

# SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

## 1. NAZIV LIJEKA

**Byol 5 mg filmom obložene tablete**

**Byol 10 mg filmom obložene tablete**

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

**Byol 5 mg filmom obložene tablete**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg bisoprololfumarata.

**Byol 10 mg filmom obložene tablete**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg bisoprololfumarata.

Pomoćne tvari s poznatim učincima:

**Byol 5 mg filmom obložene tablete**

Jedna filmom obložena tableta sadrži laktozu (kao laktoza hidrat 1,24 mg).

**Byol 10 mg filmom obložene tablete**

Jedna filmom obložena tableta sadrži laktozu (kao laktoza hidrat 2,48 mg).

Cjeloviti popis pomoćnih tvari naveden je u dijelu 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

**Byol 5 mg filmom obložene tablete**

Žuta, okrugla tableta s križnim urezom na jednoj strani i oznakom "BIS 5" na drugoj strani, promjera 5,4 – 5,8 mm.

Tableta se može podijeliti na jednake četvrtine.

**Byol 10 mg filmom obložene tablete**

Tamno žuta, okrugla tableta s križnim urezom na jednoj strani i oznakom "BIS 10" na drugoj strani, promjera 6,9 – 7,2 mm.

Tableta se može podijeliti na jednake četvrtine.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

- Liječenje hipertenzije
- Liječenje koronarne bolesti srca (angina pektoris)

### 4.2. Doziranje i način primjene

#### Doziranje

##### *Odrasli*

Doziranje treba individualno prilagođavati, posebice s obzirom na puls i terapijski odgovor.

Preporučuje se liječenje započeti dozom od 5 mg na dan. Ukoliko je potrebno, doza se može povećati na 10 mg jedanput dnevno, a maksimalna preporučena doza je 20 mg jedanput dnevno.

#### 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 kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca. Ukoliko je neophodno, preporučuje se dozu reducirati postupno.

#### *Bolesnici s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije*

U bolesnika s poremećajima funkcije jetre ili bubrega blagog do umjerenog intenziteta, prilagodba doziranja u pravilu nije potrebna. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 20 ml/min) i u bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre preporuka je da se ne pređe dnevna doza od 10 mg.

Ograničena su iskustva s primjenom bisoprolola u bolesnika na bubrežnoj dijalizi. Međutim, ne postoji dokaz koji bi upućivao na potrebu za promjenom režima doziranja.

#### *Starije osobe*

Prilagodba doze nije potrebna.

#### *Pedijatrijska populacija*

Terapijska iskustva s bisoprololom kod djece nisu poznata. Primjena kod djece se stoga ne preporučuje.

#### Način primjene

Primjena kroz usta.

Byol tablete treba uzimati ujutro i mogu se uzimati uz obrok ili neovisno o obroku. Treba ih progutati s tekućinom i ne smiju se žvakati.

### **4.3. Kontraindikacije**

Bisoprolol je kontraindiciran kod:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- akutnog zatajenja srca ili tijekom epizoda dekompenzacije zatajenja srca koje zahtijeva intravensko liječenje inotropnim lijekom
- kardiogenog šoka
- AV bloka drugog ili trećeg stupnja
- sindroma bolesnog sinusa
- sinus-atrijskog bloka
- simptomatske bradikardije
- simptomatske hipotenzije
- teške bronhalne astme ili teške kronične opstruktivne bolesti pluća
- teških oblika okluzivne bolesti perifernih arterija ili teških oblika Raynaudovog sindroma
- neliječenog feokromocitoma (vidjeti dio 4.4.)
- metaboličke acidoze.

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

Osobito u bolesnika s ishemijskom bolešću srca, liječenje bisoprololom se ne smije naglo prekinuti, osim ako nije jasno indicirano, jer to može dovesti do prolaznog pogoršanja bolesti srca (vidjeti dio 4.2.).

