

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Concor COR 1,25 mg filmsko obložene tablete
Concor COR 2,5 mg filmsko obložene tablete
Concor COR 5 mg filmsko obložene tablete
Concor COR 7,5 mg filmsko obložene tablete
Concor COR 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Concor COR 1,25 mg filmsko obložene tablete: vsaka tableta vsebuje 1,25 mg bisoprololijevega fumarata.
Concor COR 2,5 mg filmsko obložene tablete: vsaka tableta vsebuje 2,5 mg bisoprololijevega fumarata.
Concor COR 5 mg filmsko obložene tablete: vsaka tableta vsebuje 5 mg bisoprololijevega fumarata.
Concor COR 7,5 mg filmsko obložene tablete: vsaka tableta vsebuje 7,5 mg bisoprololijevega fumarata.
Concor COR 10 mg filmsko obložene tablete: vsaka tableta vsebuje 10 mg bisoprololijevega fumarata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Concor COR 1,25 mg filmsko obložene tablete: bele, okrogle, filmsko obložene tablete.
Concor COR 2,5 mg filmsko obložene tablete: bele, filmsko obložene tablete v obliki srca, z zarezo.
Concor COR 5 mg filmsko obložene tablete: rumeno bele filmsko obložene tablete v obliki srca, z zarezo.
Concor COR 7,5 mg filmsko obložene tablete: blede rumene, filmsko obložene tablete v obliki srca, z zarezo.
Concor COR 10 mg filmsko obložene tablete: blede oranžne do svetlo oranžne, filmsko obložene tablete v obliki srca, z zarezo.

Tableta z razdelilno zarezo se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščanja z zmanjšano sistolično funkcijo ventriklov (za dodatne informacije glejte 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Standardno zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja obsega zaviralec ACE (ali antagonist angiotenzinskih receptorjev v primeru intolerance na zaviralce ACE), antagonist beta adrenergičnih receptorjev, diuretik in, kadar je to potrebno, kardiotionični glikozid.

Bolniki naj bi bili stabilni (brez akutnega srčnega popuščanja), ko uvedemo terapijo z bisoprololijevim fumaratom.

Priporočljivo je, da je lečeči zdravnik izkušen v zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja.

Faza titracije

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščanja z bisoprololom zahteva fazo titracije.

Predlagani začetni odmerek je 1,25 mg enkrat na dan. Če bolnik to dobro prenaša, odmerek povečajte na 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg in 10 mg enkrat na dan v intervalu dveh ali več tednov.

Če bolnik povečanje odmerka ne prenaša, zdravljenje vzdržujemo na nižjem odmerku.

Največji priporočeni odmerek je 10 mg enkrat na dan.

Med fazo titracije je priporočljivo natančno spremljanje vitalnih znakov (srčne frekvence, krvnega tlaka) in simptomov poslabšanja srčnega popuščanja.

Spremembe zdravljenja

Če bolnik največjega priporočenega odmerka ne prenaša dobro, lahko doseženi odmerek postopoma tudi zmanjšate.

V primeru prehodnega poslabšanja srčnega popuščanja, hipotenzije ali bradikardije je priporočljivo ponovno oceniti odmerek zdravila, ki se jemlje sočasno. Lahko da bo tudi potrebno začasno znižati ali ukiniti odmerek bisoprololijevega fumarata.

Ko je bolnik ponovno stabilen, je potrebno preučiti ponovno uvedbo in/ali povišanje odmerka bisoprololijevega fumarata.

Če je treba zdravilo ukiniti, odmerek postopoma zmanjšujte, saj lahko nenadna prekinitve vodi do akutnega poslabšanja bolnikovega stanja. Zdravljenja z bisoprololom se ne sme prekiniti nenadno, saj lahko to povzroči prehodno poslabšanje bolezni. Zlasti pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo zdravljenja ne smemo prekiniti nenadoma. Priporočljivo je postopno zmanjševanje dnevnega odmerka.

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščanja z bisoprololijevim fumaratom je običajno dolgotrajno.

