

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sobycor 2,5 mg filmom obložene tablete
Sobycor 5 mg filmom obložene tablete
Sobycor 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Sobycor 2,5 mg filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg bisoprololfumarata.
Jedna Sobycor 5 mg filmom obložena tableta sadrži 5 mg bisoprololfumarata.
Jedna Sobycor 10 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg bisoprololfumarata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Sobycor 2,5 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele boje, ovalne, blago bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.
Sobycor 5 mg filmom obložene tablete su svijetlo smečkasto žute, ovalne, blago bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.
Sobycor 10 mg filmom obložene tablete su svijetlo smečkasto žute, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani i ukošenim rubovima. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sobycor 5 mg i 10 mg tablete:
Liječenje hipertenzije.

Liječenje angine pectoris.

Sobycor 2,5 mg tablete: Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijevog ventrikula uz liječenje ACE inhibitorima i diureticima te izborno srčanim glikozidima (za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija i angina pectoris

Odrasli

Uobičajena doza je 5 mg jednom dnevno. Ukoliko je potrebno, doza se može povećati na 10 mg jednom dnevno. Maksimalna preporučena doza je 20 mg jednom dnevno. U svakom slučaju dozu je potrebno individualno prilagoditi, naročito u skladu sa srčanim ritmom i uspješnosti terapije.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre u pravilu nije potrebno prilagođavanje doze. U bolesnika sa završnim stadijem oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 20 ml/min) ili teškim oštećenjem funkcije jetre doza ne smije prelaziti 10 mg bisoprolola jednom dnevno.

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji pedijatrijsko iskustvo s bisoprololom, stoga se njegova primjena ne može preporučiti za djecu.

Stabilno kronično zatajenje srca

Odrasli

Standardno liječenje kroničnog zatajenja srca sastoji se od ACE inhibitora (ili blokatora receptora angiotenzina u slučaju intolerancije na ACE inhibitore), beta blokatora, diuretika te po potrebi srčanih glikozida. Na početku liječenja bisoprololom bolesnici moraju biti stabilni (bez akutnog zatajenja srca).

Preporučljivo je da liječnik koji liječi ima iskustvo u liječenju kroničnog zatajenja srca.

Tijekom i nakon razdoblja titracije mogu se pojaviti prolazno pogoršanje zatajenja srca, hipotenzija ili bradikardija.

Faza titracije

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca bisoprololom zahtijeva razdoblje titracije.

Liječenje bisoprololom treba početi postupnim povećavanjem doze prema sljedećim koracima:

- 1,25 mg jednom dnevno tijekom tjedan dana, ako je podnošljivost dobra, dozu povećati na
- 2,5 mg jednom dnevno daljnjih tjedan dana, ako je podnošljivost dobra, dozu povećati na
- 3,75 mg jednom dnevno daljnjih tjedan dana, ako je podnošljivost dobra, dozu povećati na
- 5 mg jednom dnevno tijekom sljedeća 4 tjedna, ako je podnošljivost dobra, dozu povećati na
- 7,5 mg jednom dnevno tijekom sljedeća 4 tjedna, ako je podnošljivost dobra, dozu povećati na
- 10 mg jednom dnevno za terapiju održavanja.

Maksimalna preporučena doza je 10 mg jednom dnevno.

Tijekom razdoblja titracije preporučuje se stalno praćenje vitalnih znakova (srčani ritam, krvni tlak) i simptoma pogoršanja zatajenja srca. Simptomi se mogu pojaviti već prvi dan nakon početka liječenja.

Promjena terapije

U slučaju da bolesnik ne podnosi dobro maksimalnu preporučenu dozu, potrebno je razmotriti postupno smanjivanje doze.

U slučaju prolaznog pogoršanja zatajenja srca, hipotenzije ili bradikardije preporučuje se razmotriti doziranje istodobne terapije. Također će možda biti potrebno privremeno smanjiti dozu bisoprolola ili razmotriti prekid liječenja.

U slučaju ponovne stabilizacije bolesnikova stanja, potrebno je uvijek razmotriti ponovno uvođenje i/ili povećanje titracijske doze bisoprolola.

Trajanje liječenja

Ako se razmatra prekid liječenja, preporučuje se postepeno smanjivati dozu budući da nagli prekid može dovesti do akutnog pogoršanja stanja bolesnika.

