

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Byol 2,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg bisoprololijevega fumarata.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1,2 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela, okrogla filmsko obložena tableta z razdelilno zarezo in enostransko vtisnjeno oznako "BIS 2,5".

Tablete lahko razdelimo na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščenja z zmanjšano sistolično funkcijo levega prekata kot dodatek zaviralcem ACE, diuretikom in po potrebi glikozidom digitalisa (za podrobnejše informacije glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Stabilno kronično srčno popuščenje

Standardni način zdravljenja stabilnega kroničnega srčnega popuščenja obsega zaviralec ACE (ali zaviralec angiotenzinskih receptorjev v primeru intolerance za zaviralce ACE), blokator receptorjev beta, diuretik in, kadar je to potrebno, glikozid digitalisa. Ob uvajanju zdravljenja z bisoprololom mora biti bolnik stabilen (brez akutnega popuščenja).

Priporočljivo je, da ima lečeči zdravnik izkušnje z zdravljenjem kroničnega srčnega popuščenja.

Faza titracije

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščenja z bisoprololom je treba začeti s fazo titracije.

Zdravljenje z bisoprololom je treba začeti s postopnim povečevanjem najnižjega odmerka v naslednjih časovnih presledkih:

- 1,25 mg enkrat na dan en teden; če bolnik odmerek dobro prenaša, ga povečamo na
- 2,5 mg enkrat na dan za še nadaljnji teden dni; če bolnik odmerek dobro prenaša, ga povečamo na
- 3,75 mg enkrat na dan za še nadaljnji teden dni; če bolnik odmerek dobro prenaša, ga povečamo na
- 5 mg enkrat na dan za nadaljnje 4 tedne; če bolnik odmerek dobro prenaša, ga povečamo na
- 7,5 mg enkrat na dan za še nadaljnje 4 tedne, če bolnik odmerek dobro prenaša, ga povečamo na
- 10 mg enkrat na dan za vzdrževalno zdravljenje.

Najvišji priporočeni dnevni odmerek je 10 mg enkrat na dan.

Med obdobjem titracije ter po njem lahko pride do prehodnega poslabšanja srčnega popuščanja, hipotenzije ali bradikardije.

Med obdobjem titracije je potrebno skrbno spremljanje vitalnih funkcij (srčni utrip, krvni tlak) in simptomov poslabšanja srčnega popuščanja. Simptomi se lahko pojavijo že prvi dan zdravljenja.

Prilagajanje zdravljenja

Če bolnik najvišjega priporočenega odmerka ne prenaša dobro, je treba razmisliti o postopnem zniževanju odmerka.

V primeru prehodnega poslabšanja srčnega popuščanja, hipotenzije ali bradikardije, je potrebno razmisliti o prilagajanju odmerka zdravil, ki jih bolnik jemlje sočasno. Razmisliti je treba tudi o začasem znižanju odmerka bisoprolola ali prekinitvi zdravljenja z njim.

Ko postane bolnikovo stanje spet stabilno, je treba razmisliti o ponovni uvedbi terapije z bisoprololom in/ali povečevanju odmerka tega zdravila.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščanja z bisoprololom je običajno dolgotrajno.

Zdravljenja z bisoprololom se ne sme prekiniti nenadno, saj lahko nenadna prekinitve povzroči prehodno poslabšanje bolezni. Zlasti pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo zdravljenja ne smemo prekiniti nenadoma. Priporočljivo je postopno zmanjševanje dnevnega odmerka.

Ledvična ali jetrna okvara

Zaradi pomanjkanja podatkov o farmakokinetiki bisoprolola pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in okvaro jetrne ali ledvične funkcije je treba postopno povečevanje odmerka pri teh bolnikih izvajati še posebej previdno.

Starejši

Odmerka ni potrebno prilagajati.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja izkušenj z uporabo bisoprolola pri otrocih in mladostnikih, uporaba zdravila pri otrocih ni priporočljiva.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablete zdravila Byol se jemlje zjutraj in se jih lahko zaužije skupaj s hrano. Pogoltniti jih je treba cele z nekaj tekočine in se jih ne sme žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Bisoprolol je kontraindiciran pri bolnikih s/z:

- preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- akutnim srčnim popuščanjem ali poslabšanjem srčnega popuščanja, ki zahteva intravensko inotropno zdravljenje,
- kardiogenim šokom,
- atrioventrikularnim blokom druge ali tretje stopnje,
- sindromom bolnega sinusa,
- sinoatrialnim blokom,
- simptomatsko bradikardijo,
- simptomatsko hipotenzijo,
- hudo obliko bronhialne astme ali hudo obliko kronične obstruktivne pljučne bolezni,
- hudo obliko periferne arterijske okluzivne bolezni ali hude oblike Raynaudovega sindroma,
- nezdravljenim feokromocitomom (glejte poglavje 4.4),
- metabolno acidozo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščanja z bisoprololom je treba začeti s posebno fazo titracije (glejte poglavje 4.2).