Jemanje zdravila

Tablete bisoprololijskega fumarata naj bolniki jemljejo zjutraj, lahko skupaj s hrano. Pogoltnejo naj jih s tekočino, ne smejo pa jih žvečiti.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z jetrno ali ledvično okvaro

Ni podatkov o farmakokinetiki bisoprololijskega fumarata pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in z motnjami delovanja jeter ali ledvic. Pri povečevanju odmerka pri teh skupinah bolnikov je torej potrebna dodatna previdnost.

Starejši bolniki

Odmerka ni potrebno prilagajati.

Pediatrična populacija

Ni izkušenj z uporabo bisoprolola v pediatriji, zato njegove uporabe ni mogoče priporočati pri otrocih.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bisoprolol je kontraindiciran pri bolnikih, ki imajo:

- akutno srčno popuščanje ali v času epizod dekompenzacije srčnega popuščanja, ko je potrebno zdravljenje z i.v. inotropnimi zdravili,
- kardiogeni šok,
- AV blok druge ali tretje stopnje (brez srčnega spodbujevalnika),
- bolezen sinusnega vozla,
- sinoatrialni blok,
- simptomatsko bradikardijo,
- simptomatsko hipotenzijo,
- hudo bronhialno astmo,
- hude oblike periferne arterijske okluzivne bolezni ali hude oblike Raynaudovega sindroma,
- nezdravljen feokromocitom (glejte poglavje 4.4),
- metabolno acidozo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje stabilnega kroničnega srčnega popuščanja z bisoprololom je potrebno začeti s posebno fazo titracije.

Bisoprolol morate uporabljati previdno pri:

- sladkorni boleznimi z velikimi nihanji vrednosti glukoze v krvi; simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije ali znojenje) so lahko tudi prikriti,
- strogem postu,
- sočasnem desenzibilizacijskem zdravljenju. Kot drugi antagonisti beta adrenergičnih receptorjev lahko tudi bisoprolol poveča tako občutljivost za alergene kot tudi jakost anafilaktičnih reakcij. Zdravljenje z adrenalinom ne prinese vedno pričakovanega terapevtskega učinka.

- AV bloku prve stopnje,
- Prinzmetalovi angini pektoris; Poročali so o primerih koronarnega vazospazma. Kljub visoki beta 1 selektivnosti, ni možno povsem izključiti napade angine pektoris, kadar se bisoprolol daje bolnikom s Prinzmetalovo angino.
- periferni arterijski okluzivni boleznimi (težave so lahko hujše predvsem na začetku zdravljenja).

Ni terapevtskih izkušenj z uporabo bisoprolola pri srčnem popuščanju pri bolnikih z naslednjimi boleznimi in stanji:

- od insulina odvisna sladkorna bolezen (tip I),
- huda okvara ledvične funkcije,
- huda okvara jetrne funkcije,
- restriktivna kardiomiopatija,
- kongenitalna srčna bolezen,
- hemodinamsko pomembna organska bolezen srčnih zaklopk,
- miokardni infarkt v zadnjih 3 mesecih.

Pri bolnikih v splošni anesteziji zaviranje beta adrenergičnih receptorjev zmanjšuje incidenco aritmij in ishemije miokarda med uvajanjem anestezije ter ob intubaciji, pa tudi v pooperativnem obdobju. Trenutno priporočajo, da v perioperativnem obdobju vzdržujete blokado beta adrenergičnih receptorjev. Anesteziolog mora upoštevati blokado beta adrenergičnih receptorjev zaradi nevarnosti medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, kar bi lahko vodilo do bradiaritmij, oslabitve refleksne tahikardije in zmanjšanja sposobnosti za refleksno kompenzacijo izgube krvi. Če menite, da je treba pred kirurškim posegom ukiniti terapijo z antagonisti beta adrenergičnih receptorjev, morate to storiti postopoma in postopek ukinjanja zdravila zaključiti približno 48 ur pred anestezijo.

Čeprav imajo selektivni (beta 1) antagonisti beta adrenergičnih receptorjev manj učinka na funkcijo pljuč kot neselektivni antagonisti beta adrenergičnih receptorjev, se jim morajo, tako kot vsem antagonistom beta adrenergičnih receptorjev, bolniki z obstruktivnimi pljučnimi boleznimi izogibati razen, če obstajajo nepremostljivi medicinski razlogi za njihovo uporabo. Če taki razlogi obstajajo, je treba zdravilo Concor COR uporabljati previdno.

