

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TYREZ 5 mg
TYREZ 10 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

TYREZ 5 mg, filmom obalené tablety:
Každá tableta obsahuje 5 mg bizoprolólium-fumarátu, čo zodpovedá 4,24 mg bizoprololu.

TYREZ 10 mg, filmom obalené tablety:
Každá tableta obsahuje 10 mg bizoprolólium-fumarátu, čo zodpovedá 8,49 mg bizoprololu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

filmom obalené tablety

TYREZ 5 mg, filmom obalené tablety sú žlté okrúhle dvojito vypuklé, s deliacou ryhou na jednej strane. Priemer každej tablety je 7,0 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

TYREZ 10 mg, filmom obalené tablety sú okrovo žlté okrúhle dvojito vypuklé, s deliacou ryhou na jednej strane. Priemer každej tablety je 7,0 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

Angina pectoris

Liečba stabilného chronického srdcového zlyhania so zníženou systolickou funkciou ľavej srdcovej komory spolu s ACE inhibítormi, diuretikami, prípadne srdcovými glykozidmi (pre ďalšie informácie pozri časť 5.1).

TYREZ je indikovaný na liečbu dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie:

Hypertenzia/Angina pectoris

Dávkovanie je potrebné individuálne upraviť a zohľadniť pri tom najmä srdcovú frekvenciu a terapeutický prínos. Odporúča sa začať dávkou 5 mg denne. Zvyčajná dávka je 10 mg raz denne a maximálna odporúčaná dávka je 20 mg denne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene ľahkej až stredne ťažkej závažnosti sa zvyčajne nevyžaduje žiadna úprava dávkovania. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nemá prekračovať denná dávka 10 mg bizoprolólium-fumarátu. Skúsenosti s použitím bizoprololu u pacientov na dialýze sú obmedzené. Nie sú však žiadne dôkazy naznačujúce, že je potrebná zmena dávkovacieho režimu.

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávkovania. Odporúča sa začať s najnižšou možnou dávkou.

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť lieku TYREZ u detí a dospievajúcich neboli doteraz stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Prerušenie liečby:

Liečba sa nesmie náhle ukončiť (pozri časť 4.4). Dávkovanie sa má znižovať pomaly tak, že dávka sa zníži každý týždeň o polovicu.

Liečba stabilizovaného chronického srdcového zlyhania

Štandardná liečba chronického srdcového zlyhania zahŕňa ACE inhibítor (alebo blokátor angiotenzínového receptora v prípade, že pacient neznáša inhibítory ACE), betablokátor, diuretikum a v prípade, že je to vhodné, srdcové glykozidy. Pri nasadení liečby bizoprololom musia byť pacienti stabilizovaní (bez akútneho zlyhania).

Odporúča sa, aby mal ošetrojúci lekár skúsenosti s liečbou chronického srdcového zlyhania.

Počas fázy titrácie a po nej sa môže objaviť prechodné zhoršenie srdcového zlyhania, hypotenzie alebo bradykardie.

Fáza titrácie

Liečba chronického zlyhania srdca bizoprololom si vyžaduje titračnú fázu.

Liečba bizoprololom sa má začať postupnou titráciou dávky v nasledujúcich intervaloch:

- 1,25 mg raz denne počas 1 týždňa, ak je dobre tolerovaný zvýšiť na
- 2,5 mg raz denne počas ďalšieho týždňa, ak je dobre tolerovaný zvýšiť na
- 3,75 mg raz denne počas ďalšieho týždňa, ak je dobre tolerovaný zvýšiť na
- 5 mg raz denne počas nasledujúcich 4 týždňov, ak je dobre tolerovaný zvýšiť na
- 7,5 mg raz denne počas nasledujúcich 4 týždňov, ak je dobre tolerovaný zvýšiť na
- 10 mg raz denne ako udržiavaciu liečebnú dávku.

Maximálna odporúčaná dávka je 10 mg raz denne.

Pre úvodnú titračnú fázu (1,25 až 3,75 mg/denne) sú k dispozícii deliteľné tablety TYREZ 2,5 mg.

