

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Conaret 1,25 mg tablety
Conaret 2,5 mg tablety
Conaret 3,75 mg tablety
Conaret 5 mg tablety
Conaret 7,5 mg tablety
Conaret 10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Conaret 1,25 mg tablety: každá tableta obsahuje 1,25 mg bizoprolólium-fumarátu.
Conaret 2,5 mg tablety: každá tableta obsahuje 2,5 mg bizoprolólium-fumarátu.
Conaret 3,75 mg tablety: každá tableta obsahuje 3,75 mg bizoprolólium-fumarátu.
Conaret 5 mg tablety: každá tableta obsahuje 5 mg bizoprolólium-fumarátu.
Conaret 7,5 mg tablety: každá tableta obsahuje 7,5 mg bizoprolólium-fumarátu.
Conaret 10 mg tablety: každá tableta obsahuje 10 mg bizoprolólium-fumarátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Conaret 1,25 mg tablety: biele okrúhle tablety s vyrazeným označením 1,25 a priemerom 6 mm ± 0,3 mm.

Conaret 2,5 mg tablety: biele okrúhle tablety s vyrazeným označením 2,5, s deliacou ryhou a priemerom 6 mm ± 0,3 mm. Deliacou ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

Conaret 3,75 mg tablety: sivobiele až svetlobéžové okrúhle tablety s vyrazeným označením 3,75 a priemerom 6 mm ± 0,3 mm.

Conaret 5 mg tablety: žltkasté až svetložlté okrúhle tablety s vyrazeným označením 5, deliacou ryhou a priemerom 6 mm ± 0,3 mm. Deliacou ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

Conaret 7,5 mg tablety: žlté až tmavožlté okrúhle tablety s vyrazeným označením 7,5 a s náhodne rozloženými škvrkami farbiva a priemerom 6 mm ± 0,3 mm.

Conaret 10 mg tablety: Okrové okrúhle tablety s vyrazeným označením 10, deliacou ryhou a s náhodne rozloženými škvrkami farbiva a priemerom 6 mm ± 0,3 mm. Deliacou ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Conaret je indikovaný na liečbu stabilizovaného chronického zlyhávania srdca s redukovanou systolickou funkciou ľavej komory spolu s ACE inhibítormi a diuretikami, prípadne srdcovými glykozidmi (ďalšie informácie pozri v časti 5.1).

Okrem toho je Conaret 5 mg a 10 mg indikovaný na liečbu hypertenzie a ischemickej choroby srdca (angina pectoris).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba stabilizovaného chronického zlyhávania srdca

Štandardná liečba chronického zlyhávania srdca zahŕňa ACE inhibítory (alebo blokátor receptora pre angiotenzín v prípade neznášanlivosti ACE inhibítora), betablokátory, diuretiká a ak je to vhodné, srdcové glykozidy. Na začiatku liečby bizoprololom majú byť pacienti stabilizovaní (bez akútnych zlyhaní).

Odporúča sa, aby mal ošetrojúci lekár skúsenosti s liečbou chronického zlyhávania srdca.

Počas titrácie dávky a po nej sa môže objaviť prechodné zhoršenie zlyhávania srdca, hypotenzia alebo bradykardia.

Dávkovanie

Titračná fáza

Liečba bizoprololom u pacientov so stabilizovaným chronickým zlyháváním srdca vyžaduje postupnú titráciu dávky.

Liečba bizoprololom má začať postupným zvyšovaním dávky podľa nasledujúcich krokov:

- 1,25 mg jedenkrát denne v priebehu jedného týždňa. Ak je dobre znášaná, môže sa zvýšiť na
- 2,5 mg jedenkrát denne počas nasledujúceho týždňa. Ak je dobre znášaná, môže sa zvýšiť na
- 3,75 mg jedenkrát denne počas nasledujúceho týždňa. Ak je dobre znášaná, môže sa zvýšiť na
- 5 mg jedenkrát denne počas nasledujúcich 4 týždňov. Ak je dobre znášaná, môže sa zvýšiť na
- 7,5 mg jedenkrát denne počas nasledujúcich 4 týždňov. Ak je dobre znášaná, môže sa zvýšiť na
- 10 mg jedenkrát denne na udržiavaciu liečbu.

