

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bisoprolol Pfizer 5 mg filmsko obložene tablete
Bisoprolol Pfizer 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg bisoprololijevega fumarata, kar ustreza 4,24 mg bisoprolola.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg bisoprololijevega fumarata, kar ustreza 8,48 mg bisoprolola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bisoprolol Pfizer 5 mg filmsko obložene tablete
Rumene, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 'I' in zarezo na eni strani ter '11' na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Bisoprolol Pfizer 10 mg filmsko obložene tablete
Rumene, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 'I' in zarezo na eni strani ter '13' na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije.
Zdravljenje kronične stabilne angine pectoris.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

Odmerjanje je treba prilagoditi posameznemu bolniku. Priporočljivo je začeti s 5 mg na dan. Običajni odmerek je 10 mg enkrat na dan, največji priporočeni odmerek pa znaša 20 mg na dan.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 20 ml/min) odmerek ne sme preseči 10 mg enkrat na dan. Ta odmerek je v danem primeru mogoče razdeliti na dva dela.

Bolniki s hudo jetrno okvaro

Prilagojeno odmerjanje ni potrebno, vendar pa je priporočljiv skrben nadzor.

Starejši bolniki

Prilagojeno odmerjanje običajno ni potrebno. Priporočljivo je začeti z najmanjšim možnim odmerkom.

Otroci, mlajši od 12 let, in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba bisoprolola pri otrocih, mlajših od 12 let, in pri mladostnikih ni priporočljiva.

Trajanje zdravljenja pri vseh indikacijah

Zdravljenje z bisoprololom je običajno dolgotrajno.

Zdravljenja ne smemo prekiniti nenadoma, ker bi to lahko privedlo do prehodnega poslabšanja zdravstvenega stanja. Še zlasti pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo se zdravljenja ne sme prekiniti nenadno. Priporočljivo je postopno zmanjševanje dnevnega odmerka.

Jemanje zdravila

Tablete bisoprolola se jemlje zjutraj, skupaj s hrano ali brez nje. Pogoltniti jih je treba z nekaj tekočine, ne sme pa se jih žvečiti.

Za peroralno uporabo

4.3 Kontraindikacije

Bisoprolol je kontraindiciran pri bolnikih z:

- akutnim srčnim popuščanjem ali med poslabšanjem srčnega popuščanja, ki zahteva i.v. inotropno zdravljenje
- kardiogenim šokom
- atrioventrikularnim blokom druge ali tretje stopnje (brez srčnega spodbujevalnika)
- sindromom bolnega sinusa
- sinoatrialnim blokom
- simptomatsko bradikardijo
- simptomatsko hipotenzijo
- hudo bronhialno astmo ali hudo obliko kronične obstruktivne pljučne bolezni
- hudimi oblikami periferne arterijske okluzivne bolezni ali hudimi oblikami Raynaudovega sindroma
- nezdravljenim feokromocitomom (glejte poglavje 4.4)
- metabolično acidozo

Bisoprolol je kontraindiciran pri bolnikih s preobčutljivostjo za bisoprolol ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila:

Še zlasti pri bolnikih z ishemično boleznijo srca zdravljenja z bisoprololom ne smemo prekiniti nenadoma, razen kadar je to jasno indicirano, saj lahko to privede do prehodnega poslabšanja bolezni srca (glejte poglavje 4.2).

Previdnostni ukrepi:

Bisoprolol je treba previdno uporabljati pri bolnikih s hipertenzijo ali angino pectoris in spremljajočim srčnim popuščanjem.

Bisoprolol je treba previdno uporabljati pri:

- sladkorni bolezni z velikimi nihanjem vrednosti glukoze v krvi; simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije ali znojenje) so lahko prikriti,
- strogem postu,
- sočasnem desenzibilizacijskem zdravljenju. Tako kot drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko tudi bisoprolol poveča tako občutljivost na alergene kot tudi stopnjo izraženosti anafilaktičnih reakcij. Možno je, da zdravljenje z adrenalinom nima vedno pričakovanega terapevtskega učinka,
- atrioventrikularnem bloku prve stopnje,
- Prinzmetalovi angini,
- periferni arterijski okluzivni bolezni. Simptomi se lahko okrepijo, še zlasti na začetku zdravljenja.

Bolnikom z luskavico ali z luskavico v anamnezi lahko dajemo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (npr. bisoprolol), če pred tem dobro pretehtamo koristi v primerjavi s tveganji.