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

Bisoprolol se mora primjenjivati uz oprez kod:

- dijabetesa mellitus s velikim fluktuacijama vrijednosti glukoze u krvi. Simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije ili znojenje) mogu biti prikriveni.
- stroge dijetе
- provođenja terapije desenzibilizacije. Kao i kod drugih beta-blokatora, bisoprolol može povećati i osjetljivost na alergene i težinu anafilaktičke reakcije. Liječenje adrenalinom ne mora uvijek imati očekivani terapijski učinak.
- AV bloka prvog stupnja
- Prinzmetalove angine. Uočeni su slučajevi koronarnog vazospazma. Unatoč njegovoj visokoj beta-1 selektivnosti, napadi angine ne mogu se u potpunosti isključiti tijekom primjene bisoprolola u bolesnika s Prinzmetalovom anginom.
- okluzivne bolesti perifernih arterija. Može doći do pogoršanja simptoma, naročito na početku liječenja.

Bolesnici sa psorijazom u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi smiju uzimati beta-blokatore (npr. bisoprolol) samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika.

U bolesnika s feokromocitomom bisoprolol se smije primjenjivati samo nakon primjene blokatora alfa-receptora.

Tijekom liječenja bisoprololom simptomi tireotoksikoze mogu biti prikriveni.

Ukoliko bolesnik treba biti podvrgnut općoj anesteziji, anesteziolog mora biti obaviješten o uzimanju beta-blokatora. Ukoliko se ukidanje terapije beta-blokatorom prije operacije smatra neophodnim, ukidanje je potrebno provoditi postupno te postupak završiti najmanje 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, bisoprololje 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, kod bolesnika s astmom, može pojaviti povećanje rezistencije dišnih putova što zahtijeva višu dozu beta<sub>2</sub>-agonista.

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

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

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

##### Kombinacije koje se ne preporučuju

Antagonisti kalcijevih kanala verapamilskog tipa te u manjoj mjeri diltiazemskog tipa: negativan utjecaj na kontraktilnost i AV provodljivost. Intravenska primjena verapamila u bolesnika koji se liječe beta-blokatorima može dovesti do izrazite hipotenzije i AV bloka.

Antihipertenzivi s centralnim učinkom poput klonidina i drugih lijekova (npr. metildopa, moksonidin, rilmenidin): istodobna primjena antihipertenziva centralnog djelovanja može pogoršati zatajenje srca smanjenjem centralnog simpatičkog tonusa (smanjenje frekvencije srca i srčanog minutnog volumena, vazodilatacija). Nagli prekid liječenja, naročito ako je prethodno prekinuta primjena beta-blokatora, može povećati rizik od povratne („rebound“) hipertenzije.

### Kombinacije koje treba primjenjivati uz oprez

Antiaritmiци skupine I (npr. kinidin, disopiramid; lidokain, fenitoin; flekainid, propafenon): učinak na vrijeme AV provođenja može biti pojačan i povećan negativni inotropni učinak.

Antagonisti kalcijских kanala dihidropiridinskog tipa poput nifedipina, felodipina i amlodipina: istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije, a povećanje rizika od daljnjeg pogoršanja funkcije ventrikularne pumpe u bolesnika sa zatajenjem srca ne može se isključiti.

Antiaritmiци skupine III (npr. amiodaron): može doći do produljenja AV provođenja.

Topički primijenjeni beta-blokatori (npr. kapi za oči za liječenje glaukoma) mogu dodatno pridonijeti sustavnim učincima bisoprolola.

Parasimpatomimetici: istodobna primjena može produljiti vrijeme AV provođenja i povećati rizik od bradikardije.

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

Anestetici: oslabljena refleksna tahikardija i povećan rizik od hipotenzije (za dodatne informacije o općoj anesteziji vidjeti dio 4.4.).

Glikozidi digitalisa: smanjena frekvencija srca, produljeno vrijeme AV provođenja.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID): mogu smanjiti hipotenzivni učinak bisoprolola.