Pri bolnikih z obstruktivnimi boleznimi pljuč je treba zdravljenje z bisoprololom **začeti z najmanjšim možnim odmerkom in jih skrbno spremljati, če se pri njih pojavijo novi simptomi (npr. dispneja, nezmožnost telovadbe, kašelj).**

Pri bronhialni astmi ali drugih kroničnih obstruktivnih pljučnih boleznih, ki lahko povzročijo simptome, je priporočljivo bolniku hkrati predpisati tudi bronhodilatatorje. Občasno se lahko pri bolnikih z astmo pojavi povečan upor v dihalnih poteh, zato je treba včasih zvišati odmerek beta 2-agonistov.

Bolnikom s psorazio ali psorazio v anamnezi smete dajati antagoniste beta adrenergičnih receptorjev (npr. bisoprolol), šele po skrbnem pretehtanju koristi in tveganj uporabe tega zdravila.

Pri bolnikih s feokromocitomom se lahko bisoprolol uporablja šele po predhodni blokadi receptorjev alfa.

Zdravljenje z bisoprololom lahko prikrije simptome tirotoksikoze.

Ob uvedbi in prekinitvi zdravljenja stabilnega kroničnega srčnega popuščanja z bisoprololom je treba bolnika redno spremljati. Za odmerjanje in način uporabe glejte poglavje 4.2.

Zlasti pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo zdravljenja z bisoprololom ne smemo prekiniti naenkrat, razen če to ni nujno potrebno, saj lahko to povzroči prehodno poslabšanje srčne bolezni (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacije, ki niso priporočljive:

Kalcijevi antagonisti verapamilskega tipa in v manjši meri tudi diltiazemskega tipa: negativen vpliv na kontraktilnost in atrioventrikularno prevajanje impulzov. Intravenska uporaba verapamila pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonisti beta adrenergičnih receptorjev, lahko vodi do hude hipotenzije in atrioventrikularnega bloka.

Antiaritmiki 1. skupine (npr. kinidin, disopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): vpliv na atrioventrikularni čas prevajanja je lahko okrepljen in tudi negativno inotropno delovanje je lahko povečano.

Antihipertenzivi, ki delujejo na osrednje živčevje: (npr. klonidin metildopa, moksonodin, rilmenidin): sočasna uporaba antihipertenzivov, ki delujejo na osrednje živčevje, lahko zmanjša centralni simpatični tonus in to lahko vodi do zmanjšanja srčne frekvence in minutnega srčnega volumna ter do vazodilatacije. Nagla ukinitiv zdravila, še posebej pred ukinitvijo antagonistov beta adrenergičnih receptorjev, lahko poveča tveganje za pojav "povratne hipertenzije".

Kombinacije, ki jih je treba uporabljati previdno:

Kalcijevi antagonisti dihidropiridinskega tipa, (npr. felodipin in amlodipin): Sočasna uporaba lahko poveča tveganje za hipotenzijo, poleg tega pa ni mogoče izključiti povečanega tveganja za nadaljnje poslabševanje črpalne funkcije ventriklov pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron): vpliv na čas atrioventrikularnega prevajanja je lahko okrepljen.

Topikalni antagonisti beta adrenergičnih receptorjev (npr. kapljice za oko za zdravljenje glavkoma) lahko prispevajo k sistemskim učinkom bisoprolola.

Parasimpatomimetiki: sočasna uporaba lahko podaljša čas atrioventrikularnega prevajanja in tveganje za bradikardijo.

Inzulin in peroralni antidiabetiki: okrepitev učinka na zniževanje sladkorja v krvi. Zaviranje beta adrenergičnih receptorjev lahko prikrije simptome hipoglikemije.

Anestetiki: oslabitev refleksne tahikardije in povečano tveganje za hipotenzijo (za dodatne informacije o splošni anesteziji glejte tudi poglavje 4.4).

Digitalisovi glikozidi: zmanjšanje srčne frekvence, podaljšanje časa atrioventrikularnega prevajanja.

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR): NSAR lahko zmanjšajo hipotenzivno delovanje bisoprolola.

Beta-simpatomimetiki (npr. izoprenalin, dobutamin): kombiniranje katerega od teh zdravil z bisoprololom lahko zmanjša učinek obeh zdravil.

