

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Sobycor 2,5 mg filmsko obložene tablete
 Sobycor 5 mg filmsko obložene tablete
 Sobycor 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sobycor 2,5 mg filmsko obložene tablete

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

Sobycor 5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg bisoprololijevega fumarata.

Sobycor 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg bisoprololijevega fumarata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Sobycor 2,5 mg filmsko obložene tablete

Bele do skoraj bele, ovalne, rahlo bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani (dolžina: 8,3–8,7 mm, širina: 5,5 mm, debelina: 2,8–3,6 mm). Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Sobycor 5 mg filmsko obložene tablete

Bledo rjavkasto rumene, ovalne, rahlo bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani (dolžina: 8,3–8,7 mm, širina: 5,5 mm, debelina: 2,8–3,6 mm). Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Sobycor 10 mg filmsko obložene tablete

Bledo rjavkasto rumene, okrogle, rahlo bikonveksne filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in z razdelilno zarezo na eni strani (premer: 10,0–10,3 mm, debelina: 2,8–3,6 mm). Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije.

Zdravljenje ishemične srčne bolezni (angine pectoris).

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Odmerjanje

Hipertenzija in angina pectoris

Odrasli

Odmerek prilagajamo individualno. Običajen odmerek je 10 mg enkrat dnevno, najvišji priporočeni odmerek pa 20 mg na dan. Pri nekaterih bolnikih lahko zadostuje odmerek 5 mg na dan.

Okvara ledvic ali jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja jeter ali ledvic prilagajanje odmerka običajno ni potrebno.

Pri bolnikih s končno odpovedjo delovanja ledvic (očistek kreatinina < 20 ml/min) ali jeter naj dnevni odmerek ne preseže 10 mg bisoprolola. Uporabljen naj bo nižji odmerek. Izkušnje z uporabo bisoprolola pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, so omejene, vendar ni dokazov, da bi bilo pri tej skupini bolnikov treba spremeniti odmerjanje.

Starejši

Odmerka običajno ni treba prilagajati, vendar pa lahko pri nekaterih bolnikih zadostuje odmerek 5 mg na dan. Tako kot velja za druge odrasle, je lahko pri hudi okvari ledvic ali jeter potrebno zmanjšanje odmerka.

Pediatrična populacija

Ker ni izkušenj z zdravljenjem otrok z bisoprololom, njegova uporaba pri otrocih ni priporočljiva.

Stabilno kronično srčno popuščanje

Odrasli

Standardni način zdravljenja kroničnega srčnega popuščanja obsega zaviralec ACE (ali zaviralec angiotenzinskih receptorjev v primeru intolerance za zaviralce ACE), zaviralec adrenergičnih receptorjev beta, diuretike in, kadar je primerno, glikozide digitalisa. Ob uvajanju zdravljenja z bisoprololom mora biti bolnik stabilen (brez akutnega popuščanja).

Priporočljivo je, da ima lečeči zdravnik izkušnje z zdravljenjem kroničnega srčnega popuščanja. Med obdobjem titracije ter po njem lahko pride do prehodnega poslabšanja srčnega popuščanja, hipotenzije ali bradikardije.

Faza titracije

Pri zdravljenju stabilnega kroničnega srčnega popuščanja z bisoprololom je potrebna faza titracije.

Zdravljenje z bisoprololom je treba začeti s postopnim povečevanjem odmerka, kot sledi:

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

Najvišji priporočeni odmerek je 10 mg enkrat dnevno.

Med obdobjem titracije je priporočljivo skrbno spremljanje vitalnih znakov (srčnega utripa, krvnega

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

tlaka) 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 treba razmisliti o prilagajanju odmerka zdravil, ki jih bolnik jemlje sočasno. Poleg tega bo morda treba začasno znižati odmerek bisoprolola ali razmisliti o prekinitvi zdravljenja z njim.

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

Okvara ledvic ali jeter

Ni podatkov o farmakokinetiki bisoprolola pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in okvaro delovanja jeter ali ledvic. Postopno povečevanje odmerka pri teh bolnikih je potrebno izvajati še posebej previdno.

Starejši

Odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Ker ni izkušenj z zdravljenjem otrok z bisoprololom, njegova uporaba pri otrocih ni priporočljiva.

