

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kordobis 1,25 mg tablete

Kordobis 2,5 mg tablete

Kordobis 5 mg tablete

Kordobis 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kordobis 1,25 mg tablete: jedna tableta sadrži 1,25 mg bisoprololfumarata.

Kordobis 2,5 mg tablete: jedna tableta sadrži 2,5 mg bisoprololfumarata.

Kordobis 5 mg tablete: jedna tableta sadrži 5 mg bisoprololfumarata.

Kordobis 10 mg tablete: jedna tableta sadrži 10 mg bisoprololfumarata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Kordobis 1,25 mg tableta je bijela do gotovo bijela, okrugla, bikonveksna tableta.

Kordobis 2,5 mg tableta je bijela do gotovo bijela, okrugla, bikonveksna tableta s razdjelnom crtom na jednoj strani.

Kordobis 5 mg tablete je bijela do gotovo bijela, okrugla, bikonveksna tableta s razdjelnom crtom na jednoj strani.

Kordobis 10 mg tableta je bijela do gotovo bijela, okrugla, bikonveksna tableta s razdjelnom crtom na jednoj strani.

Samo Kordobis 2,5 mg, Kordobis 5 mg i Kordobis 10 mg tablete se mogu prepoloviti.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Liječenje stabilnog kroničnog, umjerenog do teškog zatajenja srca sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijevog ventrikula (istisna frakcija ≤ 35 %, procijenjena ehokardiografijom), kao dopuna ACE inhibitorima i diureticima, a kada je potrebno i srčanim glikozidima (za

dodatne informacije vidjeti dio 5.1).

- Liječenje hipertenzije.
- Liječenje koronarne bolesti srca (angina pectoris).

4.2 Doziranje i način primjene

Kordobis tablete treba uzimati ujutro, uz obrok ili neovisno o obroku. Tabletu treba progutati cijelu, s tekućinom i ne smije se žvakati.

Stabilno kronično, umjereno do teško zatajenje srca

Bolesnici moraju imati stabilno kronično zatajenje srca, bez akutnog zatajenja tijekom proteklih šest tjedana, a protekla dva tjedna morali su primati uglavnom nepromijenjenu, osnovnu terapiju. Prije primjene bisoprolola morali su primati optimalnu dozu ACE inhibitora (ili blokatora angiotenzinskih receptora u slučaju nepodnošenja ACE inhibitora), beta blokatora i diuretika, a kada je potrebno, srčanih glikozida.

Preporučuje se da liječnik koji liječi bolesnika bude iskusan u liječenju bolesnika s kroničnim zatajenjem srca.

Tijekom razdoblja titriranja, ili nakon njega, može se pojaviti prolazno pogoršanje zatajenja srca, hipotenzija ili bradikardija.

Titriranje

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca bisoprololom treba započeti niskim dozama i titrirati prema shemi navedenoj u nastavku.

Liječenje bisoprololom treba započeti postupnim povećavanjem doze prema sljedećim koracima:

- 1,25 mg jedanput na dan tijekom tjedan dana; ako se dobro podnosi, povećati dozu na
- 2,5 mg jedanput na dan tijekom sljedećeg tjedna; ako se dobro podnosi, povećati dozu na
- 3,75 mg jedanput na dan tijekom sljedećeg tjedna; ako se dobro podnosi, povećati dozu na
- 5 mg jedanput na dan tijekom sljedeća 4 tjedna; ako se dobro podnosi, povećati dozu na
- 7,5 mg jedanput na dan tijekom sljedeća 4 tjedna; ako se dobro podnosi, povećati dozu na
- 10 mg jedanput na dan i to je terapija održavanja.

Tijekom faze titriranja preporučuje se pomno praćenje vitalnih znakova (puls, krvni tlak) i znakova pogoršanja zatajenja srca. Znakovi se mogu pokazati već prvi dan nakon uvođenja terapije.

Maksimalna preporučena doza je 10 mg jedanput na dan.

Modifikacija liječenja

Ukoliko bolesnik ne podnosi dobro maksimalnu preporučenu dozu, treba razmotriti postupno smanjenje doze.