Maximálna odporúčaná dávka je 10 mg jedenkrát denne.

Počas titračnej fázy sa odporúča dôkladné sledovanie vitálnych funkcií (pulz, krvný tlak) a symptómov zhoršenia srdcového zlyhávania. Symptómy sa môžu vyskytnúť už prvý deň po začatí liečby.

Zmena liečby

V prípade, že maximálna odporúčaná dávka nie je dobre tolerovaná, môže sa zväziť postupné znižovanie dávky.

V prípade prechodného zhoršenia zlyhávania srdca, hypotenzie alebo bradykardie sa odporúča opäť zväziť dávkovanie súbežne prebiehajúcej liečby. Možno bude potrebné dočasné zníženie dávky bizoprololu alebo prerušenie liečby.

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

V prípade zvažovania prerušenia liečby sa odporúča postupné znižovanie dávky, vzhľadom na to, že náhle vysadenie môže viesť k akútnemu zhoršeniu stavu pacienta.

Liečba chronického srdcového zlyhávania bizoprololom je zvyčajne dlhodobá.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Nie sú žiadne údaje o farmakokinetike bizoprololu u pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním a poruchou funkcie pečene alebo obličiek. V titrácii dávky smerom nahor sa preto u týchto pacientov musí postupovať so zvýšenou opatrnosťou.

Liečba hypertenzie a ischemickej choroby srdca (angina pectoris)

Všeobecne platí, že liečba má začať malými dávkami a má sa zvyšovať postupne. Dávka má byť nastavená individuálne, pričom je potrebné brať do úvahy predovšetkým srdcovú frekvenciu a úspešnosť liečby.

Dávkovanie

Liečba hypertenzie

Odporúčaná dávka je 5 mg bizoprolólium-fumarátu jedenkrát denne.

V menej závažných prípadoch hypertenzie (diastolický krvný tlak do 105 mmHg) môže postačovať dávka 2,5 mg raz denne pri použití iných liekov s primeranou silou.

Ak je to potrebné, dávka sa môže zvýšiť na 10 mg jedenkrát denne. Ďalšie zvýšenie dávky je opodstatnené iba vo výnimočných prípadoch.

Maximálna odporúčaná dávka je 20 mg jedenkrát denne.

*Liečba ischemickej choroby srdca (*angina pectoris*)*

Odporúčaná dávka je 5 mg bizoprolólium-fumarátu jedenkrát denne.

Ak je to potrebné, dávka sa môže zvýšiť na 10 mg jedenkrát denne. Ďalšie zvýšenie dávky je opodstatnené iba vo výnimočných prípadoch.

Maximálna odporúčaná dávka je 20 mg jedenkrát denne.

Trvanie liečby

Dĺžka liečby nie je obmedzená. Závažnosť príznakov.

Liečba Conaretom sa nesmie ukončiť náhle, najmä u pacientov s ischemickou chorobou srdca, pretože to môže viesť k akútnemu zhoršeniu stavu pacienta. V prípade, že je potrebné liečbu ukončiť, dávka sa má znižovať postupne (napr. každý týždeň na polovicu).

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek sa obvykle nevyžaduje úprava dávkovania. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) a u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene dávka nemá prekročiť 10 mg denne.

Skúsenosti s použitím bizoprololu u dialyzovaných pacientov sú obmedzené. Neexistuje však dôkaz, že by bolo potrebné meniť dávkovací režim.

Staršie osoby

Nevyžaduje sa úprava dávkovania.

Pediatrická populácia

V pediatrickej populácii nie sú skúsenosti s použitím bizoprololu, preto sa jeho používanie u pediatrických pacientov neodporúča.

