

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

BISOBEL 5 mg tablete
BISOBEL 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

BISOBEL 5 mg tablete: jedna tableta sadrži 5 mg bisoprololfumarata.
BISOBEL 10 mg tablete: jedna tableta sadrži 10 mg bisoprololfumarata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna BISOBEL 5 mg tableta sadrži 136,16 mg laktoze hidrata.
Jedna BISOBEL 10 mg tableta sadrži 130,86 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

BISOBEL 5 mg tablete su svijetlo žute, nejednako obojene, okrugle bikonveksne tablete promjera 7,5 mm s oznakama „5“ i „BI“ te urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

BISOBEL 10 mg tablete su bež boje, nejednako obojene, okrugle bikonveksne tablete promjera 7,5 mm s oznakama „10“ i „BI“ te urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- liječenje hipertenzije
- liječenje kronične bolesti srca (angina pectoris).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli: Za obje terapijske indikacije doza bisoprolola je 5 mg jednom dnevno. Ukoliko je potrebno, dozu se može povećati na 10 mg bisoprolola jednom dnevno.

Najveća preporučena doza je 20 mg jednom dnevno.

U svim slučajevima dozu je potrebno individualno prilagoditi, naročito u skladu sa srčanim ritmom i uspješnošću terapije.

Trajanje terapije

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 bolešću srca.

Ukoliko je neophodno, preporučuje se dozu reducirati postupno.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

U bolesnika s poremećajima rada 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

Terapijska iskustva s bisoprololom u djece nisu poznata. Stoga se u djece ne preporučuje primjena BISOBEL tableta.

Način primjene

BISOBEL tablete uzimaju se ujutro, mogu se uzeti uz obrok ili neovisno o obroku. Tabletu je potrebno cijelu progutati s tekućinom i ne smije se žvakati.

4.3. Kontraindikacije

Bisoprolol se ne smije primijeniti u bolesnika s:

- preosjetljivošću na bisoprolol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- akutnim srčanim zatajivanjem ili tijekom epizoda dekompenzacije zatajenja srca koje zahtijevaju intravensku inotropnu terapiju
- kardiogenim šokom
- AV blokom drugog ili trećeg stupnja (bez srčanog elektrostimulatora)
- sindromom bolesnog sinusa
- sinus-atrijskim blokom
- simptomatskom bradikardijom
- simptomatskom hipotenzijom
- teškom bronhalnom astmom
- teškim oblicima periferne arterijske okluzivne bolesti ili teškim oblicima Raynaudovog sindroma
- neliječenim feokromocitomom (vidjeti dio 4.4.)
- metaboličkom acidozom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Naročito u bolesnika s ishemijskom bolešću srca, terapija bisoprololom ne smije se iznenada prekidati, osim ukoliko je to jasno indicirano jer nagli prekid može dovesti do akutnog pogoršanja rada srca (vidjeti dio 4.2.).

U bolesnika s hipertenzijom i anginom pectoris te pratećim zatajivanjem srca, bisoprolol mora biti primijenjen uz oprez.

Bisoprolol se smije upotrijebiti samo uz poseban oprez kod:

- šećerne bolesti s velikim fluktuacijama vrijednosti razine glukoze u krvi. Simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije i znojenje) mogu biti prikriveni.
- strogog gladovanja
- tijekom desenzibilizacijskog liječenja. Kao i kod drugih beta-blokatora, bisoprolol može pojačati osjetljivost na alergene i težinu anafilaktičke reakcije; u tim slučajevima primjena adrenalina ne daje uvijek očekivani terapijski učinak.
- AV bloka prvog stupnja

- Prinzmetalove angine
- okluzivne bolesti perifernih arterija, pojačane tegobe mogu se pojaviti naročito na početku terapije.

U bolesnika sa psorijazom u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, beta-blokatori (npr. bisoprolol) smiju se propisati samo nakon pomne procjene koristi prema riziku.

Liječenje bisoprololom može prikriti simptome tireotoksikoze.

U bolesnika s feokromocitomom bisoprolol se ne smije primijeniti dok nije izvršena blokada alfa-receptora.

Ukoliko bolesnik treba biti podvrgnut općoj anesteziji, anesteziolog mora biti obaviješten da bolesnik uzima beta-blokatore. Ukoliko se smatra da je ukidanje liječenja beta-blokatorima prije operacije neophodno, dozu treba reducirati postupno, tako da beta-blokada prestane otprilike 48 sati prije anestezije.

Iako kardioselektivni (beta-1) blokatori, poput bisoprolola, mogu imati manji učinak na funkciju pluća od neselektivnih beta-blokatora, potrebno je izbjegavati njihovu primjenu u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolešću pluća, kao i sve ostale blokatore beta-receptora, osim ako nema kliničke opravdanosti za njihovu primjenu. U takvom slučaju, bisoprolol je potrebno uzimati s oprezom.