Počas fázy titrácie sa odporúča dôkladné sledovanie životných funkcií (srdcová frekvencia, tlak krvi) a príznakov zhoršenia srdcového zlyhania. Príznaky sa môžu objaviť už v priebehu prvého dňa po začatí terapie.

Úprava dávky

V prípade, že maximálna odporúčaná dávka nie je dobre tolerovaná, môže sa zväziť postupné znižovanie dávky. V prípade prechodného zhoršenia zlyhania srdca, hypotenzie alebo bradykardie sa

odporúča zväziť dávkovanie súbežne prebiehajúcej medikácie. Malo by sa zväziť aj dočasné zníženie dávky bizoprololu alebo dočasné zastavenie liečby.

Keď sa pacientov stav stabilizuje, musí sa zakaždým znovu zväziť opätovné nasadenie a/alebo vytitrovanie dávky bizoprololu.

Dĺžka liečby

Liečba stabilného srdcového zlyhania bizoprololom je zvyčajne dlhodobá.

Náhle vysadenie liečby bizoprololom môže viesť k prechodnému zhoršeniu stavu pacienta. Najmä u pacientov s ischemickou chorobou srdca sa liečba nesmie ukončiť náhle. Odporúča sa postupné znižovanie dennej dávky.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Nie sú k dispozícii údaje o farmakokinetike bizoprololu u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním a poškodením pečenečných a renálnych funkcií. Postupné zvyšovanie dávky titráciou u takýchto pacientov sa preto musí uplatňovať s mimoriadnou opatrnosťou.

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávkovania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku TYREZ u detí neboli doteraz stanovené.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania:

Tablety TYREZ sa majú užívať ráno a môžu sa užívať s jedlom. Odporúčanú dávku (celú/é tabletu/y a/alebo polovicu tablety) je potrebné prehltnúť vcelku a zapíť tekutinou; tablety sa nesmú žuť či drviť.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.;
- akútne srdcové zlyhanie alebo zhoršenie srdcového zlyhania, ktoré vyžaduje i.v. inotropnú terapiu;
- kardiogénny šok;
- AV blokáda druhého alebo tretieho stupňa (bez kardiostimulátora);
- syndróm chorého sínusového uzla;
- sinoatriálna blokáda;
- symptomatická bradykardia;
- symptomatická hypotenzia;
- ťažká bronchiálna astma;
- posledné štádia periférnej arteriálnej obštrukčnej choroby a s Raynaudov syndróm;
- neliečený feochromocytóm (pozri časť 4.4);
- metabolická acidóza;

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba stabilizovaného chronického srdcového zlyhania bizoprololom sa má začať špeciálnou iniciačnou titráciou (pozri časť 4.2).

Najmä u pacientov s ischemickou chorobou srdca sa nesmie liečba bizoprololom ukončiť náhle, pokiaľ to nie je jednoznačne indikované, pretože to môže viesť k prechodnému zhoršeniu srdcového ochorenia (pozri časť 4.2).

Začatie liečby stabilizovaného chronického srdcového ochorenia bizoprololom vyžaduje pravidelné sledovanie. Dávkovanie a spôsob užívania sú uvedené v časti 4.2.

U pacientov s ischemickou chorobou srdca hrozí riziko infarktu myokardu a náhlej smrti, ak sa liečba bizoprololom ukončí náhle (pozri časť 4.2).

Bizoprolol sa musí užívať opatrne u pacientov trpiacich hypertenziou alebo anginou pectoris a sprievodným zlyhaním srdca.

Bizoprolol sa musí užívať opatrne pri:

- bronchospazme (bronchiálnej astme, obštrukčných chorobách dýchacích ciest)
Hoci kardioselektívne (β_1) betablokátory môžu mať nižší účinok na pľúcne funkcie ako neselektívne betablokátory, tak ako všetky betablokátory, nemajú sa podávať pacientom s obštrukčnou chorobou dýchacích ciest, ak pre ich použitie nie sú závažné klinické dôvody. Ak existujú dôvody na použitie, TYREZ sa má použiť s opatrnosťou. U pacientov s obštrukčnou chorobou dýchacích ciest sa má liečba bizoprololom začínať najnižšou možnou dávkou a u pacientov sa má starostlivo sledovať výskyt nových symptómov (napr. dyspnoe, intolerancia fyzickej námahy, kašeľ). Pri bronchiálnej astme alebo iných chronických obštrukčných chorobách dýchacích ciest, ktoré môžu byť symptomatické, je potrebné podávať súbežnú bronchodilatačnú liečbu. U pacientov s astmou sa môže príležitostne vyskytnúť zvýšenie odporu dýchacích ciest, preto môže byť nutné zvýšenie dávky β_2 agonistov.
- diabetes mellitus s veľkými výkyvmi hodnôt glukózy v krvi. Môžu sa maskovať symptómy hypoglykémie (napr. tachykardia, palpitácie alebo potenie)
- prísnom hladovaní
- pokračujúcej desenzibilizačnej liečbe. Podobne ako iné betablokátory, bizoprolol môže zvýšiť senzitivitu na alergény aj závažnosť anafylaktických reakcií. Liečba adrenalínom nemá vždy očakávaný terapeutický efekt.
- AV blokáde prvého stupňa
- Prinzmetalovej angíne: boli hlásené prípady koronárneho vazospazmu. Napriek vysokej β_1 -selektivitve nemožno úplne vylúčiť záchvaty angíny, keď sa bizoprolol podáva pacientom s Prinzmetalovou angínou;
- okluzívnom ochorení periférnych tepien (zhoršenie príznakov sa môže objaviť najmä na začiatku liečby)
- celkovej anestézii

U pacientov s celkovou anestéziou znižuje betablokáda výskyt arytmií a myokardiálnej ischémie počas navodenia anestézie a intubácie, ako aj v pooperačnom štádiu. V súčasnosti sa odporúča perioperačné udržiavanie betablokády. Anesteziológ si musí byť vedomý rizika betablokády kvôli možným interakciám s inými liekmi, ktoré môžu spôsobiť bradyarytmie, oslabenie reflexnej tachykardie a zníženú reflexnú schopnosť kompenzovať stratu krvi. Ak sa považuje za potrebné pred operáciou prerušiť liečbu betablokátorom, liečba sa má redukovat' postupne a skončiť minimálne 48 hodín pred anestéziou.

V súčasnosti neexistujú skúsenosti s liečbou srdcového zlyhania bizoprololom u pacientov s nasledujúcimi chorobami a stavmi:

- inzulín-dependenty diabetes mellitus (typ I);
- ťažké poškodenie funkcie obličiek;
- ťažké poškodenie funkcie pečene;
- reštrikčná kardiomyopatia;
- vrodené choroby srdca;
- hemodynamicky závažné organické chlopňové chyby;
- infarkt myokardu počas posledných 3 mesiacov.

Pacientom so psoriázou alebo s anamnézou psoriázy je možné podať betablokátory (napr. bizoprolol) len po starostlivom zvážení pomeru prínosu a rizika liečby.

Pacientom s feochromocytómom možno podať bizoprolol až po blokáde alfareceptorov.

Počas liečby bizoprololom sa môžu maskovať symptómy tyreotoxikózy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Blokátory kalciových kanálov typu verapamilu a v menšom množstve typu diltiazému: majú negatívny vplyv na kontraktilitu a atrioventrikulárne vedenie. Intravenózne podávanie verapamilu u pacientov s liečbou betablokátormi môže viesť k ťažkej hypotenzii a k atrioventrikulárnej blokáde.

Antiarytmiká triedy I (napr. chinidín, dizopyramid, lidokaín, fenytoín, flekainid, propafenón): môže dôjsť k zosilneniu účinku na atrioventrikulárne vedenie a k zvýšeniu negatívneho inotropného účinku.

Centrálne pôsobiace antihypertenzíva, ako klonidín a ďalšie (napr. metyldopa, moxonodín, rilmenidín): súbežným užívaním centrálne pôsobiacich antihypertenzív sa môže ďalej znížiť centrálny sympatický tonus (spomalenie frekvencie srdcovej činnosti a zníženie srdcového minútového objemu, vazodilatácia) a následne zhoršiť zlyhanie srdca. Náhle vysadenie liečby, najmä pred vysadením betablokátorov, môže spôsobiť zvýšenie rizika tzv. rebound hypertenzie (hypertenzie spôsobenej vysadením lieku).