Spôsob podávania

Tablety sa majú užívať ráno a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Majú sa prehltnúť s tekutinou a nemajú sa žuvať. Deliaci ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4.3 Kontraindikácie

Bizoprolol je kontraindikovaný u pacientov s:

- precitlivosťou na bizoprolol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- akútnym zlyhaním srdca alebo počas epizód dekompenzácie srdcového zlyhávania, pri ktorých sa vyžaduje intravenózna inotropná liečba;
- kardiogénnym šokom;
- AV blokádou druhého alebo tretieho stupňa;

- syndrómom chorého sínusu;
- sinoatriálnou blokádou;
- symptomatickou bradykardiou;
- symptomatickou hypotenziou;
- ťažkou bronchiálnou astmou;
- ťažkou formou okluzívneho ochorenia periférnych artérií alebo s ťažkou formou Raynaudovho syndrómu;
- neliečeným feochromocytómom (pozri časť 4.4);
- metabolickou acidózou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Týka sa všetkých indikácií

Bizoprolol sa má používať s opatrnosťou u pacientov s hypertenziou alebo anginou pectoris a so sprievodným zlyhávaním srdca.

Začatie a ukončenie liečby bizoprololom vyžaduje pravidelné monitorovanie.

Liečba bizoprololom nesmie byť prerušená náhle hlavne u pacientov s ischemickou chorobou srdca, pokiaľ to nie je jednoznačne indikované, keďže by to mohlo viesť k prechodnému zhoršeniu stavu.

Bizoprolol sa musí používať s opatrnosťou v prípade:

- diabetes mellitus s veľkými výkyvmi hodnôt glukózy v krvi; symptómy hypoglykémie môžu byť maskované;
- prísneho hladovania;
- prebiehajúcej desenzibilizačnej liečby. Podobne ako iné betablokátory, bizoprolol môže zvýšiť senzitivitu na alergény a závažnosť anafylaktických reakcií. Liečba adrenálnom nemusí mať vždy očakávaný terapeutický prínos.
- AV blokády I. stupňa;
- Prinzmetalovej angíny: boli pozorované prípady koronárneho vazospazmu. Napriek vysokej beta-1 selektivite, nie je možné úplne vylúčiť záchvaty angíny, keď sa bizoprolol podáva pacientom s Prinzmetalovou angínou.
- okluzívneho ochorenia periférnych artérií. Najmä na začiatku liečby môže dôjsť k zhoršeniu symptómov.

Celková anestézia

U pacientov podstupujúcich celkovú anestéziu znižuje betablokáda výskyt arytmie a ischémie myokardu počas indukcie a intubácie a v období po operácii. V súčasnosti sa odporúča udržiavať betablokádu perioperačne. Anesteziológ si musí byť vedomý rizika betablokády v dôsledku interakcií s inými liekmi, ktoré vedú k bradykardii, útlmu reflexnej tachykardie a poklesu reflexnej schopnosti kompenzovať stratu krvi. Ak je potrebné pred operáciou betablokačnú liečbu prerušiť, táto liečba sa má postupne znižovať a skončiť minimálne 48 hodín pred anestéziou.

Hoci kardioselektívne (beta₁) betablokátory môžu mať slabší účinok na pľúcne funkcie ako neselektívne betablokátory, tak ako všetky betablokátory, nemajú sa podávať pacientom s obštrukčnou chorobou pľúc, ak pre ich použitie nie sú závažné klinické dôvody. Ak existujú dôvody na použitie, bizoprolol sa má použiť s opatrnosťou. U pacientov s obštrukčnou chorobou pľúc má liečba bizoprololom začať s najnižšou možnou dávkou a pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli novým symptómom (napr. dyspnoe, intolerancia fyzickej záťaže, kašeľ). Pri bronchiálnej astme alebo iných chronických obštrukčných pľúcnych chorobách, ktoré môžu spôsobovať symptómy, je potrebné podávať súbežne bronchodilatačnú liečbu. U pacientov s astmou sa môže príležitostne vyskytnúť zvýšenie odporu dýchacích ciest, preto môže byť nutné zvýšenie dávky beta₂-mimetík.