U slučaju prolaznog pogoršanja zatajenja srca, hipotenzije ili bradikardije, preporučuje se ponovo razmotriti doziranje lijekova koji se koriste istodobno s bisoprololom. Također će možda biti potrebno privremeno smanjiti dozu bisoprolola ili razmotriti njegovo ukidanje.

Kad se kod bolesnika ponovo postigne stabilno stanje, treba razmotriti ponovno uvođenje ili povećanje doze bisoprolola.

Ukoliko se razmatra prekid liječenja, preporučuje se postupno smanjivanje doze, jer bi naglo povlačenje lijeka moglo dovesti do akutnog pogoršanja bolesnikovog stanja.

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca bisoprololom u pravilu je dugotrajno.

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Nema podataka o farmakokinetici bisoprolola u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca i oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Stoga u tih bolesnika povišenje doze treba provoditi uz dodatni oprez.

Starije osobe

Dozu ne treba prilagođavati.

Pedijatrijska populacija

Nema iskustava s primjenom bisoprolola u djece pa se primjena lijeka u toj populaciji ne može preporučiti.

Hipertenzija i koronarna bolest srca (angina pectoris)

Odrasli

Kod obje terapijske indikacije uobičajena doza je 5 mg jedanput na dan, a ukoliko je potrebno, dozu se može povećati na 10 mg jedanput na dan. Maksimalna preporučena doza je 20 mg jedanput na dan.

U svim slučajevima dozu je potrebno individualno prilagoditi, osobito u skladu sa srčanim ritmom i uspješnosti terapije.

Trajanje terapije

Liječenje bisoprololom u pravilu je dugotrajna terapija. Terapija bisoprololom ne smije se iznenada prekidati jer može doći do prolaznog pogoršanja bolesnikovog zdravstvenog stanja. To je osobito važno kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca. Ukoliko je potrebno, preporučuje se dozu reducirati postupno.

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

U bolesnika s poremećajima funkcije jetre ili bubrega, blage do umjerene jakosti, u pravilu nije potrebno prilagođavanje doze. U bolesnika sa završnim stadijem oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 20 ml/min) ili s ozbiljnim poremećajima rada jetre, doza ne smije biti veća od 10 mg bisoprolola jedanput na dan.

Iskustva s primjenom bisoprolola kod bolesnika na hemodijalizi su ograničena, međutim nema podataka koji bi ukazivali da bi način doziranja trebao biti promijenjen.

Starije osobe

Dozu ne treba prilagođavati.

Pedijatrijska populacija

Nema iskustava s primjenom bisoprolola u djece pa se primjena lijeka u toj populaciji ne može preporučiti.

4.3. Kontraindikacije

Bisoprolol je kontraindiciran u bolesnika s:

- akutnim zatajenjem srca i tijekom epizoda dekompenzacije zatajenja srca, zbog kojih je nužna inotropna intravenska terapija,
- kardiogenim šokom,
- AV-blokom drugog ili trećeg stupnja (bez elektrostimulatora srca),
- sindromom bolesnog sinusnog čvora,

- sinus-atrijskim blokom,
- simptomatskom bradikardijom, tj. s brojem otkucaja manjim od 60/min prije početka terapije,
- simptomatskom hipotenzijom (sistolčki krvni tlak manji od 100 mm Hg),
- teškom bronhalnom astmom ili teškom kroničnom opstruktivnom bolesti pluća,
- teškim oblicima okluzivne bolesti perifernih arterija i teškim oblicima Raynaudovog sindromoma,
- neliječenim feokromocitomom (vidjeti dio 4.4),
- metaboličkom acidozom,
- preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje stabilnog kroničnog zatajenja srca bisoprololom zahtjeva fazu titracije lijeka.

Naročito kod bolesnika 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.