Kombinácie, pri ktorých je potrebná zvýšená opatrnosť

Blokátory kalciových kanálov typu dihydropyridínu, ako sú felodipín, nifedipín a amlodipín: súbežným podávaním môže dôjsť k zvýšeniu rizika hypotenzie a nie je možné vylúčiť zvýšené riziko ďalšieho zhoršovania funkcie ventrikulárnej pumpy u pacientov so zlyhaním srdca.

Antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón): môže dôjsť k potenciácii účinku na atrioventrikulárny prevod.

Lokálne betablokátory (napr. očné kvapky určené na liečbu glaukómu) môžu zvýšiť systémové účinky bizoprololu.

Parasympatikomimetiká: súbežné užívanie môže viesť k predĺženiu atrioventrikulárneho vedenia a k zvýšeniu rizika bradykardie.

Inzulín a perorálne antidiabetiká: posilnenie účinku znižujúceho hladinu cukru v krvi. Blokáda β -adrenergických receptorov môže maskovať symptómy hypoglykémie.

Anestetiká: potlačenie reflexnej tachykardie a zvýšenie rizika hypotenzie (ďalšie informácie o celkovej anestézii nájdete v časti 4.4).

Digitalisové glykozidy: zníženie srdcovej frekvencie, predĺženie času atrioventrikulárneho vedenia.

Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID): NSAID môžu znížiť hypotenzný účinok bizoprololu.

Betasympatomimetiká (napr. izoprenalín, dobutamín): kombinácia s bizoprololom môže vzájomne znížiť účinky oboch liekov.

Sympatomimetiká, ktoré aktivujú beta- aj alfa-adrenoceptory (napr. noradrenalín, adrenalín): kombináciou s bizoprololom môže dôjsť k prejavu účinkov týchto liekov na zúženie krvných ciev

pomocou alfa-adrenoceptorov, vedúcich k zvýšeniu krvného tlaku a k exacerbácii intermitentnej klaudikácie. Takéto interakcie sú pravdepodobnejšie v prípade neselektívnych betablokátorov.

Súbežné užívanie iných antihypertenzív ako aj iných liekov s hypotenzným účinkom (napr. tricyklické antidepresíva, barbituráty, fenotiazíny) môže viesť k zvýšenému riziku hypotenzie.

Kombinácie na zväženie

Meflochín: zvýšené riziko bradykardie.

Inhibítory monoaminoxidázy (okrem MAO-B inhibítorov): zvýšený hypotenzný účinok betablokátorov, ale aj zvýšenie rizika hypertenznej krízy.

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bizoprolol má farmakologické účinky, ktoré môžu spôsobiť škodlivé účinky na tehotenstvo a/alebo plod/novorodenca. Betablokátoary znižujú perfúziu placenty, čo sa dáva do súvislosti s retardáciou rastu, intrauterínnou smrťou, potratom a predčasným pôrodom. U plodu a novorodenca sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia). Ak je potrebná liečba betablokátorami, uprednostňujú sa beta₁-selektívne blokátoary adrenoreceptorov.

Bizoprolol sa neodporúča užívať počas gravidity okrem prípadov, ak je to jasne nevyhnutné. Ak sa liečba bizoprololom považuje za nutnú, je potrebné monitorovať uteroplacentárny prietok krvi a rast plodu. V prípade škodlivých účinkov graviditu alebo na plod je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu. Novorodenec sa musí starostlivo monitorovať. Hypoglykemické symptómy a bradykardia sa zvyčajne vyskytujú počas prvých 3 dní.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne dáta o vylučovaní bizoprololu do materského mlieka, ani o bezpečnosti novorodencov pri vystavení bizoprololu. Preto sa dojčenie počas podávania bizoprololu neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V štúdií pacientov s koronárnou chorobou srdca bizoprolol nezhoršil schopnosť viesť vozidlá. Avšak vzhľadom na individuálne rozdiely v reakciách na liek, môže sa vyskytnúť zhoršenie schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Toto je potrebné zvážiť najmä na začiatku liečby a pri zmene liečby, ako aj pri súčasnom užití alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených v tejto časti je zoradená nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Psychické poruchy:

Menej časté: poruchy spánku, depresia.