Zlasti pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo zdravljenja z bisoprololom ne smemo prekiniti nenadoma, razen kadar je to nedvoumno indicirano, saj lahko takšna prekinitve povzroči prehodno poslabšanje srčne bolezni (glejte poglavje 4.2).

Uvajanje in prenehanje zdravljenja z bisoprololom pri stabilnem kroničnem srčnem popuščanju mora biti skrbno nadzorovano. Navodila v zvezi z odmerjanjem in načinom uporabe so navedena v poglavju 4.2.

Bisoprolol moramo uporabljati previdno pri:

- bronhospazmu (bronhialni astmi, kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB))
- Čeprav imajo kardioselektivni (beta₁) antagonisti beta adrenergičnih receptorjev manj učinka na funkcijo pljuč kot neselektivni antagonisti beta adrenergičnih receptorjev, se je potrebno, tako kot pri vseh antagonistih beta adrenergičnih receptorjev, izogibati uporabi pri bolnikih z obstruktivnimi pljučnimi boleznimi razen, če obstajajo prepričljivi medicinski razlogi za njihovo uporabo. Če taki razlogi obstajajo, je treba to zdravilo uporabljati previdno. Pri bolnikih z obstruktivnimi boleznimi pljuč je treba zdravljenje z bisoprololom začeti z

najmanjšim možnim odmerkom in jih skrbno spremljati, če se pri njih pojavijo novi simptomi (npr. dispneja, nezmožnost telovadbe, kašelj). Pri bronhialni astmi ali drugih kroničnih obstruktivnih pljučnih boleznih, ki lahko povzročijo simptome, je priporočljivo bolniku hkrati predpisati tudi bronhodilatatorje. Občasno se lahko pri bolnikih z astmo pojavi povečan upor v dihalnih poteh, zato bo morda potrebno zvišati odmerek beta₂-agonistov.

- sladkorni boleznimi z velikimi nihanjem vrednosti krvnega sladkorja; simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije ali znojenje) so lahko prikriti,
- strogem postu,
- sočasnem desenzibilizacijskem zdravljenju. Tako kot drugi beta-blokatorji lahko tudi bisoprolol poveča tako občutljivost na alergene kot tudi stopnjo anafilaktičnih reakcij. Zdravljenje z adrenalinom ne prinese vedno pričakovanega terapevtskega učinka.
- atrioventrikularnem bloku prve stopnje,
- Prinzmetalovi angini pektoris. Poročali so o primerih koronarnega vazospazma. Kljub visoki beta₁ selektivnosti, ni možno povsem izključiti napade angine pektoris, kadar se bisoprolol daje bolnikom s Prinzmetalovo angino.
- periferni arterijski okluzivni boleznimi. Zlasti na začetku zdravljenja lahko pride do poslabšanja simptomov.
- splošni anesteziji.

Pri bolnikih, ki prejmejo splošno anestezijo, beta-blokada zmanjša tveganje za aritmijo in miokardno ishemijo med indukcijo in intubacijo ter v po-operativnem obdobju. Trenutno velja priporočilo, da se vzdrževalno zdravljenje z beta-blokatorji nadaljuje perioperativno. Če bolnik prejema beta-blokatorje, mora biti anesteziist s tem seznanjen, saj obstaja možnost medsebojnega vplivanja z drugimi zdravili, kar lahko vodi v bradiaritmijo, oslabitev refleksne tahikardije in zmanjšano refleksno kompenzacijo izgube krvi. Če se zdravnik odloči, da je treba pred operacijo zdravljenje z beta-blokatorji prekiniti, je treba to storiti postopoma in beta-blokado popolnoma ukiniti približno 48 ur pred anestezijo.

Bolnikom s psorizom ali s psorizom v anamnezi lahko dajemo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (npr. bisoprolol) samo, če pred tem dobro pretehtamo koristi in tveganja.

Bolniki s feokromocitomom lahko jemljejo bisoprolol šele po predhodni uporabi zaviralcev receptorjev alfa.