U pacientov so psoriázou alebo so psoriázou v anamnéze je nutné pred podaním betablokátorov (napr. bizoprololu) starostlivo zhodnotiť riziko a prínos tejto liečby.

Pacientom s feochromocytómom možno podať bizoprolol až po blokáde alfa receptorov.

Počas liečby bizoprololom môžu byť maskované symptómy tyreotoxikózy.

Vo všeobecnosti sa neodporúča kombinácia bizoprololu s antagonistami vápnika typu verapamil alebo diltiazem, s antiarytmikami I. triedy ani centrálnymi pôsobiacimi antihypertenzívami, podrobnosti sú uvedené v časti 4.5.

Použitie Conaretu môže spôsobiť pozitívne výsledky pri dopingových testoch. Použitie Conaretu ako dopingovej látky môže predstavovať zdravotné riziko.

Ďalšie upozornenia týkajúce sa stabilizovaného chronického zlyhávania srdca

Liečba stabilizovaného chronického zlyhávania srdca bizoprololom musí byť začatá špeciálnou titračnou fázou.

Neexistujú terapeutické skúsenosti s liečbou srdcového zlyhávania s bizoprololom u pacientov s nasledujúcimi ochoreniami a stavmi:

- diabetes mellitus závislý na inzulíne (typ I);
- závažná porucha funkcie obličiek;
- závažná porucha funkcie pečene;
- reštriktívna kardiomyopatia;
- kongenitálne zlyhávanie srdca;
- hemodynamicky významné organické ochorenie chlopní;
- infarkt myokardu v priebehu posledných 3 mesiacov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Týka sa všetkých indikácií

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

- Antagonisty vápnika typu verapamil a v menšom množstve typu diltiazem: Negatívny vplyv na kontraktilitu a atrioventrikulárne vedenie. Intravenózne podávanie verapamilu u pacientov liečených betablokátorom môže viesť k ťažkej hypotenzii a atrioventrikulárnemu bloku.
- Centrálnymi pôsobiacimi antihypertenzívami, ako sú klonidín a iné (napr. metyldopa, moxonidín, rilmenidín): Súbežné užívanie centrálnymi pôsobiacimi antihypertenzívami môže zhoršiť zlyhávanie srdca oslabením centrálného tonusu sympatika (pokles srdcového tepu a srdcového minútového objemu, vazodilatácia). Náhle prerušenie, hlavne predchádzajúce ukončenie liečby betablokátorom, môže spôsobiť zvýšenie rizika obnovenia hypertenzie („rebound“ hypertenzie).

Kombinácie, pri ktorých je nutná zvýšená opatrnosť

- Antagonisty vápnika dihydropyridínového typu (ako sú felodipín 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 zlyhávaním srdca.
- Antiarytmiká III. triedy (napr. amiodarón): Môže dôjsť k zosilneniu účinku na čas atrioventrikulárneho vedenia.
- Lokálne betablokátory (napr. timolol očné kvapky určené na liečbu glaukómu) môžu zvýšiť systémové účinky bizoprololu.
- Parasympatikomimetiká: Súbežným podávaním môže dôjsť k predĺženiu času atrioventrikulárneho vedenia a k zvýšeniu rizika bradykardie.

- Inzulín a perorálne antidiabetiká: Zosilnenie účinku znižujúceho hladinu cukru v krvi. Blokáda beta-adrenoreceptorov môže maskovať symptómy hypoglykémie.
- Anestetiká: Útlm reflexnej tachykardie a zvýšenie rizika hypotenzie (ďalšie informácie o celkovej anestézii sú uvedené v časti 4.4).
- Srdcové glykozidy: Zníženie srdcovej frekvencie, predĺženie atrioventrikulárneho vedenia.
- Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID): NSAID môžu znížiť hypotenzný účinok bizoprololu.
- Beta-sympatomimetiká (napr. izoprenalín, dobutamín, orciprenalín): Kombinácia s bizoprololom môže vzájomne znížiť účinky oboch liečiv. Liečba alergických reakcií si vyžaduje zvýšené dávky adrenalínu.
- Sympatomimetiká, ktoré aktivujú beta- aj alfa-adrenoreceptory (napr. noradrenalín, adrenalín): Kombináciou s bizoprololom môže dôjsť k maskovaniu vazokonstrikčných účinkov týchto liečiv sprostredkovaných alfa-adrenoreceptormi, čo vedie k zvýšeniu krvného tlaku a zhoršeniu intermitentnej klaudikácie. Takéto interakcie sú pravdepodobnejšie v prípade neselektívnych beta-blokátorov.
- Súbežné užívanie antihypertenzív, ako aj iných liekov, ktoré môžu spôsobiť zníženie krvného tlaku (napr. tricyklické antidepresíva, barbituráty, fenotiazíny), môže zvýšiť riziko hypotenzie.