Zriedkavé: nočné mory, halucinácie.

Poruchy nervového systému:

Časté: závrat*, bolesť hlavy*.

Zriedkavé: synkopa.

Poruchy oka:

Zriedkavé: zníženie tvorby slz (je potrebné zobrať do úvahy, ak pacient používa kontaktné šošovky).
Veľmi zriedkavé: konjunktivitída.

Poruchy ucha a labyrintu:

Zriedkavé: poškodenie sluchu.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Veľmi časté: bradykardia u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním.
Časté: exacerbácia srdcového zlyhania u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním.
Menej časté: poruchy AV vedenia. Zhoršenie existujúceho srdcového zlyhania (u pacientov s hypertenziou alebo angínou pectoris); bradykardia (u pacientov s hypertenziou alebo angínou pectoris).

Poruchy ciev:

Časté: pocit chladu alebo znecitlivenia končatín, hypotenzia u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním.
Menej časté: hypotenzia u pacientov s angínou pectoris alebo hypertenziou.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Menej časté: bronchospazmus u pacientov s bronchiálnou astmou alebo s anamnézou obštrukčného ochorenia dýchacích ciest.
Zriedkavé: alergická rinitída.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: gastrointestinálne ťažkosti ako nauzea, vracanie, hnačka a zápcha.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Zriedkavé: hepatitída.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Zriedkavé: reakcie z precitlivenosti (pruritus, erytém, vyrážka a angioedém).
Veľmi zriedkavé: betablokátory môžu vyprovokovať alebo zhoršiť psoriázu, alebo vyvolať vyrážku podobnú psoriáze, alopecia.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Menej časté: svalová slabosť a kŕče.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

Zriedkavé: erektilná dysfunkcia.

Celkové poruchy:

Časté: unavenosť*, asténia u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním.
Menej časté: asténia u pacientov s hypertenziou alebo angínou pectoris.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

Zriedkavé: zvýšená hladina triglyceridov, zvýšená hladina pečeňových enzýmov (ALT, AST).

* Tieto symptómy sa objavujú najmä na začiatku terapie u pacientov trpiacich hypertenziou alebo angínou pectoris. Vo všeobecnosti sú mierne a zvyčajne ustúpia do 1-2 týždňov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Vo všeobecnosti najčastejšie príznaky, ktoré je možné očakávať pri predávkovaní β -blokátorom, sú: bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, akútna kardiálna insuficiencia a hypoglykémia. Doteraz bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania bizoprololom. Bola pozorovaná bradykardia a/alebo hypotenzia. Všetci títo pacienti sa uzdravili. V senzitivite na jednu vysokú dávku bizoprololu sú veľké interindividuálne odchýlky a pacienti so srdcovým zlyhaním sú pravdepodobne veľmi citliví. Preto sa liečba týchto pacientov povinne začína postupným zvyšovaním dávky titráciou podľa schémy uvedenej v časti 4.2.

Liečba

Ak dôjde k predávkovaniu, je potrebné liečbu bizoprololom prerušiť a pacientovi poskytnúť podpornú a symptomatickú liečbu. Limitované údaje naznačujú, že bizoprolol je ťažko dialyzovateľný. Na základe očakávaných farmakologických účinkov a odporúčaní pre iné β -blokátory je v prípade klinického dohľadu nutné zvážiť nasledujúce celkové opatrenia.

Bradykardia: intravenózne podať atropín. Ak je odpoveď neadekvátne, opatrne možno podať izoprenalín alebo iný liek s pozitívnym chronotropným účinkom. Za určitých okolností môže byť potrebná transvenózna implantácia kardiostimulátora.

Hypotenzia: intravenózne podať tekutiny a vazopresory. Užitočné sa javí aj intravenózne podanie glukagónu.

AV blokáda (druhého alebo tretieho stupňa): Pacientov je potrebné starostlivo monitorovať, podať izoprenalín v infúzii alebo transvenózne zaviesť kardiostimulátor.