Zdravljenje z bisoprololom lahko prikrije simptome tirotoksikozе.

Uporaba kombinacij bisoprolola s kalcijevimi antagonisti verapamilskega ali diltiazemskega tipa, z antiaritmični zdravili razreda 1 in antihipertenzivi s centralnim mehanizmom delovanja, na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zaenkrat ni terapevtskih izkušenj z zdravljenjem srčnega popuščanja z bisoprololom pri bolnikih z naslednjimi boleznimi in stanji:

- od insulina odvisna sladkorna bolezen (tip I)
- huda okvara ledvične funkcije
- huda okvara jetrne funkcije
- restriktivna kardiomiopatija
- kongenitalna srčna bolezen

- hemodinamično pomembna organska okvara zaklopk
- miokardni infarkt v zadnjih 3 mesecih

Zdravilo Byol vsebuje laktozo in natrij

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacije, ki niso priporočljive:

Kalcijevi antagonisti verapamilskega in v manjši meri diltiazemskega tipa: negativen vpliv na kontraktilnost in atrioventrikularno prevajanje. Intravenska uporaba verapamila pri bolnikih, ki jih zdravimo z antagonisti β -receptorjev, lahko povzroči močno hipotenzijo in atrioventrikularni blok.

Antiaritmična zdravila razreda I (npr. kinidin, dizopiramid; lidokain, fenitoin; flekainid, propafenon): učinek na čas atrioventrikularnega prevajanja se lahko potencira in lahko se poveča negativni inotropni učinek.

Antihipertenzivi s centralnim mehanizmom delovanja kot na primer klonidin in drugi (npr. metildopa, moksonodin, rilmenidin): ob sočasni uporabi teh zdravil lahko pride do zmanjšane simpatičnega tonusa (znižanje srčne frekvence in minutnega volumna srca, vazodilatacija) in s tem poslabšanja srčnega popuščenja. Nenadna prekinitev zdravljenja, še zlasti pred prenehanjem jemanja beta-blokatorjev, lahko poveča tveganje za pojav povratne hipertenzije.

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost:

Kalcijevi antagonisti dihidropiridinskega tipa, na primer felodipin in amlodipin: sočasna uporaba povečuje možnost hipotenzije; pri bolnikih s srčnim popuščanjem ne moremo izključiti tudi večjega tveganja za nadaljnje poslabšanje črpalne funkcije prekata.

Antiaritmična zdravila razreda III (npr. amiodaron): učinek na čas atrioventrikularnega prevajanja je lahko potenciran.

Topikalni beta-blokatorji (npr. očesne kapljice za zdravljenje glavkoma) lahko okrepijo sistemske učinke bisoprolola.

Parasimpatomimetiki: sočasna uporaba lahko podaljša čas atrioventrikularnega prevajanja in poveča tveganje za bradikardijo.

Inzulin in peroralni antidiabetiki: učinek na zniževanje sladkorja v krvi se okrepi. Blokada adrenergičnih beta receptorjev lahko prikrije simptome hipoglikemije.

Anestetiki: oslabitev refleksne tahikardije in povečano tveganje za hipotenzijo (za več podrobnosti o splošni anesteziji glejte tudi poglavje 4.4.).

Digitalisovi glikozidi: upočasnitev srčnega utripa, podaljšan čas atrioventrikularnega prevajanja.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs): NSAIDs lahko zmanjšajo hipotenzivni učinek bisoprolola.

β -simpatikomimetiki (npr. izoprenalin, dobutamin): Kombinacija z bisoprololom lahko oslabi učinek obeh zdravil.

Simpatikomimetiki, ki aktivirajo tako adrenergične receptorje β - kot α -receptorje (npr. noradrenalin, adrenalin): kombinacija z bisoprololom lahko razkrije z adrenergičnimi α -receptorji pogojene vazokonstriktorne učinke teh zdravil, kar povzroči povišanje krvnega tlaka in poslabšanje intermitentne klavdikacije. Tovrstne interakcije naj bi bile pogostejše z neselektivnimi beta-blokatorji.

Sočasna uporaba z antihipertenzivi ter drugimi zdravili, ki vplivajo na zniževanje krvnega tlaka (npr. tricikličnimi antidepresivi, barbiturati, fenotiazini) lahko poveča tveganje za hipotenzijo.

Kombinacije, o katerih je potrebno razmisliti:

Meflokin: povečano tveganje za bradikardijo.

Zaviralci monoaminooksidaze (razen zaviralcev MAO-B): okrepljen hipotenziven učinek beta-blokatorjev, vendar tudi tveganje za hipertenzivno krizo.