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca bisoprololom općenito je dugotrajno.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Ne postoje podaci koji se odnose na farmakokinetiku bisoprolola u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca i oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Povećanje doze u ove populacije mora se provoditi uz

dodatan oprez.

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji pedijatrijsko iskustvo s bisoprololom, stoga se njegova primjena ne može preporučiti za djecu.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Sobycor tabletu treba uzimati ujutro te se može uzeti uz obrok. Tablete se moraju progutati uz tekućinu i ne smije ih se žvakati.

4.3. Kontraindikacije

Bisoprolol je kontraindiciran u bolesnika s:

- preosjetljivosti na bisoprolol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- akutno zatajenje srca ili tijekom epizoda dekompenzacije zatajenja srca kod kojih je potrebna i.v. inotropna terapija
- kardiogeni šok
- AV blok drugog ili trećeg stupnja (bez električnog stimulatora srca)
- sindrom bolesnog sinusnog čvora
- sinoatrijski blok
- simptomatska bradikardija (rad srca manji od 60 otkucaja/min. prije početka liječenja)
- simptomatska hipotenzija (sistolčki krvni tlak < 100mmHg)
- teška bronhijalna astma
- teški oblici periferne arterijske okluzivne bolesti ili teški oblici Raynaudovog sindroma
- neliječeni feokromocitom (vidjeti dio 4.4.)
- metabolička acidoza

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bisoprolol se mora primjenjivati s oprezom kod:

- stabilnog kroničnog zatajenja srca. Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca bisoprololom treba započeti posebnim razdobljem titracije.
- bronhospazma (bronhijalna astma, opstruktivna bolest dišnih putova),
- dijabetesa melitusa s velikim fluktuacijama vrijednosti glukoze u krvi; simptomi hipoglikemije mogu biti prikriveni,
- strogog gladovanja,
- desenzibilizacijske terapije koja je u tijeku. Kao i drugi beta blokatori, bisoprolol može povećati osjetljivost na alergene i težinu anafilaktičke reakcije, a primjena adrenalina u tom slučaju ne postiže uvijek 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,
- periferne arterijske okluzivne bolesti (naročito tijekom uvođenja terapije može doći do pojačanih tegoba),
- opće anestezije.

U bolesnika koji su podvrgnuti općoj anesteziji beta blokada smanjuje pojavu aritmije i miokardijalne ishemije tijekom indukcije anestezije i intubacije te tijekom postoperativnog razdoblja. Trenutno se preporučuje nastavak održavanja beta blokade i perioperativno. Anesteziolog mora znati za beta

blokadu zbog mogućih interakcija s drugim lijekovima, što može uzrokovati bradiaritmiju, atenuaciju refleksne tahikardije i smanjiti refleksnu sposobnost kompenzacije gubitka krvi. Ako je prije operacije nužno ukinuti terapiju beta blokatorima, to se mora provoditi postepeno i dovršiti oko 48 sati prije anestezije.

Nema terapijskog iskustva u liječenju srčanog zatajenja bisoprololom u bolesnika sa sljedećim bolestima i stanjima:

- dijabetes mellitus ovisan o inzulinu (tip I)
- teško oštećenje funkcije bubrega
- teško oštećenje funkcije jetre
- restriktivna kardiomiopatija
- kongenitalna bolest srca
- hemodinamički značajna organska bolest zalistaka
- infarkt miokarda unutar 3 mjeseca

Općenito se ne preporučuje kombinacija bisoprolola s antagonistima kalcija tipa verapamila ili diltiazema, sa skupinom I antiaritmika i antihipertenzivnim lijekovima sa centralnim djelovanjem (vidjeti dio 4.5.).

Iako kardioselektivni beta-blokatori (beta-1), poput bisoprolola, mogu imati manji učinak na funkciju pluća od neselektivnih beta-blokatora, kao i u slučaju svih ostalih blokatora beta receptora potrebno je izbjegavati njihovu primjenu u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolešću pluća, osim ako nema kliničke opravdanosti za njihovu primjenu. U takvom slučaju, Sobicor je potrebno uzimati s oprezom. U bolesnika s opstruktivnom bolešću pluća, liječenje bisoprololom treba započeti najmanjom mogućom dozom, a bolesnike treba pažljivo pratiti zbog uočavanja pojave novih simptoma (npr. dispneja, nepodnošenje fizičke aktivnosti, kašalj).