Kod bronhalne astme ili drugih opstruktivnih bolesti pluća koje mogu biti povezane sa simptomima, indicirana je istodobna terapija bronhodilatatorima. Povremeno se, u bolesnika s astmom, može pojaviti povećanje rezistencije dišnih putova što zahtijeva višu dozu beta₂-agonista.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

Kalcijski antagonisti tipa verapamila i, u manjem opsegu, tipa diltiazema: negativan utjecaj na kontraktilnost i atrio-ventrikularnu provodljivost. Intravenska primjena kalcijskih antagonista tipa verapamila može dovesti do naglašene hipotenzije i AV bloka.

Antihipertenzivi centralnog djelovanja (npr. klonidin, metildopa, monoksidin, rilmenidin): istodobna primjena s antihipertenzivima koji imaju centralno djelovanje može dovesti do usporenja srčanog ritma, smanjenja minutnog volumena i vazodilatacije. Naglo ukidanje lijeka može povećati rizik od povratne („rebound“) hipertenzije.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez pri uporabi

Kalcijski antagonisti dihidropiridinskog tipa (npr. nifedipin, felodipin i amlodipin): istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije; također se ne može isključiti povećanje rizika od daljnjeg pogoršanja funkcije srca kao pumpe u bolesnika sa srčanim zatajenjem.

Antiaritmici razreda I (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): moguća pojava produljenja vremena atrio-ventrikularnog provođenja i povećanje negativnog inotropnog učinka.

Antiaritmici razreda III (npr. amiodaron): moguća pojava produljenja vremena atrio-ventrikularnog provođenja.

Parasimpatomimetici: istodobna primjena može produljiti atrio-ventrikularno vrijeme provođenja i pojačati rizik od bradikardije.

Topički beta-blokatori (npr. kapi za oči za liječenje glaukoma), mogu pridonijeti sistemskom učinku bisoprolola.

Inzulin i drugi oralni antidijabetici: pojačani učinak snižavanja razine šećera u krvi. Blokada beta-adrenoreceptora može prikriti znakove hipoglikemije.

Anestetici: slabljenje refleksne tahikardije i povećan rizik od hipotenzije (za daljnje informacije o općoj anesteziji vidjeti dio 4.4.).

Glikozidi digitalisa: produljenje atrio-ventrikularnog vremena provođenja i usporenje srčanog ritma.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs): mogu umanjiti hipotenzivni učinak bisoprolola.

Beta-simpatomimetici (npr. izoprenalin, dobutamin): kombinacija s bisoprololom može reducirati učinak oba lijeka.

Simpatomimetici koji mogu aktivirati i beta- i alfa-adrenoreceptore: kombinacija s bisoprololom može dovesti do povišenja krvnog tlaka. Smatra se da se ovakve interakcije češće pojavljuju uz neselektivne beta-blokatore.

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

Kombinacije koje treba imati na umu

Meflokin: povećan rizik od bradikardije.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bisoprolol ima farmakološke učinke koji mogu štetno djelovati na trudnoću i/ili na fetus/novorodjenče. Općenito, blokatori beta-adrenoreceptora smanjuju placentarnu perfuziju što može biti povezano sa zaostajanjem u intrauterinalnom rastu, fetalnom smrću, pobačajem ili prijevremenim porodom. U fetusa ili novorođenčeta mogu se javiti nuspojave poput hipoglikemije i bradikardije. Ako je liječenje beta-blokatorima nužno, prednost treba dati beta₁-selektivnim blokatorima adrenoreceptora.

Bisoprolol se ne smije uzimati tijekom trudnoće, osim ako je to neophodno. Ako je liječenje bisoprololom nužno, treba provjeravati uteroplacentarni protok krvi i fetalni rast. U slučaju štetnog djelovanja na trudnoću ili plod treba razmotriti druge načine liječenja. Novorođenče mora biti pod strogim medicinskim nadzorom. Simptomi hipotenzije i bradikardije općenito se očekuju u prva tri dana života.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bisoprolol u majčino mlijeko. Stoga se tijekom dojenja liječenje bisoprololom ne preporučuje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U ispitivanjima bolesnika s koronarnom bolešću, bisoprolol ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima. Međutim, zbog varijabilnog individualnog odgovora na lijek, sposobnost upravljanja vozilima i strojevima može biti narušena. Na ovo je potrebno obratiti pozornost, naročito na početku terapije 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 ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Pretrage

Rijetko: povišena razina triglicerida, povišena razina jetrenih enzima (AST, ALT).

Srčani poremećaji

Vrlo često: bradikardija.

Često: pogoršanje postojećeg srčanog zatajivanja.

Manje često: smetnje AV provođenja.

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica*, glavobolja*.

Rijetko: sinkopa.

Poremećaji oka

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

Vrlo rijetko: konjunktivitis.

Poremećaji uha i labirinta

Rijetko: oštećenje sluha.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: bronhospazam u bolesnika s bronhalnom astmom ili opstruktivnom plućnom bolesti u anamnezi.

Rijetko: alergijski rinitis.

Poremećaji probavnog sustava

Često: problemi s probavnim sustavom kao što su mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

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

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: mišićna slabost i grčevi.

Krvožilni poremećaji

Često: osjećaj hladnoće ili trnjenja u ekstremitetima, hipotenzija.