Zdravljenje z bisoprololom lahko prikrije simptome tirotoksikoze.

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

Pri bolnikih, pri katerih se izvede splošna anestezija, zavrtje receptorjev beta zmanjša pogostnost pojavljanja aritmij in miokardne ishemije med indukcijo, intubacijo ter v pooperativnem obdobju. Trenutno velja priporočilo, da se vzdrževalno zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta nadaljuje perioperativno. Anestezist mora biti o zdravljenju z antagonisti receptorjev beta seznanjen, saj obstaja možnost medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, kar ima lahko za posledico bradikardije, oslabitev refleksne tahikardije in zmanjšanje refleksnega mehanizma za kompenzacijo izgube krvi. Če zdravnik presodi, da je treba pred kirurškim posegom zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta prekiniti, je treba to storiti postopoma in z njim popolnoma prenehati približno 48 ur pred anestezijo.

Pri bronhialni astmi ali drugih kroničnih obstruktivnih pljučnih boleznih, ki lahko povzročajo simptome, je priporočljivo sočasno zdravljenje z bronhodilatatorji. Pri bolnikih z astmo lahko občasno pride do povečanja upora v dihalnih poteh, zato je morda treba zvišati odmerek agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacije, ki niso priporočljive

Kalcijevi antagonisti tipa verapamil in v manjši meri tudi tipa diltiazem: negativen vpliv na kontraktilnost in atrioventrikularno prevajanje. Intravenska uporaba verapamila pri bolnikih, ki jih zdravimo z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, lahko povzroči močno hipotenzijo in atrioventrikularni blok.

Centralno delujoča antihipertenzivna zdravila (npr. klonidin, metildopa, moksonodin, rilmenidin): sočasna uporaba centralno delujočih antihipertenzivov lahko še dodatno zmanjša centralni simpatični tonus in na ta način privede do zmanjšanja frekvence srčnega utripa in minutnega volumna srca ter do vazodilatacije. Nenadna prekinitev zdravljenja, še zlasti pred prenehanjem jemanja antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, lahko poveča tveganje za pojav 'povratne' hipertenzije.

Kombinacije, ki jih je treba uporabljati previdno

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

Kalcijevi antagonisti dihidropiridinskega tipa (npr. felodipin in amlodipin): sočasna uporaba lahko poveča nevarnost hipotenzije, poleg tega pa ni mogoče izključiti povečanja tveganja za nadaljnje poslabšanje črpalne funkcije prekata pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

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

Parasimpatikomimetična zdravila: sočasna uporaba lahko podaljša čas atrioventrikularnega prevajanja in poveča tveganje za pojav bradikardije.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, ki se uporabljajo lokalno (npr. očne kapljice za zdravljenje glavkoma), lahko povečajo sistemske učinke bisoprolola.

Insulin in peroralna antidiabetična zdravila: povečanje učinka na zmanjševanje koncentracije sladkorja v krvi. Blokada adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrije simptome hipoglikemije.

Anestetiki: oslabitev refleksne tahikardije in povečanje tveganja za pojav hipotenzije (glejte poglavje 4.4).

Digitalisovi glikozidi: podaljšanje časa atrioventrikularnega prevajanja, upočasnitev srčnega utripa.

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

Beta-simpatikomimetiki (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 vazokonstriktorne učinke, posredovane preko adrenergičnih receptorji alfa, kar privede do zvišanja krvnega tlaka in poslabšanja intermitentne klavdikacije. Takšna medsebojna delovanja naj bi bila pogostejša pri neselektivnih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta.

Sočasna uporaba z antihipertenzivi kot tudi drugimi zdravili, ki lahko znižujejo krvni tlak (npr. tricikličnimi antidepresivi, barbiturati, fenotiazini) lahko poveča tveganje za pojav hipotenzije.

Kombinacije, ki jih je treba upoštevati

Meflokin: povečano tveganje za pojav bradikardije.

Kortikosteroidi: zmanjšanje antihipertenzivnega učinka zaradi zadrževanja vode in natrija.

Zaviralci monoaminooksidaze (razen zaviralcev MAO-B): okrepljen hipotenzivni učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, vendar tudi tveganje za pojav hipertenzivne krize.

Rifampicin: zaradi indukcije jetrnih encimov za presnovo zdravil se lahko nekoliko skrajša razpolovni čas bisoprolola. Prilagajanje odmerjanja običajno ni potrebno.