Rifampicin: zaradi indukcije jetrnih encimov, odgovornih za presnovo zdravila, se lahko nekoliko skrajša razpolovna doba bisoprolola. Prilagajanje odmerka običajno ni potrebno.

Derivati ergotamina: povečanje motenj v perifernem krvnem obtoku.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Farmakološki učinki bisoprolola lahko škodljivo vplivajo na nosečnost in/ali plod/novorojenca. Na splošno antagonisti adrenergičnih beta receptorjev zmanjšajo perfuzijo preko placent, kar so povezali z zaviranjem rasti, intrauterino smrtjo, splavom ali prezgodnjim porodom. Pri zarodku in novorojencu se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. hipoglikemija in bradikardija). Če je zdravljenje z antagonisti adrenergičnih beta receptorjev nujno potrebno, je bolje izbrati beta₁-selektivne antagoniste adrenergičnih receptorjev.

Bisoprolola se ne sme jemati med nosečnostjo, razen če je to nedvomno potrebno. V primeru, da je zdravljenje z bisoprololom ocenjeno kot potrebno, se priporoča spremljanje uteroplacentarnega krvnega pretoka in rasti ploda. V primeru, da se pojavijo neželeni učinki zdravila na potek nosečnosti ali plod, je potrebno razmisliti o drugi obliki zdravljenja. Novorojenec mora biti pod stalnim zdravniškim nadzorom. Na splošno lahko simptome hipoglikemije in bradikardije pričakujemo v prvih treh dneh po rojstvu.

Dojenje

Ni znano ali se to zdravilo izloča v materino mleko. Zato med jemanjem bisoprolola dojenje ni priporočljivo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

V študiji pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo bisoprolol ni zmanjšal sposobnosti za vožnjo. Odvisno od odziva posameznega bolnika lahko pride do zmanjšanja sposobnosti za vožnjo ali upravljanja strojev. O tem je potrebno razmisliti zlasti na začetku zdravljenja, pri zamenjavi zdravila in pri sočasnem uživanju alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost učinkov, opisanih v tem poglavju, je kategorizirana z naslednjimi oznakami:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Psihiatrične motnje

Občasni: motnje spanja, depresija

Redki: nočne more, halucinacije

Bolezni živčevja

Pogosti: omotičnost, glavobol

Redki: sinkopa

Bolezni oči

Redki: zmanjšano solzenje (upoštevati pri bolnikih, ki nosijo leče)

Zelo redki: konjunktivitis

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Redki: okvara sluha

Srčne bolezni

Zelo pogosti: bradikardija pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem

Pogosti: poslabšanje srčnega popuščanja pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem

Občasni: AV motnje prevajanja

Žilne bolezni

Pogosti: občutek hladnih in otrplih okončin, hipotenzija (še posebej pri bolnikih s srčnim popuščanjem)

Občasni: ortostatska hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: bronhospazem pri bolnikih z bronhialno astmo ali obstruktivno boleznijo dihal v anamnezi

Redki: alergijski rinitis

Bolezni prebavil

Pogosti: gastrointestinalne težave kot so slabost, bruhanje, driska, zaprtje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Redki: preobčutljivostne reakcije, kot so srbenje, rdečica, izpuščaj
Zelo redki: beta-blokatorji lahko sprožijo ali poslabšajo psoriazo ali povzročijo psoriazi podoben izpuščaj, alopecija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: mišična oslabeledost, mišični krči

Motnje reprodukcije in dojk

Redki: erektilna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija, utrujenost

Preiskave

Redki: povečana raven trigliceridov, zvišanje jetrnih encimov (ALT, AST)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pri prevelikem odmerjanju (npr. dnevnem odmerku, ki znaša 15 mg namesto 7,5 mg) so poročali o AV-bloku tretje stopnje, bradikardiji in omotičnosti. Najpogostejši znaki, ki jih lahko pričakujemo pri prekomernem odmerjanju antagonistov adrenergičnih beta receptorjev so: bradikardija, hipotenzija, bronhospazem, akutno srčno popuščanje in hipoglikemija. Do sedaj so poročali o nekaj primerih prekomernega odmerjanja bisoprolola (največ 2000 mg) pri bolnikih s hipertenzijo in/ali koronarno boleznijo srca. Pojavila se je bradikardija in/ali hipotenzija. Vsi bolniki so ozdraveli. Občutljivost na enkratni visok odmerek bisoprolola je zelo različna pri vsakem posamezniku in bolniki s srčnim popuščanjem so najverjetneje zelo občutljivi. Zato je nujno potrebno, da začnemo zdravljenje s fazo titracije po shemi, opisani v poglavju 4.2.

