

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Sobycor 2,5 mg filmom obložena tableta
Sobycor 5 mg filmom obložena tableta
Sobycor 10 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg, 5 mg ili 10 mg bisoprolol fumarata.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci, 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 razdjelnim urezom na jednoj strani. Tableta se može podijeliti na dvije jednake doze.

Sobycor 5 mg filmom obložene tablete su svijetlo smeđkasto žute, ovalne, blago bikonveksne filmom obložene tablete s razdjelnim urezom na jednoj strani. Tableta se može podijeliti na dvije jednake doze.

Sobycor 10 mg filmom obložene tablete su svijetlo smeđkasto žute, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete s razdjelnim urezom na jednoj strani i ukošenim rubovima. Tableta se može podijeliti na dvije jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije.

Liječenje koronarne bolesti srca (angine pectoris).

Liječenje stabilnog hroničnog zatajenja srca sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijevog ventrikula uz liječenje ACE inhibitorima, diureticima i po izboru srčanim glikozidima (za dodatne informacije vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija i angina pectoris

Odrasli

Dozu treba prilagoditi individualno. Uobičajena doza je 10 mg jednom dnevno s maksimalnom preporučenom dozom od 20 mg dnevno. Kod nekih pacijenata 5 mg dnevno može biti dovoljno.

Pacijenti s oštećenjem bubrega ili jetre

Kod pacijenata s poremećajima rada jetre ili bubrega, blage do umjerene jakosti, u pravilu nije potrebno prilagođavanje doze. Kod pacijenata sa završnim stadijem oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 20 ml/min) ili funkcije jetre, doza ne smije prelaziti 10 mg bisoprolola jednom dnevno. Trebaju se koristiti manje doze. Iskustva s korištenjem bisoprolol kod pacijenata na dijalizi su ograničena, ali nema dokaza koji potkrepljuju potrebu za promjenom doze.

Stariji pacijenti

Obično nije potrebno podešavati dozu, no 5 mg dnevno može biti dovoljno kod nekih pacijenata; kod drugih odraslih osoba dozu će možda biti potrebno smanjiti u slučajevima teške disfunkcije bubrega ili jetre.

Pedijatrijska populacija

Ne postoje iskustva sa primjenom bisoprolola u pedijatrijaskoj populaciji, stoga se njegova primjena ne može preporučiti kod pedijatrijskih pacijenata.

Stabilno hronično zatajenje srca

Odrasli

Standardno liječenje hroničnog 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 pacijenti trebaju biti stabilni (bez akutnog zatajenja).

Preporučljivo je da ljekar koji liječi treba imati iskustva u liječenju hroničnog zatajenja srca.

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

Faza titracije

Liječenje stabilnog hroničnog zatajenja srca bisoprololom zahtijeva razdoblje titracije.

Liječenje bisoprololom treba početi postepenim povećavanjem doze prema sljedećim koracima:

- 1,25 mg jednom dnevno tokom sedam dana, ako je podnošljivost dobra, dozu povećati na
- 2,5 mg jednom dnevno daljnjih sedam dana, ako je podnošljivost dobra, dozu povećati na
- 3,75 mg jednom dnevno daljnjih sedam dana, ako je podnošljivost dobra, dozu povećati na
- 5 mg jednom dnevno tokom sljedeće 4 sedmice, ako je podnošljivost dobra, dozu povećati na
- 7,5 mg jednom dnevno tokom sljedeće 4 sedmice, ako je podnošljivost dobra, dozu povećati na
- 10 mg jednom dnevno za terapiju održavanja.

Maksimalna preporučena doza je 10 mg jednom dnevno.

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

Promjena terapije

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

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

Ponovno uvođenje i/ili povećanje doze bisoprolola treba se razmatrati samo ako je pacijent ponovo stabilan.

Pacijenti s oštećenjem bubrega ili jetre

Ne postoje podaci koji se odnose na farmakokinetiku bisoprolola kod pacijenata s hroničnim zatajenjem srca i oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Povećanje doze kod ove populacije treba stoga provoditi uz dodatan oprez.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji pedijatrijsko iskustvo s bisoprololom, stoga se njegova primjena ne može preporučiti kod pedijatrijskih pacijenata.