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

Simpatomimetici koji aktiviraju i beta- i alfa-adrenergičke receptore (npr. noradrenalin, adrenalin): 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 s drugim lijekovima koji potencijalno mogu sniziti krvni tlak (npr. triciklički antidepresivi, barbiturati, fenotiazini) može povećati rizik od hipotenzije.

### Kombinacije koje treba razmotriti

Meflokin: povećan rizik od bradikardije.

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

### Trudnoća

Farmakološki učinci bisoprolola mogu štetno djelovati na trudnoću i/ili fetus/novorodjenče. Općenito, blokatori beta-adrenergičkih receptora smanjuju placentalnu perfuziju što je povezano sa zaostajanjem u rastu, intrauterinom smrću, pobačajem ili prijevremenim porođajem. U fetusa i novorođenčeta mogu se pojaviti nuspojave (npr. hipoglikemija i bradikardija). Ako je liječenje blokatorima beta-adrenergičkih receptora nužno, prednost treba dati beta<sub>1</sub>-selektivnim blokatorima adrenergičkih receptora.

Bisoprolol se ne preporučuje tijekom trudnoće, osim kada je neophodno. Ako se liječenje bisoprololom smatra neophodnim, preporučuje se praćenje uteroplacentalnog protoka krvi i rasta fetusa. U slučaju štetnih učinaka na trudnoću ili na fetus, potrebno je razmotriti alternativno liječenje. Novorođenče se mora strogo promatrati. Simptomi hipoglikemije i bradikardije se općenito mogu očekivati u prva 3 dana života.

## Dojenje

Nema podataka o izlučivanju bisoprolola u majčino mlijeko ili o sigurnosti izlaganja djece bisoprololu. Stoga se tijekom primjene bisoprolola ne preporučuje dojenje.

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

U ispitivanju bolesnika s koronarnom bolesti srca, bisoprolol nije utjecao na sposobnost upravljanja vozilom. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima može biti narušena. To treba uzeti u obzir, naročito na početku liječenja, kod promjena u liječenju, ili u kombinaciji s alkoholom.

## 4.8. Nuspojave

Za definiciju učestalosti nuspojava korištena je sljedeća terminologija: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih Sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Psihijatrijski poremećaji			poremećaji spavanja, depresija	noćne more, halucinacije	
Poremećaji živčanog sustava		omaglica*, glavobolja*		sinkopa	
Poremećaji oka				smanjeno suzenje (o tome treba voditi računa ako bolesnik koristi kontaktne leće)	konjunktivitis
Poremećaj uha i labirinta				oštećenje sluha	
Srčani poremećaji			poremećaji AV provodljivosti, pogoršanje postojećeg zatajenja srca, bradikardija		
Krvožilni poremećaji		osjećaj hladnoće ili utrnulosti udova, hipotenzija			
Poremećaj dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			bronhospazam u bolesnika s bronhalnom astmom ili anamnezom	alergijski rinitis	

			opstruktivne bolesti dišnih putova		
Poremećaji probavnog sustava		probavne poteškoće kao što su mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija			
Poremećaji jetre i žuči				hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				reakcije preosjetljivosti (pruritus, crvenilo, osip i angioedem)	beta-blokatori mogu potaknuti nastanak psorijaze, pogoršati simptome ili izazvati psorijatični osip, alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			mišićna slabost i grčevi		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				erektilna disfunkcija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor*, malaksalost*	astenija		
Pretrage				povišeni trigliceridi, povišeni jetreni enzimi (ALT, AST)	

\* Ovi se simptomi javljaju osobito na početku terapije u bolesnika s hipertenzijom ili anginom pektoris. Općenito su blagi i obično nestaju unutar 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 nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9. Predoziranje**

### Simptomi

Najčešći znakovi predoziranja beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutno srčano zatajenje i hipoglikemija.

Osjetljivost na pojedinačnu dozu bisoprolola značajno varira između pojedinih bolesnika, a bolesnici sa srčanim zatajenjem vjerojatno su vrlo osjetljivi.