Kod bronhalne astme ili drugih kroničnih opstruktivnih bolesti pluća koje mogu izazvati simptome, treba istodobno primijeniti i bronhodilatacijsko liječenje. Povremeno se u bolesnika s astmom može pojaviti povećanje rezistencije dišnih putova što zahtijeva višu dozu beta₂-stimulansa.

Kao i kod ostalih beta blokatora i bisoprolol može povećati i osjetljivost na alergene i intenzitet anafilaktičnih reakcija. Liječenje adrenalinom ne daje uvijek očekivani terapijski učinak.

Bolesnicima s psorijazom ili obiteljskom anamnezom psorijaze, beta blokatori (npr. bisoprolol) se smiju dati samo nakon pažljive procjene koristi i rizika.

U bolesnika s feokromocitomom, bisoprolol se ne smije primjenjivati dok se ne izvrši blokada alfa-receptora.

Tijekom liječenja bisoprololom mogu se prikriti simptomi tireotoksikoze.

Početak i prekid liječenja bisoprololom zahtijeva redovito praćenje.

Liječenje bisoprololom ne smije se naglo prekinuti osim ako to nije jasno indicirano, osobito u bolesnika s ishemičnom bolesti srca, jer to može dovesti do akutnog pogoršanja stanja srca.

Natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

Isključivo kod kroničnog zatajenja srca

Antiaritmici skupine I (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): moguća

pojava produljenja vremena atrioventrikularnog provođenja te negativan inotropni učinak.

Sve indikacije

Antagonisti kalcija tipa verapamila te u manjoj mjeri tipa diltiazema: negativan utjecaj na kontraktilnost i atrio-ventrikularno provođenje. Intravenska primjena verapamila u bolesnika koji se liječe beta-blokatorima može dovesti do teške hipotenzije i atrioventrikularnog bloka.

Antihipertenzivi sa centralnim djelovanjem kao što su klonidin i drugi (npr. metildopa, moksonodin, rilmenidin): istodobna primjena antihipertenziva sa centralnim djelovanjem može pogoršati zatajenje srca putem smanjenja centralnog simpatičkog tonusa (smanjena srčana frekvencija i minutni volumen srca, vazodilatacija). Nagli prekid, osobito ako je on prije prekida liječenja beta-blokatorima, može povećati rizik pojave povratne hipertenzije.

Kombinacije koje se moraju primjenjivati s oprezom

Isključivo kod hipertenzije/angine pectoris

Antiaritmici skupine I (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): moguća pojava produljenja vremena atrioventrikularnog provođenja te povećan negativan inotropni učinak.

Sve indikacije

Antagonisti kalcija dihidropiridinskog tipa kao što su nifedipin, felodipin i amlodipin: istodobna primjena može povećati rizik pojave hipotenzije te se ne može isključiti povećan rizik od daljnjeg slabljenja funkcije ventrikularne pumpe u bolesnika sa zatajenjem srca.

Antiaritmici skupine III (npr. amiodaron): može biti produljeno vrijeme atrioventrikularnog provođenja.

Topikalni beta-blokatori (npr. kapi za oči za liječenje glaukoma): mogu pojačati sistemske učinke bisoprolola.

Parasimpatomimetici: istodobna primjena može produljiti vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja i povećati rizik pojave bradikardije.

Inzulin i oralni antidijabetici: pojačani učinak smanjenja šećera u krvi. Blokada beta-adrenoreceptora može prikriti simptome hipoglikemije.

Anestetici: slabljenje refleksne tahikardije i povećanje rizika pojave hipotenzije (za daljnje informacije o općoj anesteziji također vidjeti dio 4.4.).

Glikozidi digitalisa: usporenje srčane frekvencije, produljenje vremena atrio-ventrikularnog provođenja.

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

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

Simpatomimetici koji aktiviraju β - i α -adrenoreceptore (npr. noradrenalin, adrenalin): kombinacija s bisoprololom može istaknuti vazokonstriktorski učinak ovih lijekova putem α -adrenoreceptora, dovodeći do porasta krvnog tlaka i pogoršanja intermitentne klaudikacije.