Liječenje s bisoprololom je po pravilu dugotrajna terapija. Terapija s bisoprololom se ne smije iznenada prekidati, jer to može dovesti do prolaznog pogoršanja pacijentovog zdravstvenog stanja. Posebno kod pacijenata sa koronarnom bolesti srca liječenje ne treba naglo zaustavljati. Ako se razmatra prekid terapije, preporučuje se postepeno reduciranje doze.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

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

4.3 Kontraindikacije

Bisoprolol je kontraindiciran kod pacijenata s sljedećim stanjima:

- preosjetljivosti na bisoprolol ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1
- akutno zatajenje srca ili tokom epizoda dekompenzacije zatajenja srca kod kojih je potrebna i.v. inotropna terapija
- kardiogeni šok
- AV blok drugog ili trećeg stepena (bez električnog stimulatora srca)
- sindrom bolesnog sinusa
- sinoatrijski blok
- simptomatična bradikardija (rad srca manji od 60 otkucaja/min. prije početka terapije)
- simptomatična hipotenzija (sistolčki krvni pritisak < 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

Liječenje stabilnog hroničnog zatajenja srca bisoprololom treba početi sa posebnom fazom titracije lijeka (vidjeti dio 4.2)

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

Uvođenje i prekid liječenja bisoprololom zahtijeva redovito praćenje.

Ne postoji terapijsko iskustvo o liječenju zatajenja srca sa bisoprololom kod pacijenata sa sljedećim bolestima i stanjima:

- inzulin ovisni diabetes mellitus (tip I)
- teško oštećena funkcija bubrega
- teško oštećena funkcija jetre
- restriktivna kardiomiopatija
- kongenitalna srčana bolest
- hemodinamski značajna organska valvularna bolest
- miokardijalni infarkt unatrag 3 mjeseca

Bisoprolol se mora primjenjivati s oprezom kod:

- bronhospazma (bronhijalna astma, opstruktivna bolest respiratornih puteva);
- dijabetesa mellitusa s velikim fluktuacijama vrijednosti glukoze u krvi; simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, lupanje srca i znojenje) mogu se prikriti;
- strogog gladovanja;
- kontinuirane desenzitizacijske terapije. 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 stepena;
- Prinzmetalove angine;
- Primijećeni su slučajevi koronarnog vazospazma. Unatoč visokoj beta1-selektivnosti, napadi angine ne mogu se u potpunosti isključiti kada se bisoprolol daje pacijentima s Prinzmetalovom anginom;
- periferne arterijske okluzivne bolesti (naročito tokom uvođenja terapije može doći do pojačanih tegoba);
- opšta anestezija.

Kod pacijenata koji su podvrgnuti opštoj anesteziji, beta blokada smanjuje pojavu aritmije i miokardijalne ishemije tokom indukcije i intubacije te tokom postoperativnog razdoblja. Trenutno se preporučuje nastavak održavanja beta blokade i perioperativno. Anestezijolog mora znati za beta blokadu zbog mogućih interakcija s drugim lijekovima, što može uzrokovati bradiaritmiju, atenuaciju refleksa tahikardije i smanjiti refleksnu sposobnost kompenzacije gubitka krvi. Ukoliko je prije operacije nužno ukinuti terapiju beta-blokatorima, to se treba provoditi postepeno i treba se dovršiti u roku od 48 sati prije anestezije.

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

Iako kardioselektivni (beta1) blokatori, poput bisoprolola, mogu imati manji učinak na funkciju pluća od neselektivnih beta-blokatora, potrebno je izbjegavati njihovu primjenu u bolesnika s hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, kao i sve ostale blokatore beta-receptora, 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 bronhijalne astme ili druge hronične opstruktivne bolesti pluća, koja može izazvati simptome, potrebno je istovremeno primijeniti bronhodilatatore. Ponekad se može povećati otpor respiratornih puteva kod pacijenata koji imaju astmu, stoga će se možda morati povećati doza beta 2-stimulatora.

Pacijentima s psorijazom ili anamnezom psorijaze, beta-blokatore (npr. bisoprolol) treba davati samo nakon pažljive procjene koristi i rizika.

U pacijenata s feohromocitomom, bisoprolol se ne smije primjenjivati prije blokade alfa-receptora.

Tokom liječenja bisoprololom mogu se prikriti simptomi tireotoksikoze.

Kao i kod ostalih beta-blokatora i bisoprolol može povećati i osjetljivost na alergene i intenzitet anafilaktičnih reakcija.

Natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

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

Antiaritmici klase I (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): može biti pojačan učinak na vrijeme atrioventrikularnog provođenja te povećan negativan inotropni učinak.

Antihipertenzivi sa središnjim djelovanjem kao što su klonidin i drugi (npr. metildopa, moksonodin, rilmenidin): istovremena primjena antihipertenziva sa središnjim djelovanjem može pogoršati zatajenje srca putem smanjenja središnjeg tonusa simpatikusa (smanjeni rad srca, minutnog volumena srca, vazodilatacije).