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

Bisoprolol se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika:

- s bronhospazmom (bronhalna astma, opstruktivne bolesti dišnih putova),
- sa šećernom bolesti i velikim fluktuacijama vrijednosti glukoze u krvi; simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije i znojenje) mogu biti prikriveni,
- koji strogo gladuju,
- u kojih je u tijeku postupak desenzibilizacije. Kao i ostali beta-blokatori, i bisoprolol može povećati osjetljivost na alergene i pojačati anafilaktične reakcije. Primjenom adrenalina u tim slučajevima ne postiže se uvijek očekivani terapijski učinak.
- s AV-blokom prvog stupnja,
- s Prinzmetalovom anginom,
- s okluzivnom bolesti perifernih arterija (mogu se pojačati smetnje, osobito na početku terapije),

- u općoj anesteziji.

Bolesnicima sa psorijazom, u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, beta-blokatori (npr. bisoprololfumarat) se smiju davati tek nakon što se pažljivo procjene koristi nad rizikom.

Primjenom bisoprolola mogu se prikriti simptomi tireotoksikoze.

Bolesnicima s feokromocitomom bisoprolol se smije dati tek nakon blokiranja alfa-receptora.

U bolesnika u općoj anesteziji, beta-blokadom se smanjuje pojavnost aritmija i ishemije miokarda tijekom indukcije i intubacije, te u postoperacijskom razdoblju. Preporuka je da se održavajuća beta-blokada nastavi i perioperacijski. Anesteziolog mora biti svjestan da bolesnik uzima beta-blokatore zbog mogućih interakcija s ostalim lijekovima, zbog kojih su moguće bradiaritmije, atenuacija refleksne tahikardije i smanjena sposobnost refleksne kompenzacije gubitka krvi. Ako se ocijeni da je primjenu beta-blokatora nužno prekinuti prije kirurškog zahvata, to treba učiniti postupno i dovršiti oko 48 sati prije anestezije.

Pri bronhalnoj astmi ili kroničnim opstruktivnim bolestima pluća koje mogu prouzročiti simptome, treba istodobno primijeniti i bronhodilatacijsko liječenje. Katkada u bolesnika s astmom može porasti otpor u dišnim putovima te se stoga može pokazati potrebnim povećati dozu beta 2-agonista.

Nema iskustava s primjenom bisoprololfumarata u bolesnika sa sljedećim bolestima i stanjima:

- šećerna bolest ovisna o inzulinu (tip I),
- teško oštećenje funkcije bubrega (serumski kreatinin >300 mikromol/l),
- teško oštećenje funkcije jetre,
- restriktivna kardiomiopatija,
- prirođena bolest srca,
- hemodinamski značajna organska bolest zalistaka,
- infarkt miokarda unutar prethodna 3 mjeseca.

Ne preporučuje se kombinacija bisoprolola s kalcijevim antagonistima verapamilskog i diltiazemskog tipa, s antiaritmicima I. skupine niti s antihipertenzivima koji djeluju na središnji

živčani sustav; za pojedinosti vidjeti dio 4.5.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

- Antagonisti kalcija verapamilskog tipa, i u manjoj mjeri diltiazemskog tipa – imaju negativan utjecaj na kontraktilnost i atrio-ventrikularnu provodljivost. Intravenska primjena antagonista kalcija tipa verapamila u bolesnika koji koriste beta-blokator može izazvati duboku hipotenziju i AV blok.
- Antiaritmici I.skupine (npr. kinidin, disopiramid; lidokain, fenitoin; flekainid, propafenon) - ta se kombinacija ne preporučuje bolesnicima s umjerenim do teškim zatajenjem srca jer se može produžiti vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja i pojačati negativni inotropni učinak.
- Antihipertenzivi s djelovanjem na središnji živčani sustav, poput klonidina i drugih (npr. metildopa, moksonodin, rilmenidin) – pri istodobnoj primjeni s antihipertenzivima koji djeluju na središnji živčani sustav, može se pogoršati zatajenje srca zbog slabljenja središnjeg simpatičkog tonusa (usporenje srčanog ritma i smanjenje minutnog volumena srca, vazodilatacija). Naglim prekidom uzimanja lijeka, osobito prije obustave beta-blokatora, može se povećati rizik od povratne („rebound“) hipertenzije.