Derivati ergotamina: poslabšanje motenj perifernega krvnega obtoka.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Bisoprolol ima farmakološke učinke, ki lahko škodljivo vplivajo na nosečnost in/ali plod/novorojenčka. Na splošno antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zmanjšujejo perfuzijo preko placent, kar je bilo povezano z zaviranjem rasti, smrtjo v maternici, splavom ali prezgodnjim porodom. Pri plodu in novorojenčku se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. hipoglikemija, bradikardija). Če je zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta nujno potrebno, je bolje izbrati beta1-selektivne antagoniste adrenergičnih receptorjev.

Bisoprolola **ni priporočljivo** jemati med nosečnostjo, razen če ni to nedvomno potrebno. Če se oceni, da je zdravljenje z bisoprololom potrebno, je treba spremljati pretok krvi med maternico in placento ter rast ploda. V primeru pojava škodljivih vplivov na potek nosečnosti ali plod, je treba razmisliti o drugačnem načinu zdravljenja. Novorojenčka je treba skrbno nadzorovati. Na splošno lahko simptome hipoglikemije in bradikardije pričakujemo v prvih treh dneh po rojstvu.

Dojenje:

Podatkov o izločanju bisoprolola v materino mleko in varnosti izpostavljanja dojenčkov bisoprololu ni, zato med jemanjem zdravila Bisoprolol Pfizer dojenje ni priporočljivo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

V študiji pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo bisoprolol ni zmanjšal sposobnosti za vožnjo. Vendar pa zaradi odziva posameznega bolnika na zdravljenje vpliva na sposobnost za vožnjo vozila ali upravljanja s stroji ni mogoče izključiti. To je treba upoštevati še zlasti na začetku zdravljenja, pri zamenjavi zdravila in pri sočasnem uživanju alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem z bisoprololom so opažali naslednje neželene učinke, z naslednjimi pogostnostmi pojavljanja:

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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Psihiatrične motnje

Občasni: depresija, motnje spanja
Redki: nočne more, halucinacije

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica*, glavobol*
Redki: sinkopa

Bolezni oči

Redki: zmanjšano solzenje (to je treba upoštevati pri bolnikih, ki uporabljajo kontaktne leče)
Zelo redki: konjunktivitis

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Redki: okvara sluha

Srčne bolezni

Občasni: AV motnje prevajanja; poslabšanje predhodnega srčnega popuščanja; bradikardija

Žilne bolezni

Pogosti: občutek hladnih in otrplih okončin, hipotenzija – še zlasti pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem
Občasni: ortostatska hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: bronhospazem pri bolnikih z bronhialno astmo ali obstruktivno boleznijo dihalnih poti 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: alopecija. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko izzovejo ali poslabšajo luskavico ali povzročijo luskavici podoben izpuščaj.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: mišična oslabelost in mišični krči

Motnje reprodukcije in dojk

Redki: motnje potence

Splošne težave

Pogosti: utrujenost*
Občasni: astenija

Preiskave

Redki: povišana raven trigliceridov, povišane ravni jetrnih encimov (ALT, AST)

*Ti simptomi se pojavijo predvsem na začetku zdravljenja. Običajno so blagi in navadno izginejo v 1 do 2 tednih.

4.9 Preveliko odmerjanje

Najpogostejši znaki, ki jih lahko pričakujemo pri prekomernem odmerjanju antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, so bradikardija, hipotenzija, bronhospazem, akutna srčna insuficienca in hipoglikemija. Izkušnje s prevelikim odmerjanjem bisoprolola so omejene, poročali so le o nekaj primerih prevelikega odmerjanja. Opažali so bradikardijo in/ali hipotenzijo. Vsi bolniki so si opomogli. Občutljivost na enkraten visok odmerek bisoprolola je med posamezniki zelo različna, bolniki s srčnim popuščanjem pa so verjetno zelo občutljivi.

Na splošno je v primeru prevelikega odmerjanja priporočljivo prenehati z zdravljenjem z bisoprololom in poskrbeti za podporno in simptomatsko zdravljenje.

V skladu s pričakovanim farmakološkim delovanjem in priporočili za druge antagoniste receptorjev beta je treba upoštevati naslednje splošne ukrepe, kadar so le-ti klinično upravičeni.

Bradikardija: potrebno je intravensko dajanje atropina. Če je odziv nezadovoljiv, lahko previdno dajemo izoprenalin ali drugo sredstvo s pozitivnimi kronotropnimi lastnostmi. V določenih okoliščinah bi lahko bila potrebna vstavev transvenskega srčnega spodbujevalnika.