Kombinácie, ktoré prichádzajú do úvahy

- Meflochín: zvýšené riziko bradykardie.
- Inhibítory monoaminoxidázy (s výnimkou IMAO-B): Zosilnený hypotenzný účinok beta-blokátorov, ale tiež riziko hypertenznej krízy.

Týka sa stabilizovaného chronického zlyhávania srdca

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

- Antiarytmiká I. triedy (napr. chinidín, dizopyramid, lidokaín, fenytoín, flekainid, propafenón): Môže byť zosilnený účinok na čas atrioventrikulárneho vedenia a zvýšený negatívny inotropný účinok.

Týka sa hypertenzie a ischemickej choroby srdca (angina pectoris)

Kombinácie, pri ktorých je nutná zvýšená opatrnosť

- Antiarytmiká I. triedy (napr. chinidín, dizopyramid, lidokaín, fenytoín, flekainid, propafenón): Môže byť zosilnený účinok na čas atrioventrikulárneho vedenia a zvýšený negatívny inotropný účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bizoprolol má farmakologické účinky, ktoré môžu spôsobiť škodlivé účinky na graviditu a/alebo plod/novorodenca. Betablokátory vo všeobecnosti znižujú perfúziu placenty, čo býva spojené s intrauterínnou retardáciou rastu, smrťou plodu, potratom alebo predčasným pôrodom. U plodu a novorodenca sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia). Ak je liečba betablokátormi nutná, uprednostňujú sa beta₁-selektívne blokátory adrenoreceptorov.

Bizoprolol sa nemá užívať počas gravidity okrem prípadov, ak je to nevyhnutné. Ak sa zväží, že je potrebná liečba bizoprololom, je potrebné monitorovať uteroplacentárny prietok krvi a rast plodu. V prípade škodlivých účinkov na graviditu alebo na plod je potrebné zväžiť alternatívnu liečbu. Novorodenec sa musí starostlivo monitorovať. Symptómy hypoglykémie a bradykardia sa zvyčajne vyskytujú počas prvých 3 dní.

Dojčenie

Nie je známe, či sa bizoprolol vylučuje do ľudského mlieka. Počas podávania bizoprololu sa preto neodporúča dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V štúdií s pacientmi s ischemickou chorobou srdca neovplyvnil bizoprolol výkon pri riadení vozidiel. Avšak kvôli možným individuálnym rozdielom v reakciách na liek môže byť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje narušená. To je potrebné zväžiť najmä na začiatku liečby a pri zmene liečby, ako aj pri súčasnom požití alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií je zoradená podľa nasledujúcej konvencie: 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov MedDRA	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
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 (zväžiť u pacientov, ktorí používajú kontaktné šošovky)
	Veľmi zriedkavé	Konjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	Zriedkavé	Poruchy sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté	bradykardia (u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca)
	Časté	Zhoršenie už existujúceho srdcového zlyhávania (u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca)
	Menej časté	Poruchy atrioventrikulárneho vedenia, zhoršenie už existujúceho srdcového zlyhávania (u pacientov s hypertenziou alebo <u>anginou pectoris</u>), bradykardia (u pacientov s hypertenziou alebo <u>anginou pectoris</u>).
Poruchy ciev	Časté	Pocit chladných a meravých končatín, hypotenzia
	Menej časté	Ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Bronchospazmus u pacientov s bronchiálnou astmou alebo s obštrukčnou chorobou dýchacích ciest v anamnéze
	Zriedkavé	Alergická rinitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Gastrointestinálne ťažkosti, ako sú nauzea, vracanie, hnačka, zápcha
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva	Zriedkavé	Hypersenzitívne reakcie (pruritus, začervenanie, vyrážka a angioedém)
	Veľmi zriedkavé	Alopécia, betablokátory môžu vyvolať alebo zhoršiť psoriázu alebo indukovať psoriáze podobné vyrážky
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Svalová slabosť, svalové kŕče
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zriedkavé	Poruchy potencie
Celkové poruchy	Časté	Asténia (u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca), únava *
	Menej časté	Asténia (u pacientov s hypertenziou alebo angínou pectoris)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zriedkavé	Zvýšenie triglyceridov, zvýšenie pečenejších enzýmov (ALT, AST)