Zdravljenje

Če pride do zaužitja prekomernega odmerka bisoprolola, na splošno velja, da zdravljenje prekinemo in bolniku zagotovimo podporno in simptomatsko zdravljenje. Omejeni podatki kažejo, da se bisoprolol slabo dializira. Na osnovi pričakovanih farmakoloških delovanj in priporočil za druge antagoniste beta receptorjev je potrebno upoštevati naslednje splošne ukrepe, ko so le-ti klinično upravičeni.

Bradikardija: Dajemo intravenski atropin. Če je odziv neustrezen, lahko previdno dajemo izoprenalin ali drugo sredstvo s pozitivnimi kronotropnimi lastnostmi. V nekaterih okoliščinah je potrebno vstaviti transvenski srčni spodbujevalnik.

Hipotenzija: Dajemo intravenske tekočine in vazopresorje. Koristen je lahko intravenski glukagon.

Atrioventrikularni blok (druge ali tretje stopnje): bolnike moramo natančno spremljati in jih zdraviti z infuzijo izoprenalina ali vstaviti transvenski srčni spodbujevalnik.

Akutno poslabšanje srčnega popuščanja: dajemo i.v. diuretike, inotropna sredstva, vazodilatatorna sredstva.

Bronhospazem: zdravimo z bronhodilatatorji kot so izoprenalin, β 2-simpatikomimetiki in/ali aminofilin.

Hipoglikemija: dajemo i.v. glukozo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta.
Oznaka ATC: C07AB07

Mehanizem delovanja

Bisoprolol je visoko selektiven antagonist adrenergičnih receptorjev β_1 in nima niti intrinzične simpatikomimetične aktivnosti niti klinično pomembne membrano stabilizirajoče aktivnosti. Ima le majhno afiniteto do receptorjev β_2 gladkega mišičja bronhov in žil ter receptorjev β_2 , ki so povezani z regulacijo presnove. Zato na splošno vpliva bisoprolola na upornost v dihalnih poteh in na presnovne učinke, ki jih uravnavajo receptorji β_2 , ne pričakujemo. β_1 -selektivnost bisoprolola presega terapevtsko območje.

Bisoprolol se uporablja za zdravljenje hipertenzije, angine pectoris in srčnega popuščanja. Tako kot pri drugih antagonistih adrenergičnih receptorjev β_1 je tudi pri bisoprololu mehanizem antihipertenzivnega učinka nepojasnen. Znano pa je, da bisoprolol občutno zmanjša aktivnost plazemskega renina.

Antianginalni mehanizem: zaradi blokade srčnih receptorjev beta bisoprolol zavre odziv na simpatoadrenergično aktivnost. To povzroči upočasnitev srčnega utripa in zmanjšanje krčljivosti ter posledično zmanjšanje miokardne porabe kisika.

Zdravljenje srčnega popuščanja z bisoprololom so raziskovali v preskušanju CIBIS II, v katero je bilo vključenih 2647 bolnikov, od tega jih je bilo 83 % (N = 2202) v funkcionalnem razredu III po klasifikaciji NYHA in 17 % (N = 445) v funkcionalnem razredu IV po klasifikaciji NYHA. Imeli so stabilno simptomatsko sistolično srčno popuščanje (ultrazvočno ugotovljeni iztisni delež $\leq 35\%$). Skupna umrljivost se je znižala s 17,3% na 11,8 % (relativna stopnja znižanja 34 %), zmanjšala se je stopnja nenadne smrti (3,6% v primerjavi s 6,3%, relativna stopnja znižanja 44 %). Zabeležili so tudi manjše število primerov srčnega popuščanja, ki so zahtevali hospitalizacijo