Simpatomimetiki, ki aktivirajo tako adrenergične receptorje beta kot receptorje alfa (npr. noradrenalin, adrenalin): kombiniranje z bisoprololom lahko odkrije prvotno prikrita vazokonstriktorne učinke zdravil, ki so posredovani prek adrenergičnih receptorjev alfa. To vodi do povečanja krvnega tlaka in poslabšanja intermitentne klavdikacije. Tovrstne interakcije pa so bolj verjetne pri neselektivnih antagonistih beta adrenergičnih receptorjev.

Sočasna uporaba z antihipertenzivi in tudi z drugimi zdravili, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. tricikličnimi antidepresivi, barbiturati, fenotiazini) lahko poveča tveganje za hipotenzijo.

Kombinacije, ki jih je treba upoštevati:

Meflokin: povečano tveganje za bradikardijo.

Zaviralci monoaminooksidaze (z izjemo zaviralcev MAO-B): okrepljen hipotenzivni učinek antagonistov beta adrenergičnih receptorjev, vendar tudi tveganje za nastanek hipertenzivne krize.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Farmakološki učinki bisoprolola lahko škodljivo vplivajo na nosečnost in/ali plod oz. novorojenčka. Antagonisti beta adrenergičnih receptorjev na splošno zmanjšajo perfuzijo posteljice, kar je bilo povezano z zastojem rasti, intrauterino smrtjo, splavom ali prezgodnjim porodom. Pri plodu in novorojenčku se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. hipoglikemija in bradikardija). Če je potrebno zdravljenje z antagonisti beta adrenergičnih receptorjev, je najbolje izbrati zaviralce, selektivne za adrenergične receptorje beta 1.

Zdravilo Concor COR ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo, če to ni nujno potrebno. Če menite, da je zdravljenje potrebno, je priporočljivo spremljati uteroplacentni pretok krvi in rast ploda. V primeru škodljivih učinkov na nosečnost ali plod potrebno razmisliti o drugem načinu zdravljenja. Novorojenčka morate natančno spremljati. Na splošno lahko simptome hipoglikemije in bradikardije pričakujemo v prvih treh dneh.

Dojenje

Glede izločanja bisoprolola v materino mleko in varnosti za dojenčke, izpostavljene bisoprololu, ni podatkov. Zato med jemanjem zdravila Concor COR dojenje ni priporočljivo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

V študiji pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo bisoprolol ni zmanjšal sposobnosti vožnje, vendar je lahko zaradi individualnih razlik v reakcijah na to zdravilo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev zmanjšana. To je treba upoštevati predvsem na začetku zdravljenja in ob zamenjavi zdravila, pa tudi ob sočasnem uživanju alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Psihiatrične motnje:

Občasni: motnje spanja, depresija

Redki: nočne more, halucinacije

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica, glavobol

Redki: sinkopa

Očesne bolezni:

Redki: zmanjšano nastajanje solz (to je treba upoštevati, če bolnik uporablja kontaktne leče)

Zelo redki: konjunktivitis

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Redki: bolezni sluha

Srčne bolezni:

Zelo pogosti: bradikardija

Pogosti: poslabšanje obstoječega srčnega popuščanja

Občasni: motnje AV prevajanja

Žilne bolezni:

Pogosti: občutek hladnosti ali odrevenelosti udov, hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: bronhospazem pri bolnikih z bronhialno astmo ali obstruktivno pljučno boleznijo v anamnezi

Redki: alergijski rinitis

Bolezni prebavil:

Pogosti: gastrointestinalne težave kot so navzea, bruhanje, driska, zaprtje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Redki: hepatitis

Bolezni kože in podkožja:

Redki: preobčutljivostne reakcije (pruritus, pordelost, izpuščaj in angioedem)

Zelo redki: antagonisti beta adrenergičnih receptorjev lahko sprožijo ali poslabšajo psorizao oziroma povzročijo psorizai podoben izpuščaj, alopecija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Občasni: mišična šibkost in krči

Motnje reprodukcije in dojk:

Redki: erektilna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: astenija, utrujenost