Za takve interakcije smatra se da su češće kod primjene neselektivnih β -blokatora.

Istodobna primjena antihipertenziva kao i drugih lijekova s potencijalom snižavanja krvnog tlaka (npr. triciklički antidepresivi, barbiturati, fenotiazini): može povećati rizik pojave hipotenzije.

Kombinacije koje je potrebno prethodno razmotriti

Meflokin: povećava rizik pojave bradikardije.

Inhibitori monoaminoksidaze (osim MAO-B inhibitora): pojačan hipotenzivni učinak beta blokatora te također rizik od hipertenzivne krize.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bisoprolol ima farmakološke učinke koji mogu uzrokovati štetne učinke na trudnoću i/ili fetus/novorodjenče. Općenito, blokatori beta-adrenoreceptora smanjuju placentarnu perfuziju, što se povezuje sa zaostajanjem u rastu, unutar materničnom smrću, pobačajem ili preranim porodom. Mogu se pojaviti nuspojave (npr. hipoglikemija i bradikardija) u fetusa i novorođenčadi. Ako je nužno liječenje blokatorima beta-adrenoreceptora prednost treba dati selektivnim blokatorima beta₁ adrenoreceptora.

Bisoprolol se ne smije uzimati u trudnoći osim ako to nije neophodno. Ukoliko se smatra da je liječenje bisoprololom neophodno mora se pratiti uteroplacentarni protok krvi i rast fetusa. U slučaju štetnih učinaka na trudnoću ili fetus, mora se razmotriti alternativno liječenje. Novorođenče se mora pomno pratiti. Simptomi hipoglikemije i bradikardije obično se očekuju unutar prva 3 dana života.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Stoga se tijekom dojenja primjena bisoprolola ne preporučuje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U ispitivanju bolesnika s koronarnom bolešću srca bisoprolol nije smanjio sposobnost upravljanja vozilima.

Međutim, sposobnost upravljanja vozilima i strojevima može biti smanjena zbog individualnih varijacija u reakcijama na lijek. Ovo se mora uzeti u obzir osobito na početku liječenja, nakon promjene u liječenju kao i u kombinaciji s alkoholom.

4.8. Nuspojave

- 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)

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

	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	konjunktivitis

				lučenje suza (treba uzeti u obzir ako bolesnik koristi leće)	
Poremećaji uha i labirinta				poremećaji sluha	
Srčani poremećaji	bradikardija ¹	pogoršanje zatajenja srca ¹	poremećaji AV- provođenja		
Krvožilni poremećaji		osjećaj hladnoće ili obamrlosti udova, hipotenzija	ortostatska hipotenzija ²		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			bronhospaza m u bolesnika s bronhijalnom astmom ili s anamnezom opstruktivne bolesti dišnih putova	alergijski rinitis	
Poremećaji probavnog sustava		probavne tegobe kao što su mučnina, povraćanje, proljevanje, konstipacija			
Poremećaji jetre i žuči				hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				reakcije preosjetljivosti (svrbež, crvenilo, osip i angioedem)	beta blokatori mogu potaknuti ili pogoršati psorijazu ili inducirati osip nalik psorijazi; alopecija
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva			slabost i grčenje mišića		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				erektilna disfunkcija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija ¹ , umor*			
Pretrage				povišeni trigliceridi, povišeni enzimi jetre (ALT, AST).	

* Ovi simptomi javljaju se naročito na početku liječenja. Obično su blagi i obično nestaju za 1-2 tjedna.

¹ U bolesnika s hipertenzijom i anginom pectoris ove su nuspojave zabilježene manje često.

² Samo u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Kod predoziranja (npr. dnevna doza od 15 mg umjesto 7,5 mg) zabilježeni su slučajevi AV bloka trećeg stupnja, bradikardije i omaglice. Općenito, najčešći znakovi koji se mogu očekivati kod predoziranja beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna kardijalna insuficijencija i hipoglikemija. Do danas je zabilježeno nekoliko slučajeva predoziranja (maksimalno: 2000 mg) bisoprololom u bolesnika s hipertenzijom i/ili koronarnom bolesti srca, koji se manifestiraju bradikardijom i/ili hipotenzijom. Svi bolesnici su se oporavili. Postoje velike interindividualne razlike u osjetljivosti na jednostruku visoku dozu bisoprolola, a bolesnici sa zatajenjem srca su vjerojatno vrlo osjetljivi. Zbog toga je u tih bolesnika obavezno započeti liječenje postupnim povećavanjem doze prema shemi navedenoj u dijelu 4.2.