Týka sa iba hypertenzie alebo anginy pectoris:

* Tieto symptómy sa vyskytujú najmä na začiatku liečby. Sú zvyčajne mierne a spravidla vymiznú v priebehu 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

Symptómy

Pri predávkovaní (napr. denná dávka 15 mg namiesto 7,5 mg) boli hlásené AV blokády tretieho stupňa, bradykardia a závrat. Vo všeobecnosti najčastejšími prejavmi, ktoré je možné očakávať pri predávkovaní betablokátorom, sú: bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, akútna kardiálna insuficiencia a hypoglykémia. Dosiaľ bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania bizoprololom (maximálne 2 000 mg) u pacientov s hypertenziou a/alebo koronárnym ochorením srdca, u ktorých sa prejavili bradykardia a/alebo hypotenzia. U všetkých pacientov došlo k zotaveniu.

Existuje široká interindividuálna variabilita v citlivosti na jednorazovú vysokú dávku bizoprololu a pacienti so zlyhávaním srdca sú pravdepodobne veľmi citliví. U týchto pacientov je preto nevyhnutné začať liečbu postupným zvyšovaním dávky podľa schémy uvedenej v časti 4.2.

Liečba

Pri predávkovaní sa má liečba bizoprololom prerušiť a majú sa poskytnúť podporné a symptomatické opatrenia. Limitované údaje naznačujú, že bizoprolol je ťažko dialyzovateľný.

Na základe očakávaných farmakologických účinkov a odporúčaní týkajúcich sa betablokátorov, ak je to klinicky potvrdené, majú sa zvažovať nasledujúce všeobecné opatrenia.

Bradykardia: Podajte intravenózne atropín. Ak je odpoveď nedostatočná, môžu sa s opatrnosťou podať izoprenalín, orciprenalín alebo iné látky s pozitívnymi chronotropnými vlastnosťami. Za určitých okolností môže byť nutné zavedenie transvenózneho kardiostimulátora.

Hypotenzia: Intravenózne sa majú podať tekutiny a vazopresoriká. Nápomocné môže byť intravenózne podanie glukagónu.

AV blokáda (druhého a tretieho stupňa): Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní a liečení infúziou izoprenalínu/orciprenalínu alebo zavedením transvenózneho kardiostimulátora.

Akútne zhoršenie zlyhávania srdca: Intravenózne podanie diuretík, inotropných látok, vazodilatancií.

Bronchospasmus: Podajte bronchodilatačnú liečbu, napr. izoprenalín alebo orciprenalín, beta₂sympatomimetiká a/alebo aminofylín.

Hypoglykémia: Podajte intravenózne glukózu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne betablokátory;

ATC kód: C07AB07

Mechanizmus účinku

Bizoprolol je vysoko selektívny blokátor beta₁-adrenoreceptorov bez vnútornej sympatikomimetickej a membránu stabilizujúcej aktivity. Vykazuje len veľmi nízku afinitu k beta₂-receptorom hladkej svaloviny priedušiek a ciev rovnako ako k beta₂-receptorom zúčastňujúcim sa metabolickej regulácie. Pri bizoprolole sa vo všeobecnosti neočakáva vplyv na rezistenciu dýchacích ciest a ovplyvnenie metabolických účinkov sprostredkovaných beta₂-receptormi. Jeho beta₁-selektivita siaha až za terapeutické rozmedzie dávok.