Kombinacije pri kojima je nužan oprez

- Antagonisti kalcija dihidropiridinskog tipa, poput felodipina i amlodipina – pri istodobnoj se primjeni može povećati rizik od hipotenzije, a ne može se isključiti ni porast rizika od daljnjeg pogoršanja ventrikularne funkcije u bolesnika sa zatajenjem srca.
- Antiaritmici I. skupine (npr. kinidin, disopiramid; lidokain, fenitoin; flekainid, propafenon) – potreban je oprez pri primjeni kod bolesnika s hipertenzijom i koronarnom bolesti srca jer može biti produljeno vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja i povećan negativni inotropni učinak.
- Antiaritmici III. skupine (npr. amiodaron) – može se pojačati učinak na vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja.
- Beta-blokatori za vanjsku primjenu (npr. kapi za oči za liječenje glaukoma) mogu dodatno pojačati sistemske učinke bisoprolola.
- Parasimpatomimetici – pri istodobnoj primjeni može se produžiti vrijeme atrio-ventrikularnog provođenja i povećati rizik od bradikardije.

- Inzulin i oralni antidiabetici – dolazi do pojačavanja učinka na sniženje vrijednosti šećera u krvi. Blokodom beta-adrenoreceptora mogu se prikriti simptomi hipoglikemije.
- Anestetici – dolazi do slabljenja refleksne tahikardije i porasta rizika od hipotenzije (za daljnje informacije o općoj anesteziji vidjeti dio 4.4).
- Glikozidi digitalisa – usporavanje frekvencije srca, produženje vremena atrio-ventrikularnog provođenja.
- Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) – ovi lijekovi mogu oslabiti hipotenzivni učinak bisoprolola.
- Beta-simpatomimetici (npr. izoprenalin, dobutamin) – kombinacija s bisoprololom može smanjiti učinak oba lijeka.
- Simpatomimetici koji aktiviraju i beta- i alfa-adrenoreceptore (npr. noradrenalin, adrenalin) – kombinacije s bisoprololom mogu istaknuti njihov vazokonstriksijski učinak posredovan alfa-adrenoreceptorima, što može dovesti do povišenja tlaka i egzacerbacije intermitentne klaudikacije. Smatra se da su te interakcije vjerojatnije kada je riječ o neselektivnim beta-blokatorima.
- Pri istodobnoj primjeni s antihipertenzivima, kao i s drugim lijekovima koji snižuju krvni tlak (npr. triciklički antidepresivi, barbiturati, fenotiazini) može se povećati rizik od hipotenzije.

Kombinacije o kojima treba voditi računa

- Meflokin – povećani rizik od bradikardije.
- Inhibitori monoamino oksidaze (osim inhibitora MAO-B) – pojačani hipotenzivni učinak beta-blokatora, ali i veći rizik od hipertenzivne krize.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Farmakološki učinci bisoprolola su takvi da mogu štetno djelovati na trudnoću i/ili na plod/novorodjenče. Općenito, blokatori beta-adrenoreceptora smanjuju perfuziju posteljice, što može biti povezano sa zaostajanjem u rastu, intrauterinom smrću, pobačajem i prijevremenim porođajem. U ploda i u novorođenčeta mogu se javiti nuspojave (npr. hipoglikemija i bradikardija). Ako je primjena blokatora beta-adrenoreceptora nužna, prednost treba dati selektivnim blokatorima beta1-adrenoreceptora.

Bisoprolol se ne smije davati tijekom trudnoće, osim ako doista nije nužno. Ocijeni li se da je primjena bisoprolola nužna, treba pratiti utero-placentni protok krvi i rast ploda. U slučaju štetnih učinaka na trudnoću ili na fetus, treba razmotriti primjenu zamjenskog lijeka. Novorođenče treba pažljivo pratiti; simptomi hipoglikemije i bradikardija općenito se mogu očekivati unutar prvih 3 dana.

