječenje bisoprololom treba započeti najmanjom mogućom dozom, a bolesnike treba pažljivo pratiti zbog uočavanja pojave novih simptoma (npr. dispneja, nepodnošenje fizičke aktivnosti, kašalj).

U bolesnika s bronhalnom astmom ili drugom kroničnom opstruktivnom bolešću pluća koja može izazvati simptome, preporučuje se istodobna primjena bronhodilatatora. Povremeno se u bolesnika s astmom može pojačati rezistencija dišnih putova te može biti potrebno povećati dozu beta<sub>2</sub>-agonista.

Bolesnici koji boluju od psorijaze ili sa psorijazom u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi smiju se liječiti beta-blokatorima (npr. bisoprololom) samo nakon pažljive procjene koristi liječenja u odnosu na rizike.

Bisoprolol može prikriti simptome i znakove tireotoksikoze.

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

Općenito se ne preporučuje kombinacija bisoprolola s antagonistima kalcija (tipa verapamila ili diltiazema), s antiaritmiciima skupine I i s antihipertenzivima koji djeluju centralno (vidjeti dio 4.5).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### ***Kombinacije koje se ne preporučuju***

Antiaritmici skupine I (npr. kinidin, disopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon); ta se kombinacija ne preporučuje bolesnicima sa stabilnim kroničnim zatajivanjem srca jer je moguća pojava produljenja vremena atrio-ventrikularnog provođenja te povećan negativni inotropni učinak.

Antagonisti kalcijevih kanala verapamilskog tipa i u manjoj mjeri diltiazemskog tipa; ne preporučuju se kod primjene bisoprolola zbog negativnog utjecaja na kontraktilnost i AV provodljivost. Intravenska primjena verapamila u bolesnika koji se liječe beta-blokatorom može dovesti do izrazite hipotenzije i AV bloka.

Antihipertenzivi s djelovanjem na središnji živčani sustav (npr. klonidin, metildopa, moksonidin, rilmenidin); pri istodobnoj primjeni s antihipertenzivima koji djeluju na središnji živčani sustav može se pogoršati zatajenje srca zbog slabljenja središnjeg simpatičkog tonusa (usporenje srčanog ritma i smanjenje minutnog volumena srca, vazodilatacija). Nagli prekid uzimanja tih lijekova, naročito prije prekida liječenja beta-blokatorom, može povećati rizik od ponovnog naglog povišenja krvnog tlaka ("rebound" hipertenzija).

##### ***Kombinacije koje treba primjenjivati uz oprez***

Antagonisti kalcijevih kanala dihidropiridinskog tipa poput felodipina, amlodipina i nifedipina; istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije, a ne može se isključiti ni povećan rizik od daljnjeg pogoršanja funkcije ventrikularne pumpe u bolesnika sa zatajivanjem srca.

Antiaritmici skupine I (npr. kinidin, disopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon); potreban je oprez pri primjeni u bolesnika s hipertenzijom i koronarnom bolesti srca (angina pectoris) jer može biti produljeno vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja i povećani negativni inotropni učinak.

Antiaritmici skupine III (npr. amiodaron); moguća pojava produljenja vremena atrio-ventrikularnog provođenja.

Topički beta-blokatori (npr. kapi za oči za liječenje glaukoma) mogu povećati sistemski učinak bisoprolola.

Parasimpatomimetički lijekovi; istodobna primjena može produljiti vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja i povećati rizik od bradikardije.

Inzulin i oralni antidiabetici; pojačan učinak na sniženje razina glukoze u krvi. Blokada beta-adrenergičkih receptora može prikriti simptome hipoglikemije.

Anestetici; ublažavanje refleksne tahikardije i povećan rizik od hipotenzije (za više informacija o općoj anesteziji vidjeti dio 4.4).

Glikozidi digitalisa; usporena srčana frekvencija, produljeno vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja.

Nesteroidni protuupalni lijekovi; mogu umanjiti hipotenzivni učinak bisoprolola.

Beta-simpatomimetici (npr. izoprenalin, dobutamin); kombinirana primjena s bisoprololom može umanjiti učinak oba lijeka.

Simpatomimetici koji aktiviraju i beta- i alfa-adrenergičke receptore (npr. noradrenalin, adrenalin); kombinirana primjena s bisoprololom može istaknuti vazokonstriksijske učinke tih lijekova posredovane alfa-adrenoreceptorima, koji dovode do povišenja krvnog tlaka i pogoršanja intermitentne klaudikacije. Smatra se da su takve interakcije vjerojatnije kod primjene neselektivnih beta-blokatora.