Akútne zhoršenie srdcového zlyhania: podať i.v. diuretiká, inotropné látky, vazodilatačné lieky.

Bronchospazmus: podať bronchodilatačnú liečbu, ako napr. izoprenalín, β_2 -sympatikomimetiká a/alebo aminofylín.

Hypoglykémia: podať i.v. glukózu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne betablokátory
ATC kód: C07AB07

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Bizoprolol je vysoko β_1 -selektívny blokátor adrenoreceptorov, bez vnútornej sympatikomimetickej a klinicky relevantnej membránostabilizujúcej aktivity. Má len nízku afinitu k β_2 -receptorom hladkých svalov priedušiek a ciev, ako aj k β_2 -receptorom spojeným s reguláciou metabolizmu. Preto u bizoprololu zvyčajne neočakávame ovplyvnenie odporu dýchacích ciest a ovplyvnenie metabolických účinkov sprostredkovaných β_2 -receptormi. Jeho β_1 selektivita siaha až za terapeutické rozmedzie dávok.

Spôsob účinku pri hypertenzii je nejasný podobne ako u iných beta₁-blokátorov. Avšak je známe, že bizoprolol výrazne potláča plazmatickú renínovú aktivitu.

Antianginóznym mechanizmom účinku: bizoprolol blokádu srdcových betareceptorov inhibuje reakciu spôsobenú aktiváciou sympatického systému. V dôsledku toho dochádza k zníženiu srdcovej frekvencie a kontraktility myokardu, a tým sa znižuje potreba kyslíka v srdcovom svale.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bizoprolol sa používa na liečbu hypertenzie, angíny pectoris a srdcového zlyhania. Bizoprolol dosahuje maximálny účinok v priebehu 3 – 4 hodín po perorálnom podaní. Eliminačný plazmatický polčas je 10-12 hodín a poskytuje 24-hodinový účinok pri dávkovaní jedenkrát denne. Maximálny antihypertenzívny účinok bizoprololu sa zvyčajne dosiahne po 2 týždňoch.

Indikácia srdcového zlyhania bola predmetom skúmania v klinickom skúšaní CIBIS II. Celkovo bolo doň zaradených 2 647 pacientov, 83 % (n = 2 202) bolo v štádiu NYHA III a 17 % (n = 445) v štádiu NYHA IV. Mali stabilné symptomatické systolické srdcové zlyhanie (echokardiograficky stanovená ejekčná frakcia ≤ 35 %). Celková mortalita bola znížená zo 17,3% na 11,8 % (relatívne zníženie 34 %). Bol sledovaný pokles náhlej smrti (3,6 % vs. 6,3 %, relatívne zníženie o 44 %) a znížený počet epizód srdcového zlyhania vyžadujúcich hospitalizáciu (12 % vs. 17,6 %, relatívne zníženie o 36 %). Nakoniec sa dokázalo významné zlepšenie funkčného stavu podľa klasifikácie NYHA. Počas iniciácie a titrácie bizoprololu boli sledované hospitalizácie pre bradykardiu (0,53%), hypotenziu (0,23 %) a akútnu dekompenzáciu (4,97 %), avšak neboli častejšie než u placebovej skupiny (0 %, 0,3 %, a 6,74 %). Počet fatálnych a invalidizujúcich mozgových príhod počas celého trvania štúdie bol 20 v skupine s bizoprololom a 15 v placebovej skupine.

V klinickom skúšaní CIBIS III bolo vyšetrených 1 010 pacientov vo veku ≥ 65 rokov s miernym až stredne závažným srdcovým zlyhaním (CHF - chronické srdcové zlyhanie: NYHA II alebo III) a s ľavou ejekčnou ventrikulárnou frakciou ≤ 35 %, ktorí neboli predtým liečení s ACE inhibítormi, betablokátormi alebo blokátormi receptoru angiotenzínu. Pacienti boli liečení kombináciou bizoprololu a enalaprilu po dobu 6 až 24 mesiacov po úvodnej 6-mesačnej liečbe bizoprololom alebo enalaprilom.