Manje često: ortostatska hipotenzija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor,* malaksalost*.

Manje često: astenija.

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: hepatitis.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Rijetko: smetnje potencije.

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: depresija, smetnje spavanja.

Rijetko: noćne more, halucinacije.

*Ovi se simptomi događaju posebno na početku liječenja. U pravilu su blagi i često nestaju za 1-2 tjedna.

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Simptomi

Najčešći simptomi predoziranja beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutno zatajenje srca i hipoglikemija.

Osjetljivosti na jednokratnu veliku dozu bisoprolola značajno varira između pojedinih bolesnika, a bolesnici sa zatajivanjem srca vjerojatno su vrlo osjetljivi.

Liječenje

Općenito, ukoliko dođe do predoziranja, potrebno je prekinuti liječenje bisoprololom te započeti sa suportivnom i simptomatskom terapijom.

Vrlo malo raspoloživih podataka ukazuje na to da se bisoprolol slabo dijalizira.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni beta-blokatori, ATK oznaka: C07AB07

Mehanizam djelovanja

Bisoprolol je visoko beta₁-selektivni blokator adrenoreceptora koji ne pokazuje niti intrinzičku stimulacijsku aktivnost, niti zamjetnu aktivnost stabilizacije membrane. Pokazuje samo niski afinitet prema beta₂-receptorima glatkog mišićja bronha i krvnih žila, kao i prema beta₂-receptorima enzimske metaboličke regulacije. Stoga se, u pravilu, ne očekuje utjecaj bisoprolola na dišni otpor i na metaboličke procese posredovane beta₂-receptorima. Beta₁-selektivnost bisoprolola proteže se izvan doseg terapijskih doza.

Bisoprolol nema izraženi negativni inotropni učinak.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Maksimalni učinak bisoprolola postiže se za 3-4 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 u pravilu se postiže nakon 2 tjedna.

Pri akutnoj primjeni u bolesnika s koronarnom bolešću srca bez kroničnog srčanog zatajivanja, bisoprolol reducira srčani ritam i udarni volumen te na taj način reducira srčani izbačaj i potrošnju kisika. Kod dugotrajne primjene smanjuje se inicijalno povišeni periferni otpor. 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 bolešću srca.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bisoprolol se iz gastrointestinalnog sustava apsorbira gotovo u potpunosti (>90%) te obzirom na slab učinak prvog prolaza od približno 10%, apsolutna bioraspoloživost nakon oralne primjene iznosi otprilike 90%.

Distribucija

Volumen distribucije je 3,5 l/kg. Vežanje za proteine plazme je približno 30%.

Biotransformacija i eliminacija

Bisoprolol se odstranjuje iz organizma preko dva podjednako učinkovita puta: 50% se metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita koji se izlučuju bubrezima. Ostalih 50% se izlučuje bubrezima u nemetaboliziranom obliku. Budući da se eliminacija odvija u bubrezima i jetri u istom omjeru, za bolesnike s blago ili umjereno umanjenom funkcijom jetre ili bubrega prilagodba doze u pravilu nije potrebna.

Ukupan klirens je otprilike 15 l/h. Poluvrijeme eliminacije lijeka iz plazme je od 10-12 sati, što omogućuje održani 24-satni učinak nakon primjene jedne dnevne doze lijeka.

Linearnost

Farmakokinetika bisoprolola je linearna i nije ovisna o starosti bolesnika.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačne i ponovljenih doza, genotoksičnosti/mutagenosti ili kancerogenosti.

Reprodukcija

Ispitivanja reproduksijske toksičnosti bisoprolola nisu pokazala utjecaj na fertilnost i reprodukciju.

Poput drugih beta-blokatora, bisoprolol u visokim dozama uzrokuje toksični učinak na majku (smanjen unos hrane i gubitak tjelesne mase) i embrij/fetus (povišena učestalost resorpcije, smanjena porođajna mase novorođenčeta, kašnjenje u tjelesnom razvoju), ali nije djelovao teratogeno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

BISOBEL 5 mg tablete:

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

magnezijev stearat

krospovidon

boja Yellow PB 22812 (laktoza hidrat i željezov oksid, žuti (E172))

BISOBEL 10 mg tablete:

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

magnezijev stearat

krospovidon

boja Beige PB 27215 (laktoza hidrat i željezov oksid, crveni i žuti (E172))

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

BISOBEL 5 mg tablete: 30 (1 x 30) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru
60 (2 x 30) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru

BISOBEL 10 mg tablete: 30 (1 x 30) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih mjera.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika d.d.
Ulica Danica 5, 48000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BISOBEL 5 mg tablete: HR-H-354368769
BISOBEL 10 mg tablete: HR-H-456034961

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

BISOBEL 5 mg (pakiranje: 30 tableta) i BISOBEL 10 mg: 20. srpnja 2007./ 06. studenoga 2017.
BISOBEL 5 mg (pakiranje: 60 tableta): 24. lipnja 2008./ 06. studenoga 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. srpanj 2020.