Liječenje

Ako dođe do predoziranja, liječenje bisoprololom treba prekinuti i osigurati suportivno i simptomatsko liječenje. Ograničeni podaci upućuju da se bisoprolol teško uklanja dijalizom. Na temelju očekivanih farmakoloških djelovanja i preporuka za druge beta blokatore, potrebno je provesti sljedeće opće mjere, kada je to klinički opravdano.

Bradikardija: atropin primijenite intravenski. Ako odgovor nije odgovarajući, može se oprezno dati izoprenalin ili drugi lijek s pozitivnim kronotropnim svojstvima. Pod određenim okolnostima može biti potrebno transvensko postavljanje elektrostimulatora srca.

Hipotenzija: potrebno je primijeniti intravenske tekućine i vazopresore. Koristan može biti glukagon primijenjen intravenski.

AV-blok (drugog ili trećeg stupnja): bolesnike se mora pomno pratiti i liječiti infuzijom izoprenalina ili transvenoznim postavljanjem elektrostimulatora srca.

Akutno pogoršanje zatajenja srca: primijenite i.v. diuretike, inotropne lijekove, vazodilatatore.

Bronhospazam: primijenite liječenje bronhodilatatorima kao što su izoprenalin, beta₂-simpatomimetici i/ili aminofilin.

Hipoglikemija: i.v. primijenite glukozu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: blokator beta-receptora, selektivni, ATK oznaka: C07AB07

Mehanizam djelovanja

Bisoprolol je visoko selektivan blokator β_1 -adrenoreceptora bez intrinzičke stimulirajuće aktivnosti i odgovarajuće aktivnosti na stabilizaciju membrane. Pokazuje samo nizak afinitet za β_2 -receptor glatkih mišića bronha i krvnih žila te za β_2 -receptore kod metaboličke regulacije. Stoga se ne očekuje da će bisoprolol utjecati na otpor dišnih puteva i metaboličke procese posredovane β_2 -receptorima. Njegova β_1 selektivnost proteže se izvan terapijskog raspona doze. Bisoprolol nema izraženi negativni inotropni učinak.

Farmakodinamički učinci

Kao i kod drugih β_1 -blokatora, nije jasan način djelovanja u hipertenziji, ali poznato je da bisoprolol znatno snižava razine renina u plazmi.

U bolesnika s anginom, blokada β_1 -receptora smanjuje rad srca i time se smanjuje potreba za kisikom. Stoga je bisoprolol učinkovit u eliminaciji ili smanjenju simptoma.

Kod akutne primjene u bolesnika s koronarnom bolesti srca bez kroničnog zatajenja srca bisoprolol smanjuje rad srca i udarni volumen te minutni volumen srca što dovodi do smanjene potrebe miokarda za kisikom. Kod dugotrajne primjene smanjuje se početno povišena periferna rezistencija.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ukupno je 2647 bolesnika uključeno u CIBIS II kliničko ispitivanje. 83% (n=2202) imalo je zatajenje srca NYHA stupnja III, a 17% (n= 445) bilo je u NYHA stupnju IV. Svi su imali stabilno simptomatsko sistoličko zatajenje srca (ejekcijska frakcija $\leq 35\%$, bazirano na ehokardiografiji). Ukupni mortalitet smanjen je sa 17,3% na 11,8% (relativno smanjenje 34%). Uočeno je snižavanje stope iznenadne smrti (3,6% u odnosu na 6,3%, relativno smanjenje 44%) i smanjeni broj epizoda zatajenja srca kod kojih je potrebna hospitalizacija (12% u odnosu na 17,6%, relativno smanjenje 36%). Konačno, došlo je do znatnog poboljšanja funkcionalnog statusa prema NYHA klasifikaciji. Tijekom uvođenja terapije i titracije bisoprolola zabilježena je hospitalizacija zbog bradikardije (0,53%), hipotenzije (0,23%) i akutne dekompenzacije (4,97%), no to nije bilo učestalije nego u placebo-skupini (0%, 0,3% i 6,74%). Broj fatalnih moždanih udara i moždanih udara s neurološkim posljedicama tijekom ukupnog razdoblja ispitivanja iznosio je 20 u skupini liječenoj bisoprololom, a 15 u skupini koja je primala placebo.