Preiskave

Redki: povišane vrednosti trigliceridov, povišane vrednosti jetrnih encimov (ALT, AST)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Najpogostejši znaki, ki jih lahko pričakujemo pri prevelikem odmerjanju antagonistov beta adrenergičnih receptorjev, so bradikardija, hipotenzija, bronhospazem, akutno srčno popuščanje in hipoglikemija. S prevelikim odmerjanjem bisoprolola so omejene izkušnje, poročali so samo o nekaj primerih prevelikega odmerjanja bisoprolola. Opažena je bila bradikardija in/ali hipotenzija. Vsi ti bolniki so okrevali. Opazne so velike razlike med posamezniki glede občutljivosti na enkratni velik odmerek bisoprolola. Bolniki s srčnim popuščanjem so verjetno zelo občutljivi, zato je pri njih obvezno, da zdravljenje uvedete s postopnim zviševanjem odmerka v skladu s shemo, podano v poglavju 4.2.

Ukrepanje pri prevelikem odmerjanju

V splošnem, če pride do prevelikega odmerjanja, morate zdravljenje z bisoprololom prekiniti in uvesti podporno in simptomatsko terapijo. Omejeni podatki, ki so na voljo, kažejo, da je bisoprolol težko odstraniti iz telesa z dializo.

Na podlagi pričakovanega farmakološkega delovanja in priporočil za druge antagoniste beta adrenergičnih receptorjev upoštevajte naslednje splošne ukrepe, glede na klinično stanje bolnika:

Bradikardija: dajte atropin intravensko. Če je odziv nezadosten, lahko previdno dodate še izoprenalin ali drugo zdravilo s pozitivnim kronotropnim delovanjem. V nekaterih primerih je lahko potrebna transvenska vstavitve srčnega spodbujevalnika.

Hipotenzija: dajte intravensko infuzijo tekočine in vazopresorje. Koristen je lahko intravenski glukagon.

AV blok (druge ali tretje stopnje): te bolnike morate skrbno spremljati in jih zdraviti z infuzijo izoprenalina ali s transvensko vstavitvijo srčnega spodbujevalnika.

Akutno poslabšanje srčnega popuščanja: bolniku dajemo i.v. diuretike, inotropna zdravila, vazodilatatorje.

Bronhospazem: dajte bronhodilatatorje, npr.: izoprenalin, beta 2-simpatikomimetike in/ali aminofilin.

Hipoglikemija: dajte i.v. glukozo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Selektivni antagonisti beta adrenergičnih receptorjev

Oznaka ATC: C07AB07

Mehanizem delovanja

Bisoprololijev fumarat je visoko selektiven antagonist beta 1 adrenergičnih receptorjev, brez intrinzične stimulativne aktivnosti in pomembne membrane stabilizirajoče aktivnosti. Kaže le nizko afiniteto za β_2 -receptorje gladkih mišic bronhijev in žil in za β_2 -receptorje, ki so povezani z regulacijo presnove. Zato na splošno ne moremo pričakovati, da bo bisoprololijev fumarat vplival na upor v dihalnih poteh in presnovne učinke, ki jih uravnavajo β_2 -receptorji. Njegova β_1 -selektivnost sega preko meja terapevtskega odmerka.

Klinična učinkovitost in varnost

V študiji CIBIS II je sodelovalo 2647 bolnikov. Od tega jih je 83 % (n = 2202) sodilo v III. funkcijski razred po klasifikaciji NYHA in 17 % (n = 445) v IV. funkcijski razred po klasifikaciji NYHA. Bolniki so imeli stabilno simptomatsko sistolično srčno popuščanje (iztisni delež ≤ 35 %, ugotovljen na osnovi ehokardiografije). Skupna smrtnost se je znižala od 17,3 % na 11,8 % (relativno znižanje za 34 %). Opazili so zmanjšanje števila nenadnih smrti (3,6 % proti 6,3 %; relativno za 44 %) in števila dogodkov srčnega popuščanja, ki so zahtevali bolnišnično oskrbo (12 % proti 17,6 %; relativno zmanjšanje za 36 %). Nazadnje pa se je pokazalo še pomembno izboljšanje funkcijskega statusa po klasifikaciji NYHA. V začetni fazi zdravljenja in pri titraciji bisoprololijevega fumarata so zabeležili sprejem v bolnišnico zaradi bradikardije (0,53 %), hipotenzije (0,23 %) in akutne dekompenzacije (4,97 %), vendar pa le-ti niso bili pogostejši kot pri skupini, ki je prejela placebo (0 %, 0,3 % oz. 6,74 %). Število kapi s smrtnim izidom in invalidnostjo v celotnem obdobju raziskave je bilo 20 v skupini, ki je prejela bisoprololijev fumarat, in 15 v skupini, ki je prejela placebo.