### Liječenje

Općenito, ako dođe do predoziranja, liječenje bisoprololom treba prekinuti te osigurati suportivno i simptomatsko liječenje.

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: blokatori beta-adrenergičkih receptora; blokatori beta-receptora, selektivni, ATK oznaka: C07AB07

#### Mehanizam djelovanja

Bisoprolol je visoko selektivan blokator  $\beta_1$ -adrenergičkih receptora, nema intrinzično simpatomimetičko djelovanje niti zamjetno djelovanje na stabilizaciju membrane. Pokazuje samo slab afinitet prema  $\beta_2$ -receptorima u glatkim mišićima bronha i krvnih žila kao i prema  $\beta_2$ -receptorima povezanih s regulacijom metabolizma. Stoga se, općenito, ne očekuje utjecaj bisoprolola na otpor dišnih putova i na metaboličke učinke posredovane  $\beta_2$ -receptorima. Njegova se  $\beta_1$ -selektivnost proteže i izvan raspona terapijskih doza.

Bisoprolol nema izraženi negativni inotropni učinak.

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 kod bolesnika s koronarnom bolesti srca bez kroničnog srčanog zatajenja, 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 kod bolesnika s anginom pectoris uzrokovanom koronarnom bolesti srca.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija i distribucija

Bisoprolol se apsorbira i njegova je biodostupnost oko 90% nakon oralne primjene. Vežanje na proteine plazme je oko 30%. Volumen distribucije je 3,5 l/kg.

#### Biotransformacija i eliminacija

Ukupni klirens je približno 1 l/sat. Poluživot u plazmi je 10 – 12 sati i omogućuje 24-satni učinak nakon doziranja jednom dnevno.

Bisoprolol se iz organizma izlučuje na dva načina. 50% doze se metabolizira u jetri do neaktivnih metabolita koji se izlučuju putem bubrega. Ostalih 50% doze se izlučuje putem bubrega u nepromijenjenom obliku. Budući da se u istoj mjeri eliminira putem bubrega i jetre prilagođavanje doziranja u bolesnika s blago ili umjereno oštećenom funkcijom jetre ili bubrega nije potrebno.

Farmakokinetika u bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca i poremećenom funkcijom jetre ili bubrega nije ispitivana.

#### Linearnost/nelinearnost

Kinetika bisoprolola je linearna i ne ovisi o dobi.

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

Neklinički podaci ne upućuju na posebne rizike za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakologije sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili kancerogenosti. Kao i drugi beta-blokatori, bisoprolol u visokim dozama toksičan je za majku (smanjen unos hrane i smanjenje tjelesne mase) i za embrij/fetus (povećana incidencija resorpcije, manja težina mladunčeta pri okotu, usporen fizički razvoj), ali nije bio teratogen.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### **Byol 5 mg**

##### *Jezgra:*

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni  
celuloza, mikrokristalična  
škrob, prethodno geliran  
karmelozanatrij, umrežena  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat.

##### *Ovojnica:*

laktoza hidrat  
hipromeloza  
propilenglikol 4000  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172).

#### **Byol 10 mg**

##### *Jezgra:*

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni  
celuloza, mikrokristalična  
škrob, prethodno geliran  
karmelozanatrij, umrežena  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat.

##### *Ovojnica:*

laktoza hidrat  
hipromeloza  
polietilenglikol 4000  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crveni (E172).

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.



### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina

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

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

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

Byol 5 mg: 30 i 60 filmom obloženih tableta u (OPA/Al/PVC/Al) blisteru

Byol 10 mg: 30 filmom obloženih tableta u (OPA/Al/PVC/Al) blisteru

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Filmom obložena tableta može se podijeliti tako da se stavi na čvrstu podlogu s urezom okrenutim gore. Filmom obložena tableta se dijeli blagim pritiskom palca. Bez posebnih uvjeta.

Sav neiskorišten materijal valja zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada

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

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

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

Byol 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-374048741

Byol 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-293371688

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

24. srpanj 2008./ 07. lipnja 2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

01.03.2021.