Hipotenzija: potrebno je intravensko dajanje tekočine in vazopresorjev. Intravensko dani glukagon je lahko koristen.

Atrioventrikularni blok (druge ali tretje stopnje): bolnike je treba skrbno nadzorovati in jih zdraviti z infuzijo izoprenalina ali začasnim srčnim spodbujevalnikom.

Akutno poslabšanje srčnega popuščanja: potrebno je dajati i.v. diuretike, inotropna zdravila, vazodilatatorna zdravila.

Bronhospazem: potrebno je dajati bronhodilatatorje kot so izoprenalin, beta2-simpatikomimetiki in/ali aminofilin.

Hipoglikemija: potrebno je intravensko dajati glukozo.

Podatki nakazujejo, da se bisoprolol slabo dializira.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Bisoprolol je visoko selektiven antagonist adrenergičnih receptorjev beta₁, nima pa niti intrinzične simpatikomimetične aktivnosti niti klinično pomembne membrano stabilizirajoče aktivnosti. Ima le majhno afiniteto do receptorjev beta₂ gladkega mišičja bronhijev in žil ter do receptorjev beta₂, ki so povezani z uravnavanjem presnove. Zato na splošno ni mogoče pričakovati, da bi bisoprolol vplival na upornost dihalnih poti in na presnovne učinke, ki jih uravnavajo receptorji beta₂. Beta₁-selektivnost bisoprolola presega terapevtsko območje.

Bisoprolol se uporablja za zdravljenje hipertenzije in angine pectoris. Tako kot pri drugih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta₁, je tudi pri bisoprololu mehanizem delovanja pri hipertenziji nepojasnen. Vendar pa je znano, da bisoprolol občutno zmanjša aktivnost renina v plazmi.

Antianginalni mehanizem: zaradi blokade receptorjev beta v srcu bisoprolol zavre odziv na simpatično aktivacijo. To ima za posledico upočasnitev srčnega utripa in zmanjšanje krčljivosti ter posledično zmanjšanje potrebe po kisiku v srčni mišici.

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 kroničnem jemanju se sprva povečan periferni upor zmanjša.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Bisoprolol se iz prebavnega trakta absorbira skoraj v celoti. Skupaj z zelo majhnim učinkom prvega prehoda preko jeter ima to za posledico veliko biološko uporabnost, ki znaša približno 90 %. Obseg vezave bisoprolola na beljakovine v plazmi znaša približno 30 %. Porazdelitveni volumen je 3,5 l/kg. Skupni očistek je približno 15 l/h.

Razpolovni čas izločanja iz plazme (10 - 12 ur) po odmerjanju enkrat na dan zagotavlja 24-urno učinkovitost.

Bisoprolol se iz telesa odstranjuje po dveh poteh. 50 % se ga v jetrih presnovi v neaktivne presnovke, ki se izločijo preko ledvic. Preostalih 50 % se izloči preko ledvic v nespremenjeni obliki. Ker se bisoprolol v enakem obsegu izloča tako preko jeter kot preko ledvic, prilagajanje odmerjanja pri bolnikih z motnjami delovanja jeter ali ledvic ni potrebno.

Kinetika bisoprolola je linearna in je neodvisna od starosti bolnika.

Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (NYHA razred III) so koncentracije bisoprolola v plazmi večje, razpolovni čas pa daljši kot pri zdravih prostovoljcih. Največja koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja pri 10 mg dnevnem odmerku znaša 64 ± 21 ng/ml, razpolovni čas pa 17 ± 5 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični 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 antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je tudi bisoprolol v velikih odmerkih povzročal toksičnost pri samicah (zmanjšan vnos hrane in zmanjšanje telesne mase) in embrionalno/fetalno toksičnost (povečana pogostnost resorpcij, zmanjšana telesna masa mladičev, upočasnen telesni razvoj), ni pa deloval teratogeno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
krospovidon (vrsta A)
magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza 6cP (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Bisoprolol Pfizer filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih iz poliamida/aluminija/PVC/papirja/poliestra/aluminija in v vsebnikih iz HDPE s pokrovčkom iz PP v katerem se nahaja vrečica s silikagelom.

Velikost pakiranj:

Pretisni omoti: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 filmsko obloženih tablet

Vsebniki iz HDPE: 30, 500 filmsko obloženih tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJ ZA PROMET

5363-I-2363/11 (5 mg)

5363-I-2364/11 (10 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

15.12.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.8.2011