Dojenje

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U ispitivanju koje je obuhvatilo bolesnike s koronarnom bolešću srca, bisoprolol nije utjecao na sposobnost upravljanja vozilima ni strojevima. No, zbog individualnih varijacija u reakciji na lijek, sposobnost upravljanja vozilima i strojevima može biti umanjena. To osobito treba uzeti u obzir na početku liječenja te pri promjeni lijeka i uzimanju alkohola.

4.8. Nuspojave

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja bisoprolola u promet razvrstane su prema učestalosti na:

vrlo često ($\geq 1/10$);

često ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$);

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Pretrage

Rijetko: povišene razine triglicerida, povišene razine jetrenih enzima (AST, ALT)

Srčani poremećaji

Vrlo često: bradikardija (u bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem).

Često: pogoršanje prije postojećeg srčanog zatajenja (u bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem).

Manje često: poremećaji AV-provođenja, pogoršanje zatajenja srca (u bolesnika s hipertenzijom ili anginom pektoris), bradikardija (u bolesnika s hipertenzijom ili anginom pektoris).

Poremećaji uha i labirinta

Rijetko: poremećaji sluha.

Poremećaji oka

Rijetko: smanjena količina suza (o tome treba voditi računa ako bolesnik nosi kontaktne leće).

Vrlo rijetko: konjunktivitis.

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina, povraćanje, proljev, zatvor.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor*, astenija (bolesnici s kroničnim zatajenjem srca), malaksalost*(u bolesnika s hipertenzijom ili anginom pektoris).

Manje često: astenija (bolesnici s hipertenzijom ili anginom pektoris).

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: hepatitis.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: mišićna slabost i grčevi

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica*, glavobolja*.

Rijetko: sinkopa

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: poremećaji spavanja, depresija.

Rijetko: noćne more, halucinacije.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Rijetko: poremećaji potencije.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: bronhospazam u bolesnika s bronhalnom astmom ili s opstruktivnom bolesti dišnih putova u anamnezi.

Rijetko: alergijski rinitis.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: reakcije preosjetljivosti (svrbež, crvenilo, osip).

Vrlo rijetko: beta-blokatori mogu izazvati ili pogoršati psorijazu ili inducirati osip nalik na psorijazu; alopecija.

Krvožilni poremećaji

Često: osjećaj hladnoće i utrnulosti u udovima, hipotenzija posebno u bolesnika sa srčanim zatajenjem

Manje često: ortostatska hipotenzija

*Ovi se simptomi javljaju osobito na početku terapije. Općenito su blagi i obično prolaze unutar 1-2 tjedna.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Odsjek za farmakovigilanciju, Roberta Frangeša Mihanovića 9, 10 000 Zagreb, Republika Hrvatska, fax: + 385 (0)1 4884 119, website: www.halmed.hr, e-mail: nuspojave@halmed.hr

4.9. Predoziranje

Kod predoziranja (npr. dnevna doza od 15 mg umjesto 7,5 mg) prijavljeni su AV-blok III. stupnja, bradikardija i omaglica. Najčešći simptomi koji se, općenito, mogu očekivati pri predoziranju beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna insuficijencija srca i hipoglikemija. Dosad je prijavljeno svega nekoliko slučajeva predoziranja (najviše: 2000 mg) bisoprololom u bolesnika s hipertenzijom i/ili koronarnom bolesti srca, u kojih su nastupile

bradikardija i/ili hipotenzija; svi su se bolesnici oporavili. Postoji širok raspon individualnih varijacija u osjetljivosti na jednokratnu, veliku dozu bisoprolola, a bolesnici sa zatajenjem srca vjerojatno su vrlo osjetljivi. Stoga, terapiju u tih bolesnika obvezno treba započeti postupnim titriranjem doze prema onim većima, u skladu sa shemom navedenom u dijelu 4.2.

U slučaju predoziranja, primjenu bisoprolola treba prekinuti i osigurati suportivno i simptomatsko liječenje. Ograničeni dostupni podaci pokazuju da se bisoprolol teško dijalizira. Na temelju očekivanih farmakoloških učinaka i na temelju preporuka za druge beta-blokatore, treba razmotriti provedbu niže navedenih općih mjera, kad je to klinički opravdano.