Bizoprolol nemá výrazný negatívny inotropný účinok.

Maximálny účinok bizoprololu sa dosahuje 3-4 hodiny po perorálnom podaní. Maximálny antihypertenzný účinok bizoprololu sa zvyčajne dosiahne po 2 týždňoch.

Pri akútnom podaní u pacientov s ischemickou chorobou srdca bez chronického srdcového zlyhávania, bizoprolol znižuje frekvenciu srdca a vývrhový objem, čím znižuje srdcový výdaj a spotrebu kyslíka. Pri chronickom podávaní sa úvodná zvýšená periférna rezistencia znižuje.

Okrem iného sa diskutuje o znížení plazmatickej renínovej aktivity ako o mechanizme účinku beta-blokátorov.

Bizoprolol znižuje odpoveď na sympatoadrenergnú aktivitu blokádou kardiálnych betareceptorov. Toto spôsobuje zníženie frekvencie srdca a jeho kontraktility, a tým zníženie spotreby kyslíka myokardom, čo je želaný účinok pri angine pectoris ischemickou chorobou srdca.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba stabilizovaného chronického zlyhávania srdca

Do skúšania CIBIS II bolo celkovo zaradených 2 647 pacientov. Do skupiny III podľa NYHA bolo zaradených 83 % pacientov (n=2 202) a do skupiny IV podľa NYHA 17 % (n=445). Pacienti mali stabilizované symptomatické systolické zlyhávania srdca (ejekčná frakcia srdca ≤ 35% na základe echokardiogramu). Celková úmrtnosť bola znížená zo 17,3 % na 11,8 % (relatívny pokles 34 %). Pozoroval sa pokles v náhlom úmrtí (3,6 % oproti 6,3 %, relatívny pokles 44 %) a pokles epizód zlyhania srdca vyžadujúcich hospitalizáciu (12 % oproti 17,6 %, relatívny pokles 36 %). V konečnom dôsledku sa pozorovalo výrazné zlepšenie stavu funkcií podľa NYHA klasifikácie. Na začiatku liečby a počas titrácie dávky bizoprololu bola potrebná hospitalizácia v dôsledku bradykardie (0,53 %), hypotenzie (0,23 %) a akútnej dekompenzácie (4,97 %), no ich výskyt nebol oveľa častejší než v skupine s placebom (0 %; 0,3 % a 6,74 %). V priebehu celého obdobia skúšania bol počet fatálnych cievnych mozgových príhod a tých, čo viedli k invalidite, 20 v skupine s bizoprololom a 15 v skupine s placebom.

Do skúšania CIBIS III bolo zaradených 1 010 pacientov vo veku ≥ 65 rokov s miernym až stredne závažným zlyháváním srdca (CHF; skupina II alebo III podľa NYHA) a s ejekčnou frakciou ľavej

komory 35%, ktorí neboli predtým liečení ACE inhibítormi, betablokátormi ani blokátormi receptorov angiotenzínu. Pacienti dostávali kombináciu bizoprololu a enalaprilu počas 6 až 24 mesiacov po úvodnej 6-mesačnej liečbe buď bizoprololom alebo enalaprilom.

Pozoroval sa trend k vyššej frekvencii zhoršenia chronického zlyhávania srdca v prípade použitia bizoprololu v úvodnej 6-mesačnej fáze liečby. V analýze podľa protokolu sa nedokázala „non-inferiorita“ úvodnej liečby bizoprololom oproti úvodnej liečbe enalaprilom, hoci obe stratégie úvodnej liečby CHF preukázali na konci liečby podobný výskyt primárneho koncového ukazovateľa – kombinácia smrť a hospitalizácia (32,4 % pri úvodnej liečbe bizoprololom oproti 33,1 % pri úvodnej liečbe enalaprilom, v populácii podľa protokolu). V štúdiu sa dokázalo, že bizoprolol sa môže používať u starších pacientov s miernym až stredne závažným chronickým zlyhávaním srdca.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Bizoprolol sa absorbuje po podaní z gastrointestinálneho traktu o viac ako 90 %. Miera absorpcie je nezávislá od príjmu potravy.