Zdravljenje z bisoprololom je običajno dolgotrajno. Ne smemo ga prekiniti nenadno, saj lahko nenadna prekinitve povzroči akutno poslabšanje bolezni. Zlasti pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo zdravljenja ne smemo prekiniti nenadoma. Če je potrebno prekiniti zdravljenje, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Sobyacor naj bi jemali zjutraj in se ga lahko zaužije skupaj s hrano. Tablete je treba pogoltniti cele z nekaj tekočine in se ne smejo žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Bisoprolol je kontraindiciran pri bolnikih s/z:

- preobčutljivostjo na bisoprolol 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 (brez srčnega spodbujevalnika)
- sindromom bolnega sinusa
- sinoatrialnim blokom
- simptomatsko bradikardijo (srčni utrip pred začetkom zdravljenja manj kot 60 utripov/min)
- simptomatsko hipotenzijo (sistolični krvni tlak < 100 mmHg)
- hudo bronhialno astmo
- hudo obliko periferne arterijske okluzivne bolezni ali Raynaudovega sindroma
- nezdravljenim feokromocitomom (glejte poglavje 4.4)

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- 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 prekinitve zdravljenja z bisoprololom morata biti skrbno nadzorovana.

Pri bolnikih, ki imajo naslednje bolezni ali stanja, ni izkušenj z zdravljenjem srčnega popuščanja z bisoprololom:

- od inzulina odvisno sladkorna bolezen (tipa I)
- hudo okvaro delovanja ledvic
- hudo okvaro delovanja jeter
- restriktivno kardiomiopatijo
- kongenitalno srčno bolezen
- hemodinamično pomembno organsko okvaro zaklopk
- miokardni infarkt v zadnjih 3 mesecih

Bisoprolol moramo uporabljati previdno pri:

- bronhospazmu (bronhialni astmi, obstruktivnih boleznih dihalnih poti);
- sladkorni bolezni z velikimi nihanjem vrednosti krvnega sladkorja; simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije ali znojenje) so lahko prikriti;
- strogem postu;
- sočasnem desenzibilizacijskem zdravljenju. Tako kot drugi zaviralci receptorjev beta lahko bisoprolol poveča tako občutljivost na alergene kot tudi stopnjo anafilaktičnih reakcij. Zdravljenje z epinefrinom ne prinese vedno pričakovanega terapevtskega učinka.
- atrioventrikularnem bloku prve stopnje;
- Prinzmetalovi angini pectoris: poročali so o primerih koronarnega vazospazma. Kljub visoki selektivnosti za receptorje beta₁ ni možno povsem izključiti napadov angine pectoris, kadar se bisoprolol daje bolnikom s Prinzmetalovo angino pectoris;
- periferni arterijski okluzivni bolezni (zlasti na začetku zdravljenja se lahko simptomi okrepijo);
- splošni anesteziji.

Pri bolnikih, ki prejmejo splošno anestezijo, zaviranje adrenergičnih receptorjev beta zmanjša pogostnost aritmij in miokardne ishemije med indukcijo in intubacijo ter v pooperativnem obdobju. Trenutno velja priporočilo, da se vzdrževalno zdravljenje z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta nadaljuje perioperativno. Če bolnik prejema zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, mora biti anesteziist s tem seznanjen, saj obstaja možnost interakcij 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 zaviralci adrenergičnih receptorjev beta prekiniti, je treba to storiti postopoma in zdravljenje popolnoma ukiniti približno 48 ur pred anestezijo.

Kombinacija bisoprolola z zaviralci kalcijevih kanalčkov verapamilskega ali diltiazemskega tipa, z antiaritmiki I. razreda in antihipertenzivi z delovanjem na osrednje živčevje običajno ni priporočljiva; za podrobnejše informacije glejte poglavje 4.5.

Čeprav imajo lahko kardioselektivni antagonisti receptorjev beta (beta₁) manjši vpliv na delovanje pljuč kot neselektivni antagonisti receptorjev beta, pa velja enako kot za vse antagoniste receptorjev

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

beta: treba se jim je izogibati pri bolnikih z obstruktivnimi boleznimi dihalnih poti, razen če obstajajo tehtni klinični razlogi za njihovo uporabo. V takšnih primerih se zdravilo Sobicor lahko uporabi, vendar previdno. Pri bolnikih z obstruktivnimi boleznimi dihalnih poti je treba zdravljenje z bisoprololom začeti z najmanjšim možnim odmerkom in bolnike skrbno spremljati glede pojava novih simptomov (npr. dispneje, intolerance za telesno vadbo, kašlja). Pri bronhialni astmi ali drugih kroničnih obstruktivnih pljučnih boleznih, ki lahko povzročajo simptome, je treba sočasno uporabiti bronhodilatator. Pri bolnikih z astmo lahko občasno pride do zvečanja upora v dihalnih poteh, zato je morda treba odmerek agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ zvišati.