(12 % v primerjavi s 17,6 %, relativna stopnja znižanja 36 %). Bistveno se je izboljšal tudi funkcionalni status po klasifikaciji NYHA. Med uvajanjem zdravljenja z bisoprololom in v fazi titracije so zabeležili primere hospitalizacije zaradi bradikardije (0,53 %), hipotenzije (0,23 %) in akutne dekompenzacije (4,97 %), vendar ti primeri niso bili pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo (0 %, 0,3 % in 6,74 %). Število primerov usodnih in neusodnih kapi v celotnem času trajanja študije je bilo v skupini, ki je prejela bisoprolol, 20, v skupini, ki je prejela placebo, pa 15. Preskušanje CIBIS III je zajelo 1010 bolnikov starostne skupine ≥ 65 let z blago do zmerno obliko kroničnega srčnega popuščanja (CHF; razred II ali III po klasifikaciji NYHA) in iztisnim deležem levega prekata ≤ 35 %, ki niso bili predhodno zdravljeni z zaviralci ACE, beta-blokatorji ali antagonisti angiotenzinskih receptorjev. Bolniki so najprej 6 mesecev prejeli samo bisoprolol ali samo enalapril, po tem uvodnem obdobju pa 6 do 24 mesecev kombinacijo bisoprolola in enalapila. V skupini, ki je prvih šest mesecev prejela samo bisoprolol, so zabeležili trend pogostejšega poslabšanja kroničnega srčnega popuščanja. Čeprav sta obe strategiji za uvajanje zdravljenja kroničnega srčnega popuščanja ob zaključku raziskave pokazali podobno stopnjo kombinacije primarnih dogodkov umrljivosti in hospitalizacije (32,4 % v skupini, ki je najprej prejela bisoprolol, v primerjavi z 33,1 % v skupini, ki je najprej prejela enalapril) v analizah posameznega protokola niso dokazali klinične enakovrednosti začetnega zdravljenja z bisoprololom v primerjavi z začetnim zdravljenjem z enalaprilom. Študija je pokazala, da je zdravljenje z bisoprololom primerno tudi za starejše bolnike z blago do zmerno obliko kroničnega srčnega popuščanja.

Pri akutni uporabi pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo brez kroničnega srčnega popuščanja bisoprolol upočasni srčni utrip in zmanjša utripni volumen ter s tem zmanjša minutni volumen srca in porabo kisika. Pri kronični uporabi se sprva povečan periferni upor zmanjša.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi znašata absorpcija in biološka razpoložljivost bisoprolola približno 90 %.

Porazdelitev

Plazemska vezava bisoprolola na beljakovine je približno 30 %. Porazdelitveni volumen je 3,5 l/kg.

Biotransformacija in izločanje

Skupni očistek je približno 15 l/h. Razpolovni čas v plazmi znaša 10-12 ur, kar pri odmerjanju enkrat na dan zagotavlja 24-urni učinek.

Bisoprolol se iz telesa odstranjuje po dveh poteh. 50 % se ga v jetrih pretvori v neaktivne presnovke, ki se izločijo skozi ledvice. Preostalih 50 % se izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki.

Linearnost/Nelinearnost

Kinetika bisoprolola je linearna in ni odvisna od starosti bolnika.

Posebne skupine

Ker izločanje poteka skozi ledvice in jetra v enaki meri, prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvično insuficienco. Farmakokinetike pri bolnikih s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem in z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic niso preučevali.

Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (NYHA razred III) je plazemska raven bisoprolola višja, razpolovni čas pa daljši kot pri zdravih prostovoljcih. Najvišja plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je pri 10-miligramskem dnevnem odmerku 64 ± 21 ng/ml, razpolovni čas pa znaša 17 ± 5 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti zdravila, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti ali kancerogenosti, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Tako kot drugi beta-blokatorji je tudi bisoprolol v visokih odmerkih izkazal toksičnost pri materah (zmanjšan vnos hrane in zmanjšanje telesne mase) in zarodku/plodu (povečana stopnja resorpcije, nižja porodna masa, upočasjen telesni razvoj), ne pa tudi teratogenega učinka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
mikrokristalna celuloza
predgelirani koruzni škrob
premreženi natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
laktoza monohidrat
hipromeloza
makrogol 4000
titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot: 60 mesecev
Plastenka: 36 mesecev.

Rok uporabnosti po prvem odprtju:
Plastenka: 6 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Plastenka:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Pogoji shranjevanja po prvem odprtju plastenke:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v OPA/Alu/PVC/Alu pretisne omote in vstavljene v škatlo ali so pakirane v HDPE plastenko s PE pokrovčkom.

Velikost pakiranj:

Pretisni omoti: 7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x30 filmsko obloženih tablet

Plastenke: 10, 20, 30, 50, 60 100, 250, 500 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Filmsko obloženo tableto se lahko razdeli tako, da se jo položi na trdo površino, z zarezo obrnjeno navzgor. Z rahlim pritiskom palca na sredino tablete se tableto prelomi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je potrebno zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/00320/022-041

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 10. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 8. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19.11.2020