Istodobna primjena s drugim antihipertenzivima kao i drugim lijekovima koji potencijalno mogu sniziti krvni tlak (npr. triciklički antidepresivi, barbiturati, fenotijazini) može povećati rizik od hipotenzije.

***Kombinacije koje treba imati na umu:***

*Meflokin:* povećan rizik od bradikardije.

*Inhibitori monoaminoksidoze (osim MAO-B inhibitora):* povećan hipotenzivni učinak  $\beta$ -blokatora, ali i rizik od hipertenzivne krize.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### ***Trudnoća***

Farmakološki učinci bisoprolola mogu štetno utjecati na trudnoću i/ili plod/novorođenče. Općenito, blokatori  $\beta$ -adrenoreceptora smanjuju perfuziju posteljice što može dovesti do zastoja rasta, intrauterine smrti, pobačaja ili prijevremenog poroda. U ploda i novorođenčeta mogu se javiti nuspojave poput hipoglikemije i bradikardije. Ukoliko je liječenje blokatorima  $\beta$ -adrenoreceptora neophodno, prednost treba dati selektivnim blokatorima  $\beta_1$ -adrenoreceptora.

Lybrol se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako je to neophodno. Ukoliko se liječenje bisoprololom smatra neophodnim, potrebno je nadzirati uteroplacentarni protok krvi i rast ploda. U slučaju štetnih učinaka lijeka na tijek trudnoće ili plod, potrebno je razmisliti o drugom načinu

liječenja. Novorođenče treba strogo nadzirati. Mogući simptomi hipoglikemije i bradikardije uglavnom se pojavljuju tijekom prva tri dana života.

### ***Dojenje***

Nije poznato izlučuje li se bisoprolol u majčino mlijeko. Stoga se primjena Lybrola tijekom dojenja ne preporučuje.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

U ispitivanju bolesnika s koronarnom bolesti, bisoprolol nije utjecao na sposobnost upravljanja vozilima. Međutim, zbog razlika u individualnom odgovoru na liječenje, sposobnost upravljanja vozilima i strojevima može biti narušena.

Na to treba obratiti pozornost naročito u početku liječenja bisoprololom, nakon promjena u liječenju, ili u zajedničkom djelovanju 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*: bradikardija<sup>1</sup>

*Često*: pogoršanje zatajivanja srca<sup>1</sup>

*Manje često*: smetnje AV provođenja

### Poremećaji uha i labirinta

*Rijetko*: oštećenje sluha

### Poremećaji oka

*Rijetko*: smanjena količina suza (uzeti u obzir ako bolesnik nosi kontaktne leće)

*Vrlo rijetko*: konjunktivitis

### Poremećaji probavnog sustava

*Često*: mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija

### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

*Često*: umor\*, astenija<sup>1</sup>, malaksalost\*<sup>2</sup>

### Poremećaji jetre i žuči

*Rijetko*: hepatitis

### Poremećaji živčanog sustava

*Često*: omaglica\*, glavobolja\*

*Rijetko*: sinkopa

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

*Rijetko*: smetnje potencije

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

*Manje često*: bronhospazam u bolesnika s bronhalnom astmom ili anamnezom opstruktivne plućne bolesti

*Rijetko*: alergijski rinitis

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

*Rijetko*: reakcije preosjetljivosti (svrbež, crvenilo, osip)

*Vrlo rijetko*: beta-blokatori mogu potaknuti nastanak psorijaze, pogoršati simptome ili izazvati psorijatični osip, alopecija

#### Krvožilni poremećaji

*Često*: osjećaj hladnoće ili utrnulosti u ekstremitetima, hipotenzija

*Manje često*: ortostatska hipotenzija<sup>3</sup>

#### Psihijatrijski poremećaji

*Manje često*: depresija, smetnje spavanja

*Rijetko*: noćne more, halucinacije

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

*Manje često*: mišićna slabost i grčevi

#### Pretrage

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

<sup>1</sup>U bolesnika s hipertenzijom i anginom pectoris ove su nuspojave zabilježene manje često.

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

<sup>2</sup>Nuspojava je zabilježena kod primjene bisoprolola u hipertenziji i/ili angini pectoris.

<sup>3</sup>Nuspojava je zabilježena kod primjene bisoprolola kod zatajenja srca.