Bolnikom z luskavico ali z luskavico v anamnezi lahko dajemo zaviralce 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.

Tako kot drugi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko tudi bisoprolol poveča občutljivost na alergene ter poslabša simptome anafilaktične reakcije.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacije, ki niso priporočljive

Zaviralci kalcijevih kanalčkov verapamilskega in v manjši meri diltiazemskega tipa: negativen vpliv na kontraktiilnost in atrioventrikularno prevajanje. Intravenska uporaba verapamila pri bolnikih, ki jih zdravimo z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, lahko povzročijo močno hipotenzijo in atrioventrikularni blok.

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

Antihipertenzivi z delovanjem na osrednje živčevje, kot na primer klonidin in drugi (npr. metildopa, moksonodin, rilmenidin): ob sočasni uporabi teh zdravil lahko pride do zmanjšanja centralnega simpatičnega tonusa (zmanjšanje srčne frekvence in minutnega volumna srca, vazodilatacija) in s tem poslabšanja srčnega popuščanja. Nenadna prekinitev zdravljenja, še zlasti pred prenehanjem jemanja zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, lahko poveča tveganje za pojav povratne hipertenzije.

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Zaviralci kalcijevih kanalčkov dihidropiridinskega tipa, kot so nifedipin, felodipin in amlodipin: sočasna uporaba lahko poveča tveganje za hipotenzijo; pri bolnikih s srčnim popuščanjem ne moremo izključiti tudi večjega tveganja za nadaljnje poslabšanje črpalne funkcije prekata.

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

Topikalni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (npr. kapljice za oko za zdravljenje glavkoma) lahko okrepijo sistemske učinke bisoprolola.

Parasimpatomimetiki: sočasna uporaba lahko podaljša čas atrioventrikularnega prevajanja in poveča

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

tveganje za bradikardijo.

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

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

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

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID): ta zdravila lahko zmanjšajo hipotenzivni učinek bisoprolola.

Simpatikomimetiki beta (npr. izoprenalin, dobutamin): kombinacija z bisoprololom lahko oslabi učinek obeh zdravil.

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

Sočasna uporaba z antihipertenzivi ter z drugimi zdravili, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. tricikličnimi antidepresivi, barbiturati, fenotiazini), lahko poveča tveganje za hipotenzijo.

Kombinacije, o katerih je treba razmisliti

Meflokin: povečano tveganje za bradikardijo.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Bisoprolol se ne sme jemati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Če se oceni, da je zdravljenje z bisoprololom nujno, je treba spremljati uteroplacentarni krvni obtok in rast ploda. V primeru neželenih učinkov na nosečnost ali plod je treba razmisliti o drugi obliki zdravljenja. Novorojenca je treba skrbno spremljati. Na splošno lahko v prvih treh dneh po rojstvu pričakujemo simptome hipoglikemije in bradikardije.

Dojenje

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

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

V študiji pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo bisoprolol ni zmanjšal sposobnosti za vožnjo, vendar pa je lahko zaradi individualnih razlik v reakcijah na to zdravilo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev kljub temu zmanjšana. To je treba upoštevati predvsem na začetku zdravljenja in ob zamenjavi zdravila, pa tudi ob sočasnem uživanju alkohola.

4.8 Neželjeni učinki

- 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).

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<i>Psihiatrične motnje</i>			motnje spanja, depresija	nočne more, halucinacije	
<i>Bolezni živčevja</i>		omotica, glavobol		sinkopa	
<i>Očesne bolezni</i>				zmanjšano solzenje (previdnost pri bolnikih, ki nosijo leče)	konjunktivitis
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				okvara sluha	
<i>Srčne bolezni</i>	bradikardija	poslabšanje srčnega popuščanja	motnje AV prevajanja		
<i>Žilne bolezni</i>		občutek hladnih in otrplih okončin, hipotenzija	ortostatska hipotenzija		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediatinalnega prostora</i>			bronhospazem pri bolnikih z bronhialno astmo ali z obstruktivno boleznijo dihal v anamnezi	alergijski rinitis	
<i>Bolezni prebavil</i>		prebavne težave, kot so slabost, bruhanje, driska, zaprtje			