Nagli prekid, osobito ako je on prije prekida liječenja beta-blokatorima, može povećati rizik pojave povratne hipertenzije.

Kombinacije koje se moraju primjenjivati s oprezom

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

Antiaritmici klase III (npr. amiodaron): može biti pojačan učinak na vrijeme atrioventrikularnog provođenja.

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

Parasimpatomimetici: istovremena primjena može povećati vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja i 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 opštoj anesteziji također vidjeti dio 4.4.).

Glikozidi digitalisa: smanjenje rada srca, povećanje vremena atrio-ventrikularnog provođenja.

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

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

Simpatomimetici koji aktiviraju β - i α -adrenoreceptore (npr. noradrenalin, adrenalin): kombinacija s bisoprololom može poništiti prikrivanje vazokonstriktorskih učinaka ovih supstanci putem α -adrenoreceptora dovodeći do porasta krvnog pritiska i pogoršanja intermitentne klaudikacije. Za takve interakcije smatra se da su češće kod primjene neselektivnih β -blokatora.

Istovremena primjena antihipertenziva kao i drugih lijekova s potencijalom snižavanja krvnog pritiska (npr. triciklički antidepresivi, barbiturati, fenotiazini) mogu 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 efekte koji mogu uzrokovati štetne efekte na trudnoću i/ili fetus/novorodjenče. Uopšteno, blokatori beta-adrenoreceptora smanjuju placentarnu perfuziju, što se povezuje sa zaostajanjem u rastu, unutarmaterničnom smrću, pobačajem ili preranim porodom. Mogu se pojaviti nuspojave (npr. hipoglikemija i bradikardija) kod fetusa i novorođenčadi. Ako je nužno liječenje blokatorima beta-adrenoreceptora, preferira se uzimanje selektivnih blokatora beta1 adrenoreceptora.

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Stoga se dojenje tokom primjene bisoprolola ne preporučuje.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Kod ispitivanja pacijenata s koronarnom bolešću srca bisoprolol nije smanjio sposobnost upravljanja vozilima. Međutim, sposobnost upravljanja vozilima i mašinama može biti smanjena zbog individualnih varijacija u reakcijama na lijek. Ovo treba uzeti u obzir osobito na početku liječenja, nakon promjene lijeka 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)

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Psihijatrijski poremećaji			poremećaji spavanja, depresija	noćne more, halucinacije	
Poremećaji nervnog sistema		omaglica, glavobolja		sinkopa	
Poremećaji oka				smanjeno lučenje suza (treba uzeti u obzir ako pacijent koristi leće)	konjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta				poremećaji sluha	
Srčani poremećaji	bradikardija	pogoršanje zatajenja srca	poremećaji AV-provođenja		
Vaskularni poremećaji		osjećaj hladnoće ili obamrlosti udova, hipotenzija	ortostatska hipotenzija		
Poremećaji respiratornog sistema, prsišta i sredoprsta			bronhospazam kod pacijenata s bronhijalnom astmom ili s anamnezom opstruktivne bolesti respiratornih puteva	alergijski rinitis	
Poremećaji probavnog sistema		probavne tegobe 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 ili pogoršati psorijazu ili inducirati osip nalik psorijazi, alopeciju
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			slabost i grčenje mišića		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				erektilna disfunkcija	
Opšti		astenija, umor			

Odobreno
ALMBIH
23.12.2024.

poremećaji i reakcije na mjestu primjene					
Pretrage				povišeni trigliceridi, povišeni enzimi jetre (ALAT, ASAT).	

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Kod predoziranja (npr. dnevna doza od 15 mg umjesto 7,5 mg) zabilježeni su slučajevi AV bloka trećeg stepena, bradikardije i omaglice. Uopšteno, 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 kod pacijenata s hipertenzijom i/ili koronarnom bolesti srca koji se manifestiraju bradikardijom i/ili hipotenzijom; svi pacijenti su se oporavili. Postoje velike interindividualne razlike u osjetljivosti na jednostruku visoku dozu bisoprolola, a pacijenti sa zatajenjem srca su vjerovatno vrlo osjetljivi. Zbog toga je kod tih pacijenata obavezno započeti liječenje postepenim 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 opšte mjere, kada je to klinički opravdano.

Bradikardija: atropin primijenite intravenozno. Ako odgovor nije odgovarajući, može se oprezno dati izoprenalin ili druga supstanca s pozitivnim kronotropnim osobinama. Pod određenim okolnostima može biti potrebno transvenozno postavljanje elektrostimulatora srca.

Hipotenzija: potrebno je primijeniti intravenozne tekućine i vazopresore. Koristan može biti glukagon primijenjen intravenozno.