#### 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) prijavljeni su AV-blok III. stupnja, bradikardija i vrtoglavica. Najčešći znakovi koji se očekuju pri predoziranju beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutno srčano zatajenje i hipoglikemija. Dosad je prijavljeno svega nekoliko slučajeva predoziranja (najviše: 2000 mg) bisoprololom u bolesnika s hipertenzijom i/ili koronarnom bolesti srca, u kojih su nastupile bradikardija i/ili hipotenzija; svi su se bolesnici oporavili. Postoje velike individualne varijacije u osjetljivosti bolesnika na jednu pojedinačnu visoku dozu bisoprolola, a bolesnici sa zatajavanjem srca su vjerojatno vrlo osjetljiviji. Stoga, terapiju u tih bolesnika obvezno treba započeti postupnim titriranjem doze prema onim većima, u skladu sa shemom navedenom u dijelu 4.2.



### Liječenje

Općenito, u slučaju predoziranja, treba prekinuti s davanjem bisoprolola i početi sa suportivnim i simptomatskim liječenjem. Ograničeni podaci govore da se bisoprolol teško može izlučiti dijalizom. Prema očekivanom farmakološkom djelovanju i preporukama za beta-blokatore, ako je klinički opravdano, potrebno je provesti slijedeće opće mjere:

Bradikardija: intravenski primijeniti atropin. Ako je odgovor neadekvatan, oprezno se može dati i izoprenalin ili neki drugi lijek s pozitivnim kronotropnim svojstvima. U nekim slučajevima može biti neophodna ugradnja transvenskog elektrostimulatora srca.

Hipotenzija: intravenski primijeniti tekućinu i vazopresore. Intravenska primjena glukagona može biti korisna.

AV blok (drugog ili trećeg stupnja): bolesnika treba pažljivo pratiti i primijeniti izoprenalin u infuziji ili uvesti transvenski elektrostimulator srca.

Akutno pogoršanje zatajivanja srca: intravenska primjena diuretika, inotropnih lijekova i vazodilatatora.

Bronhospazam: Primijeniti terapiju bronhodilatatora poput izoprenalina, beta<sub>2</sub>-simpatomimetika 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 oznaka: C07AB07

### Mehanizam djelovanja

Bisoprolol je visoko selektivan blokator  $\beta_1$ -adrenoreceptora, koji ne pokazuje niti intrinzičku stimulacijsku aktivnost niti odgovarajuću aktivnost stabilizacije membrane. On pokazuje samo nizak afinitet prema beta<sub>2</sub>-receptorima u glatkim mišićima bronha i krvnih žila kao i beta<sub>2</sub>-receptorima koji su zaduženi za metaboličku regulaciju. Stoga se, u pravilu, ne očekuje utjecaj bisoprolola na otpor dišnih puteva i na metaboličke procese posredovane beta<sub>2</sub> receptorima. Beta<sub>1</sub>-selektivnost bisoprolola proteže se izvan raspona terapijskih doza.

Bisoprolol nema izraženi negativni inotropni učinak.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanje CIBIS II bilo je uključeno ukupno 2647 bolesnika. Od njih je 83% (n = 2202) imalo zatajivanje srca stupnja NYHA III, a 17% (n = 445) stupnja NYHA IV. Svi su imali stabilno simptomatsko sistoličko zatajivanje 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% naprama 6,3%, relativno smanjenje za 44%) kao i smanjenje broja epizoda zatajivanja srca koje zahtijevaju hospitalizaciju (12% naprama

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 moždanih udara s fatalnim ishodom ili posljedičnim invaliditetom iznosio je 20 u skupini koja je primala bisoprolol i 15 u skupini koja je primala placebo.

Ispitivanjem CIBIS III obuhvaćeno je 1010 bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina s blagim do umjerenim kroničnim zatajivanjem srca (NYHA stupanj II ili III) i ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke  $\leq 35\%$ , koji prethodno nisu bili liječeni ACE-inhibitorima, beta-blokatorima ili blokatorima receptora angiotenzina. Bolesnici su liječeni kombinacijom bisoprolola i enalapрила tijekom 6 do 24 mjeseca nakon početne 6-mjesečne terapije ili bisoprololom ili enalaprilom. Pokazao se trend prema većoj učestalosti pogoršanja kroničnog zatajivanja srca kad se u inicijalnom 6-mjesečnom razdoblju primjenjivao bisoprolol. U analizi podataka prema planu ispitivanja, nije dokazana inferiornost liječenja bisoprololom ili enalaprilom, iako su u obje strategije početnog liječenja kroničnog zatajivanja srca ustanovljene slične stope primarne kombinirane mjere ishoda (kombinirana mjera ishoda: broj smrti i hospitalizacija na kraju studije), tj. 32,4% u skupini koja se početno liječila bisoprololom te 33,1% u skupini koja se početno liječila enalaprilom (populacija prema planu ispitivanja). Ispitivanje je pokazalo da se bisoprolol može koristiti i u starijih bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca, s blagim ili umjerenim oblikom bolesti.