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodev</i>				hepatitis	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>				preobčutljivostne reakcije (pruritus, rdečica, izpuščaj in angioedem)	alopecija, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko sprožijo ali poslabšajo luskavico ali povzročijo pojav luskavici podobnega izpuščaja
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>			mišična oslabelost in mišični krči		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>				erektalna disfunkcija	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		astenija, utrujenost			
<i>Preiskave</i>				zvišane vrednosti trigliceridov, zvišane vrednosti jetrnih encimov (ALAT, ASAT)	

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

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

atrioventrikularnem bloku tretje stopnje, bradikardiji in omotičnosti. Najpogostejši znaki, ki jih lahko pričakujemo pri prevelikem odmerjanju zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, so bradikardija, hipotenzija, bronhospazem, akutno srčno popuščanje in hipoglikemija. Do sedaj so poročali o nekaj primerih prevelikega 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; bolniki s srčnim popuščanjem so verjetno zelo občutljivi, zato je nujno, da začnemo zdravljenje s fazo titracije po shemi, opisani v poglavju 4.2.

Zdravljenje

Če pride do prevelikega odmerjanja, zdravljenje z bisoprololom 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 zaviralce adrenergičnih receptorjev beta je treba 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 treba vstaviti transvenski srčni spodbujevalnik.

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

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

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

Bronhospazem: dajemo bronhodilatatorje, kot so izoprenalin, simpatikomimetiki beta2 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 zaviralec adrenergičnih receptorjev beta1 brez intrinzičnega stimulativnega delovanja in brez bistvenega delovanja stabilizacije membran. Ima le majhno afiniteto do receptorjev adrenergičnih receptorjev beta2 gladkega mišičja bronhijev in žil ter adrenergičnih receptorjev beta2, ki so povezani z regulacijo presnove. Zato na splošno ne moremo pričakovati, da bo bisoprolol vplival na upor v dihalnih poteh in presnovne učinke, ki jih uravnavajo adrenergični receptorji beta2. Selektivnost bisoprolola za receptorje beta1 sega preko meja terapevtskega odmerka.

Farmakodinamični učinki

Tako kot pri drugih zaviralcih adrenergičnih receptorjev beta1 je tudi pri bisoprololu mehanizem antihipertenzivnega delovanja nepojasnen. Znano pa je, da bisoprolol občutno zmanjša aktivnost plazemskega renina.

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih z angino pectoris zaviranje adrenergičnih receptorjev beta1 zmanjša delovanje srca in s tem potrebo po kisiku, zato bisoprolol učinkovito odpravi ali zmanjša simptome.

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

Klinična učinkovitost in varnost

V preizkušanje CIBIS II 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 ≤ 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 pa 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 kapi in kapi, ki bolnika onesposobijo, v celotnem času trajanja študije je bilo v skupini, ki je prejela bisoprolol, 20, v skupini, ki je prejela placebo, pa 15.

Preizkušanje CIBIS III je zajelo 1010 bolnikov, starih ≥ 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, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralci 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 enalaprila.

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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se bisoprolol absorbira in biološka uporabnost znaša približno 90 %.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je 3,5 l/kg. Približno 30 % bisoprolola se veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija in izločanje

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

Linearnost

Kinetika bisoprolola je linearna in ni odvisna od starosti bolnika.

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Posebna populacija

Ker se bisoprolol v enakem obsegu izloča skozi jetra in ledvice, odmerka pri bolnikih z okvaro delovanja jeter ali ledvic ni treba prilagajati. Farmakokinetike bisoprolola pri bolnikih s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem in z okvaro delovanja jeter ali ledvic niso preučevali. Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (razred III po klasifikaciji NYHA) je plazemska raven bisoprolola višja, razpolovni čas pa daljši kot pri zdravih prostovoljcih. Najvišja plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je pri 10 mg dnevnem odmerku 64 ± 21 ng/ml, razpolovni čas pa znaša 17 ± 5 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti ali kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Tako kot drugi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta je tudi bisoprolol v visokih odmerkih povzročil 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

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon K30
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza 2910
makrogol 400
titanov dioksid (E171)
smukec
rumeni železov oksid (E172) – samo v 5 mg in 10 mg filmsko obloženih tabletah
rdeči železov oksid (E172) – samo v 5 mg in 10 mg filmsko obloženih tabletah

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

1.3.1	Bisoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pretisni omoti (Al/Al-folija): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 in 100 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/14/01434/001-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. 1. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 12. 12. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 12. 2021