Bradikardija: treba dati atropin intravenski. Ako odgovor ne bude zadovoljavajući, može se oprezno dati izoprenalin ili drugi lijek s pozitivnim kronotropnim svojstvima. U nekim se slučajevima može pokazati nužnim uvođenje transvenskog elektrostimulatora srca.

Hipotenzija: treba intravenski dati tekućinu i vazopresore. Može koristiti i intravenska primjena glukagona.

AV-blok (drugog ili trećeg stupnja): bolesnika treba pažljivo pratiti i primijeniti izoprenalin u infuziji ili uvesti transvenski elektrostimulator srca.

Akutno pogoršanje zatajenja srca: treba dati intravenski diuretike, inotropne lijekove, vazodilatatore.

Bronhospazam: primijeniti bronhodilatator, npr. izoprenalin, beta2-simpatomimetike i/ili aminofilin.

Hipoglikemija: treba dati glukozu intravenski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav; Blokatori beta-adrenergičkih receptora; Blokatori beta- receptora; Blokatori beta- receptora, selektivni.

ATK oznaka: C07AB07

Bisoprololfumarat je visokoselektivni blokator beta1-adrenoreceptora, bez intrinzične stimulacijske i bez relevantne stabilizirajuće aktivnosti na membranu. Ima samo slabi afinitet za beta2-receptore glatkih mišića bronha i krvnih žila, kao i za beta2-receptore zadužene za regulaciju metabolizma. Stoga općenito ne treba očekivati da će bisoprolol fumarat utjecati na otpor u dišnim putovima ni na metaboličke učinke posredovane beta2-receptorima. Svoju beta1-selektivnost zadržava i izvan raspona terapijskih doza.

U ispitivanju CIBIS II bilo je uključeno ukupno 2647 bolesnika, od kojih 83 % (n = 2202) sa zatajenjem srca NYHA III. stupnja, a 17 % (n = 445) sa zatajenjem srca NYHA IV. stupnja. Svi su imali stabilno, simptomatsko, sistoličko zatajenje srca (istisna frakcija <35 %, procijenjena ehokardiografijom). Ukupna stopa smrtnosti smanjena je sa 17,3 % na 11,8 % (relativno smanjenje za 34 %). Uočeno je i smanjenje postotka iznenadnih smrti (3,6 % vs. 6,3 %, relativno smanjenje za 44 %) te manji broj epizoda zatajenja srca zbog kojih je bila nužna hospitalizacija (12 % vs. 17,6 %, relativno smanjenje za 36 %). Napokon, uočeno je i značajno poboljšanje funkcijskog statusa prema klasifikaciji NYHA. Na početku liječenja i tijekom titracije doze bisoprolola bilo je slučajeva hospitalizacije zbog bradikardije (0,53 %), hipotenzije (0,23 %) i akutne dekompenzacije (4,97 %), no oni nisu bili ništa češći negoli u skupini koja je primala placebo (0 %, 0,3 % i 6,74 %). Broj moždanih udara sa smrtnim ishodom i onih s posljedičnim invaliditetom iznosio je 20 u skupini koja je primala bisoprolol, a 15 u skupini koja je uzimala placebo.

U ispitivanju CIBIS III ispitivano je 1010 bolesnika starosti >65 godina s blagim do umjerenim kroničnim zatajenjem srca (CHF; NYHA II ili III) i lijevom ventrikularnom ejekcijskom frakcijom \leq 35%, a koji prethodno nisu bili liječeni ACE inhibitorima, beta-blokatorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora. Bolesnici su inicijalno liječeni bisoprololom ili enalaprilom u trajanju od 6 mjeseci, a nakon toga kombinacijom bisoprolola i enalaprila u trajanju od 6 do 24 mjeseci.