AV-blok (drugog ili trećeg stepena): pacijente treba pomno pratiti i liječiti infuzijom izoprenalina ili transvenoznim postavljanjem elektrostimulatora srca.

Akutno pogoršanje zatajenja srca: i.v. primijenite diuretike, inotropna sredstva, vazodilatatore.

Bronhospazam: primijenite terapiju bronhodilatatorima kao što su izoprenalin, beta 2-simpatomimetici i/ili aminofilin.

Hipoglikemija: i.v. primijenite glukozu.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

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

Mehanizam djelovanja

Bisoprolol je visoko selektivan blokator beta1-adrenoreceptora bez intrinzičke stimulirajuće i relevantne aktivnosti na stabilizaciju membrane. Pokazuje nizak afinitet za beta2-receptor glatkih mišića bronhija i krvnih žila te za beta2-receptore kod metaboličke regulacije. Stoga se ne očekuje da će bisoprolol uticati na otpornost respiratornih puteva i metaboličke učinke posredovane beta2-receptorima. Njegova beta1 selektivnost proteže se izvan terapijskog raspona doze.

Farmakodinamički efekti

Kao i kod drugih β 1-blokatora, nije jasan način djelovanja u hipertenziji, ali poznato je da bisoprolol znatno snižava nivo renina u plazmi.

Kod pacijenata s anginom, blokada β 1-receptora smanjuje rad srca i time se smanjuje potreba za kisikom. Stoga je bisoprolol efikasan u eliminaciji ili smanjenju simptoma.

Kod akutne primjene kod pacijenata s koronarnom bolesti srca bez hroničnog zatajenja srca bisoprolol smanjuje rad srca i udarni volumen te minutni volumen srca i potrošnju kisika. Kod dugotrajne primjene smanjuje se početno povišena periferna rezistencija.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ukupno je 2647 pacijenata uključeno u CIBIS II kliničko ispitivanje. 83% (n=2,202) bilo je u NYHA stepena III, a 17% (n= 445) bilo je u NYHA stepena IV. Oni su imali stabilno simptomatsko sistoličko zatajenje srca (ejekcijska frakcija <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. Tokom uvođenja terapije i titracije bisoprolola, uočena je hospitalizacija zbog bradikardije (0,53%), hipotenzije (0,23%) i akutne dekompenzacije (4,97%), ali ona nije bila učestalija nego kod placebo-grupe (0%, 0,3% i 6,74%). Broj fatalnih moždanih udara i ishemijskih moždanih udara tokom ukupnog razdoblja ispitivanja iznosio je 20 u grupi liječenoj bisoprololom, a 15 u grupi koja je primala placebo.

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

Postojao je trend veće učestalosti pogoršanja hroničnog zatajenja srca kada se bisoprolol primjenjivao u prvih 6 mjeseci liječenja. Neinferiornost prvog liječenja bisoprololom u odnosu na prvo liječenje enalaprilom nije dokazana u analizi prema protokolu, iako su te dvije strategije početnog liječenja hroničnog 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 kod starijih pacijenata s blagim do umjerenim oblikom hroničnog zatajenja srca.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralne primjene bisoprolol se apsorbira te njegova biološka raspoloživost iznosi oko 90%.

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 u plazmi od 10-12 sati daje 24 satni učinak nakon doziranja jednom dnevno.

Linearnost

Kinetika bisoprolola je linearna i ne ovisi o dobi pacijenata.

Posebna populacija

Budući da se eliminacija obavlja u bubrezima i jetri u jednakom omjeru, nije potrebo podešavati dozu kod pacijenata s oštećenom funkcijom jetre ili bubrežnom insuficijencijom. Nije ispitana farmakokinetika kod pacijenata sa stabilnim hroničnim zatajenjem srca i oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Kod pacijenata s hroničnim zatajenjem srca (NYHA stupanj III) razine bisoprolola u plazmi su veće, a poluvrijeme eliminacije je produženo 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 iznosi 17 ± 5 sati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinički podaci nisu otkrili nikakve posebne opasnosti za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili karcinogenosti. 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 supstanci

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 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Lijek čuvajte u originalnom pakovanju, radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC//Al): 30-filmom obloženih tableta, u kutiji.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Odobreno
ALMBIH
23.12.2024.

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljebarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Krka Farma d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125A, Sarajevo, BiH

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sobycor, 2,5 mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-1725/24, od 23.12.2024.godine

Sobycor, 5 mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-1726/24, od 23.12.2024.godine

Sobycor, 10 mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-1727/24, od 23.12.2024.godine

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

23.12.2024.godine

**Odobreno
ALMBIH
23.12.2024.**