First-pass efekt (efekt prvého prechodu) je $\leq 10\%$. Výsledkom je absolútna biologická dostupnosť po perorálnom užití približne 90 %.

Distribúcia

Distribučný objem je 3,5 l/kg. Väzba na plazmatické bielkoviny je približne 30 %.

Biotransformácia a eliminácia

Bizoprolol sa vylučuje z tela dvomi cestami. 50 % sa metabolizuje v pečeni na inaktívne metabolity, ktoré sa potom vylučujú obličkami. Ostávajúcich 50 % sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme.

Celkový klírens je približne 15 l/h. Plazmatický polčas vylučovania je 10-12 hodín a zaručuje 24 hodinový účinok pri dávkovaní raz denne.

Linearita

Kinetika bizoprololu je lineárna a nezávislá od veku.

Osobitná populácia

Vzhľadom na to, že eliminácia prebieha v rovnakom rozsahu obličkami a pečeňou, nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek (pozri časť 4.2). U pacientov s chronickým zlyhávaním srdca a s poruchou funkcie pečene alebo obličiek sa farmakokinetika neštudovala.

U pacientov s chronickým zlyhávaním srdca (skupina III podľa NYHA) sú plazmatické hladiny bizoprololu vyššie a polčas je predĺžený v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Maximálna plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave pri dennej dávke 10 mg je 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 a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukcia

V štúdiách reprodukčnej toxicity nemal bizoprolol žiadny vplyv na fertilitu alebo reprodukciu.

Podobne ako ostatné betablokátory, bizoprolol bol vo vysokých dávkach toxický pre matku (znížený príjem jedla a znížená telesná hmotnosť) a embryo/plod (zvýšený výskyt resorpcií, znížená pôrodná hmotnosť dieťaťa, retardácia psychického vývoja), ale nebol teratogénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Celulóza, mikrokryštalická (PH 102)

Škrob, predželatinovaný (kukuričný)

Krospovidón (typ A)

Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

Stearát horečnatý

Conaret 3,75 mg tablety; Conaret 5 mg tablety, Conaret 7,5 mg tablety, Conaret 10 mg tablety: žltý oxid železitý (E172)

Conaret 3,75 mg tablety; Conaret 10 mg tablety: hnedý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pre lieky balené v OPA25/Alu45/PVC100//Alu alebo OPA25/Alu 45/PVC60//Alu blistroch:
Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Pre lieky balené v bielych PVC/PVdC fólia 0,250 mm/120 g/m²//Alu blistroch:
Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA25/Alu45/PVC100//Alu alebo OPA25/Alu 45/PVC60//Alu alebo PVC/PVdC fólia 0,250 mm/120 g/m²//Alu blistre, papierová škatuľka.

Veľkosti balenia:

1,25 mg: 20, 28, 30, 60, 90 alebo 100 tabliet

2,5 mg: 15, 28, 30, 60, 90 alebo 100 tabliet

3,75 mg: 28, 30, 50, 90 alebo 100 tabliet

5 mg: 10 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 90 alebo 100 tabliet

7,5 mg: 28, 30, 50, 56, 60 alebo 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Odpad má byť zlikvidovaný bezpečne. Pacientov/opatrovateľov je potrebné upozorniť, aby všetok nepoužitý liek vrátili do lekárne, kde má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Conaret 1,25 mg tablety: 41/0095/21-S

Conaret 2,5 mg tablety: 41/0096/21-S

Conaret 3,75 mg tablety: 41/0097/21-S

Conaret 5 mg tablety: 41/0098/021-S

Conaret 7,5 mg tablety: 41/0099/21-S

Conaret 10 mg tablety: 41/0100/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. apríla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022