Keď bol bizoprolol podávaný ako úvodná 6-mesačná liečba, bol zaznamenaný trend smerom k vyššiemu výskytu zhoršenia chronického srdcového zlyhávania. V analýze protokolu nebola dokázaná „non inferiorita“ bizoprololu podávaného v prvej línii oproti enalaprilu podávanému v prvej línii, hoci obe stratégie na začatie liečby chronického srdcového zlyhávania ukázali na konci štúdie podobný výskyt primárneho kombinovaného cieľového ukazovateľa úmrtia a hospitalizácie (32,4 % v skupine bizoprolol v 1. línii vs. 33,1 % v skupine enalapril v 1. línii, populácia per protokol). Štúdia ukázala, že bizoprolol môže používať aj u starších pacientov s miernym až stredne závažným chronickým srdcovým zlyháváním.

Bizoprolol pri akútnom podaní u pacientov s koronárnou chorobou srdca bez chronického srdcového zlyhania znižuje srdcovú frekvenciu a vývrhový objem a teda aj minútový srdcový objem a spotrebu kyslíka. Pri chronickom podávaní sa na začiatku zvýšená periférna rezistencia znižuje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Bizoprolol sa po perorálnom podaní absorbuje a má biologickú dostupnosť asi 90 %.

Distribúcia

Asi 30 % bizoprololu sa viaže na plazmatické proteíny. Distribučný objem je 3,5 l/kg.

Biotransformácia a eliminácia

Úplný klírens je približne 15 l/h. Polčas v plazme v trvaní 10-12 h poskytuje 24-hodinový účinok pri dávkovaní raz denne.

Bizoprolol sa vylučuje z tela dvoma cestami. 50 % sa metabolizuje v pečeni na inaktívne metabolity, ktoré sa potom vylučujú obličkami. Ostávajúcich 50 % sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme. Keďže eliminácia sa v rovnakej miere odohráva v obličkách a pečeni, nie je potrebná u pacientov so zhoršenou hepatálnou funkciou alebo s renálnou insuficienciou úprava dávky. Farmakokinetika u pacientov so stabilizovaným chronickým srdcovým zlyhaním a so zhoršením pečenej alebo renálnej funkcie nebola skúmaná.

Linearita/nelinearita

Kinetika bizoprololu je lineárna a nezávisí od veku pacienta.

U pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním (NYHA III) sú sérové koncentrácie bizoprololu vyššie a polčas je v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi dlhší. Maximálna sérová koncentrácia v rovnovážnom stave je pri dennej dávke 10 mg 64 ± 21 ng/ml a polčas je 17 ± 5 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogenity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Ako iné betablokátory, bizoprolol bol vo vysokých dávkach toxický pre matku (znížený príjem jedla a znížená telesná hmotnosť) a embryo/plod (zvýšená incidencia rezorpcií, znížená pôrodná hmotnosť potomka, retardácia psychického vývoja), ale nebol teratogénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (mikrokryštalická celulóza a bezvodý koloidný oxid kremičitý)
krospovidón typ B (E1202);
glycerol-dibehenát.

Filmový obal tablety:

hypromelóza (hydroxypropylmetylcelulóza, substitúcia typu 2910) (E464);
oxid titaničitý (E171);
makrogol 400;
žltý oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú dostupné v perforovaných PVC/TE/PVDC/hliníkových blistrových baleniach dávkovacích jednotiek. Jedno blisterové balenie obsahuje 10 tabliet. Potlačená kartónová škatuľa obsahuje 30 tabliet (3 blisterové balenia) alebo 90 tabliet (9 blisterových balení) a písomná informácia pre používateľa.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ak sa filmom obalená tableta umiestni na tvrdú podložku deliacou ryhou hore, je možné ju rozdeliť na dve polovice. Miernym stlačením stredu tablety palcom sa tableta rozlomí na polovice.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova 4
1231 Ljubljana - Črnuče
Slovinsko
Tel.: 01- 300 - 42 90
Fax: 01- 300 - 42 91
E-mail: info@alkaloid.si

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

TYREZ 5 mg: 41/0253/12-S
TYREZ 10 mg: 41/0254/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. máj 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. marec 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

November 2023