Bisoprolol se koristi i u liječenju arterijske hipertenzije te angine.

Pri akutnoj primjeni u bolesnika s koronarnom bolešću srca bez kroničnog zatajivanja srca bisoprolol smanjuje srčanu frekvenciju i udarni volumen, a na taj način i minutni volumen i potrošnju kisika. Kod dugotrajne primjene smanjuje se početno povećan periferni otpor.

Maksimalni učinak postiže se 3 do 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 postiže se nakon 2 tjedna.

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 u bolesnika s anginom pectoris uzrokovanom koronarnom bolesti srca.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### *Apsorpcija*

Bisoprolol se apsorbira iz probavnog sustava, gotovo u potpunosti ( $> 90\%$ ). S obzirom na slab učinak prvog prolaza od oko 10%, apsolutna bioraspoloživost nakon oralne primjene iznosi oko 90 %.

### *Distribucija*

Oko 30% bisoprolola veže se za proteine plazme. Volumen raspodjele iznosi 3,5 l/kg.

### *Biotransformacija i eliminacija*

Bisoprolol se iz tijela izlučuje preko dva puta. Oko 50 % se metabolizira u jetri do nedjelatnih metabolita, koji se potom izlučuju bubrezima. Preostalih 50 % izlučuje se bubrezima u nemetaboliziranu obliku. Ukupni klirens iznosi oko 15 l/h. Poluvrijeme u plazmi je 10 – 12 sati, a djelovanje traje 24 sata nakon jedne dnevne doze.

### *Linearnost/nelinearnost*

Kinetika bosoprolola je linearna. Farmakokinetika ne ovisi o dobi bolesnika.

### *Posebne skupine bolesnika*

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega/jetre*

Budući da se eliminacija zbiva u jednakom stupnju i u jetri i u bubrežima, prilagođavanje doze za bolesnike s blago ili umjereno smanjenom funkcijom jetre ili bubrega u pravilu nije potrebno. Farmakokinetika u bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca i oštećenom jetrenom ili bubrežnom funkcijom nije ispitana.

#### *Bolesnici s kroničnim zatajivanjem srca (III. stupanj prema NYHA)*

U bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca (NYHA stupanj III) zabilježene su više plazmatske razine bisoprolola i duže poluvrijeme eliminacije lijeka iz plazme u odnosu na zdrave dobrovoljce. Maksimalna koncentracija u plazmi iznosi  $64 \pm 21$  ng/ml pri dnevnoj dozi od 10 mg, a poluvrijeme je  $17 \pm 5$  sati.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti/mutagenosti i kancerogenosti.

### Reprodukcija

Ispitivanja reproduksijske toksičnosti bisoprolola nisu pokazala utjecaj na fertilitet i reprodukciju. Kao i drugi beta-blokatori, bisoprolol je u visokim dozama bio toksičan za majku (smanjen unos hrane i smanjenje tjelesne mase) i embrij, odnosno fetus (povećana resorpcija, manja težina potomka pri okotu, kasniji fizički razvoj), ali nije bio teratogen.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

- smjesa mikrokristalične celuloze i silicijevog dioksida, koloidnog, bezvodnog,
- karmelozanatrij, umrežena,
- natrijev škroboglikolat, vrst A,
- magnezijev stearat.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

*Lybrol 1,25 mg tablete* 20 tableta u PVC/PVdC//Al blisteru.

*Lybrol 2,5 mg tablete* 30 tableta u PVC/PVdC//Al blisteru.

*Lybrol 5 mg tablete* 30 tableta u PVC/PVdC//Al blisteru i 60 tableta u PVC/PVdC//Al blisteru.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

### **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lybrol 1,25 mg tablete: HR-H-790532802

Lybrol 2,5 mg tablete: HR-H-490766571

Lybrol 5 mg tablete: HR-H-300651090

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

24 prosinac 2008./20. siječnja 2020.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

07. veljače 2022.