Kod inicijalne primjene bisoprolola u trajanju od 6 mjeseci, postojao je trend prema većoj učestalosti pogoršanja kroničnog zatajenja srca. Nakon procjene podataka prema protokolu ispitivanja, nije dokazana inferiornost liječenja bisoprololom ili enalaprilom, iako su dva

pristupa liječenju zatajenja srca pokazala sličan stupanj primarno kombiniranog krajnjeg ishoda smrti i hospitalizacije na kraju ispitivanja (32,4% u grupi koja je prvo koristila bisoprolol prema 33,1% u grupi koja je prvo koristila enalapril). Ispitivanje također pokazuje da se bisoprolol može primjenjivati kod starijih bolesnika s blagim do umjerenim kroničnim zatajenjem srca.

Pri akutnoj primjeni u bolesnika s koronarnom bolesti srca bez kroničnog zatajenja srca, bisoprololfumarat usporava srčanu frekvenciju i smanjuje udarni volumen srca, a time smanjuje i minutni volumen srca i potrošnju kisika. Pri kroničnoj se primjeni početno povećani periferni otpor smanjuje.

Jedan od mogućih mehanizama antihipertenzivnog djelovanja beta-blokatora je inhibicija aktivnosti renina u plazmi. Bisoprolol smanjuje odgovor na aktivnost simpatičkog adrenergičkog sustava blokadom beta-receptora u srcu. To uzrokuje smanjenje srčane frekvencije i kontraktilnosti te na taj način smanjuje potrošnju kisika u miokardu, što predstavlja poželjno djelovanje kod bolesnika s anginom pectoris uzrokovanom koronarnom bolesti srca.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bisoprololfumarat se apsorbira iz probavnog sustava, a bioraspoloživost mu nakon oralne primjene iznosi oko 90 %.

Distribucija

Oko 30 % bisoprololfumarata veže se na proteine plazme. Volumen distribucije iznosi 3,5 l/kg.

Eliminacija

Bisoprololfumarat se iz tijela izlučuje preko dva puta. Oko 50 % se metabolizira u jetri do nedjelatnih metabolita, koji se potom izlučuju bubrezima. Preostalih 50 % izlučuje se bubrezima u nemetaboliziranu obliku. Ukupni klirens iznosi oko 15 l/h. Poluvrijeme u plazmi je 10 – 12 sati, a djelovanje traje 24 sata pri doziranju jedanput na dan.

Linearnost/nelinearnost

Kinetika bisoprololfumarata je linearna i ne ovisi o dobi.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega/jetre

Budući da se eliminacija zbiva u jednakom stupnju i u jetri i u bubrezima, bolesnicima s oštećenom jetrenom funkcijom ili s insuficijencijom bubrega dozu ne treba prilagođavati. Farmakokinetika u bolesnika sa stabilnim zatajenjem srca i oštećenom jetrenom ili bubrežnom funkcijom nije ispitana.

Bolesnici s kroničnim zatajenjem srca (III. stupanj prema NYHA)

Razine bisoprolola u plazmi su više, a poluvrijeme duže u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Maksimalna koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže je 64 ± 21 ng/ml pri dnevnoj dozi od 10 mg, a poluvrijeme je 17 ± 5 sati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti. Kao i ostali beta-blokatori, i bisoprololfumarat je pri velikim dozama izazvao toksičnost u majki (smanjeni unos hrane i smanjena tjelesna težina) i embrio/fetalnu toksičnost (veća pojavnost resorpcija, smanjena porođajna težina, zaostajanje u tjelesnom razvoju), no nije iskazao teratogenost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

karmelozanatrij, umrežena

natrijev škroboglikolat, vrste A

magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i i sadržaj spremnika

Kordobis 1,25 mg tablete: 20 (2 x 10) tableta u blisteru (PVC/PVDC/Al).

Kordobis 2,5 mg, Kordobis 5 mg, Kordobis 10 mg tablete: 30 (3 x 10) tableta u blisteru (PVC/PVDC/Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb, Hrvatska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kordobis 1,25 mg tablete: UP/I-530-09/13-02/269

Kordobis 2,5 mg tablete: UP/I-530-09/13-02/270

Kordobis 5 mg tablete: UP/I-530-09/13-02/271

Kordobis 10 mg tablete: UP/I-530-09/13-02/272

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

31. srpanj 2008./16. listopad 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Listopad, 2013.