CIBIS III kliničko ispitivanje provedeno na 1010 bolesnika u dobi ≥ 65 godina s blagim do umjerenim kroničnim zatajenjem srca (NYHA stupanj II ili III) i lijevom ventrikularnom ejakcijskom frakcijom $\leq 35\%$, koji prethodno nisu bili liječeni ACE inhibitorima, beta-blokatorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora. Bolesnici su liječeni kombinacijom bisoprolola i enalapрила u razdoblju od 6 do 24 mjeseca nakon početnih 6 mjeseci monoterapije bisoprololom ili enalaprilom.

Postojao je trend veće učestalosti pogoršanja kroničnog zatajenja srca kada se monoterapija bisoprololom primjenjivala u prvih 6 mjeseci liječenja. Neinferiornost grupe liječene najprije bisoprololom prema grupi liječenoj najprije enalaprilom nije dokazana u analizi prema protokolu, iako su te dvije strategije početnog liječenja kroničnog zatajenja srca pokazale sličnu stopu primarnog kombiniranog krajnjeg ishoda, smrti i hospitalizacije na kraju ispitivanja (32,4% u skupini početno liječenoj bisoprololom u odnosu na 33,1% u skupini početno liječenoj enalaprilom; populacija analizirana prema protokolu). Ispitivanje je pokazalo da se bisoprolol može također primjenjivati u starijih bolesnika s blagim do umjerenim oblikom kroničnog zatajenja srca.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene bisoprolol se apsorbira gotovo u potpunosti ($>90\%$) te s obzirom na slab učinak prvog prolaza kroz jetru njegova apsolutna biološka raspoloživost iznosi oko 90%. Maksimalni učinak bisoprolola postiže se 3-4 sata nakon oralne primjene.

Distribucija

Volumen distribucije je 3,5 l/kg. Postotak vezivanja bisoprolola na proteine plazme iznosi oko 30%.

Biotransformacija i eliminacija

Bisoprolol se izlučuje iz tijela na dva načina. 50% metabolizira jetra do neaktivnih metabolita koji se zatim izlučuju putem bubrega. Preostalih 50% izlučuje se putem bubrega u nemetaboliziranom obliku. Ukupni klirens iznosi oko 15 l/h. Poluvrijeme eliminacije iz plazme od 10-12 sati daje 24-satni učinak nakon doziranja jednom dnevno.

Linearnost

Kinetika bisoprolola je linearna i ne ovisi o dobi bolesnika.

Posebna populacije

Budući da se eliminacija obavlja u bubrezima i jetri u jednakom omjeru, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrežnom insuficijencijom. Nije ispitana farmakokinetika u bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca i oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca (NYHA stupanj III) razine bisoprolola u plazmi su veće, a poluvrijeme eliminacije je produljeno u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Maksimalna koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 64 ± 21 ng/ml pri dnevnoj dozi od 10 mg, a poluvrijeme eliminacije iznosi 17 ± 5 sati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu otkrili nikakve posebne opasnosti za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili karcinogenosti. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti bisoprolola nisu pokazala utjecaj na plodnost i reprodukciju. Kao i drugi beta-blokatori, bisoprolol je u velikim dozama izazivao maternalnu toksičnost (smanjeni unos hrane i smanjena tjelesna težina) i embrionalnu/fetalnu toksičnost (povećana incidencija resorpcije, smanjena tjelesna težina novorođenčadi pri porođaju, zaostali fizički razvoj), ali nije bio teratogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

Celuloza, mikrokristalična

Natrijev škroboglikolat, vrste A

Povidon K30

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijev stearat

Film ovojnica:

Hipromeloza

Makrogol

Titanijev dioksid (E171)

Talk

Željezov oksid, žuti (E172) - samo za 5 mg i 10 mg filmom obložene tablete

Željezov oksid, crveni (E172) - samo za 5 mg i 10 mg filmom obložene tablete

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (Al/Al): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 ili 100 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sobycor 2,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-251162668

Sobycor 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-469370012

Sobycor 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-668320884

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31.05.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 02.02.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. svibnja 2023.