V preskušanje CIBIS III so vključili 1010 bolnikov v starosti ≥ 65 let z blagim do zmernim kroničnim srčnim popuščanjem (razreda II ali III po klasifikaciji NYHA) in z iztisno frakcijo levega ventrikla ≤ 35 %, ki se pred tem niso zdravili z zaviralci ACE, antagonisti beta adrenergičnih receptorjev ali zaviralci angiotenzinskih receptorjev. V tem preskušanju so

učinkovitost in varnost začetne šestmesečne monoterapije z bisoprololijevim fumaratom (tarčni odmerek 10 mg enkrat na dan), h kateremu so potem dodali še zaviralec ACE enalapril (tarčni odmerek 10 mg dvakrat na dan) za nadaljnjih 6 do 24 mesecev, primerjali z obratnim vrstnim redom uvedbe zdravljenja. V vsaki skupini je bilo po 505 bolnikov. V slepem preskušanju so primerjali obe strategiji zdravljenja z ozirom na skupni primarni končni rezultat za umrljivost iz vseh vzrokov in hospitalizacije, ter vsako komponento posamezno. V populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT), je v skupini, ki je najprej prejela bisoprololijev fumarat, primarni končni rezultat nastopil pri 178 bolnikih (35,2 %), v primerjavi s 186 bolniki (36,8 %) v skupini, ki je najprej prejela enalapril, kar kaže na to, da je učinkovitost začetka zdravljenja z bisoprololijevim fumaratom primerljiva (t.j. ni nič slabša) z začetkom zdravljenja z enalaprilom. V skupini, kjer so začeli zdravljenje z bisoprololijevim fumaratom, je umrlo 65 bolnikov, v tisti, kjer so začeli z enalaprilom pa 73 bolnikov (razlika med skupinama je bila $p = 0,44$). V prvi skupini je bilo hospitaliziranih 151 bolnikov in v drugi 157 bolnikov ($p = 0,66$). Število resnih neželenih učinkov in skupno število neželenih učinkov je bilo podobno v obeh skupinah. Analiza podatkov iz prvega leta je pri začetku zdravljenja z bisoprololijevim fumaratom pokazala neznačilen trend zmanjšanja umrljivosti iz vseh vzrokov za 31 % v primerjavi z začetkom zdravljenja z enalaprilom. K boljšemu preživetju v skupini, ki so jo začeli zdraviti z bisoprololijevim fumaratom, je prispevalo predvsem statistično značilno zmanjšanje tveganja za nenadno smrt za 46 % ($p = 0,049$) v prvem letu zdravljenja.

Obe opisani strategiji uvedbe zdravljenja pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem sta pokazali podobno skupno pogostnost smrti in hospitalizacije. V skupini, ki so jo začeli zdraviti z bisoprololijevim fumaratom, pa so opazili tudi trend daljšega preživetja, predvsem zaradi zmanjšane pogostnosti nenadne smrti. Izsledki te študije so torej pokazali, da je enako varno in učinkovito začeti zdravljenje z bisoprololijevim fumaratom kot z enalaprilom.

Bisoprololijev fumarat se uporablja tudi za zdravljenje hipertenzije in angine pectoris.

Pri akutnem zdravljenju bolnikov s koronarno srčno boleznijo brez kroničnega srčnega popuščanja bisoprololijev fumarat zniža srčno frekvenco in utripni volumen, s tem pa tudi minutni volumen in porabo kisika. Pri kroničnem zdravljenju se v začetku povečan periferni žilni upor zmanjša.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Bisoprololijev fumarat se po peroralni uporabi absorbira iz prebavil, njegova biološka uporabnost znaša okrog 90 %.

Porazdelitev

Bisoprololijev fumarat se veže na plazemske beljakovine v približno 30 %. Porazdelitveni volumen je 3,5 l/kg.

Biotransformacija in izločanje

Celokupni očistek je približno 15 l/h. Razpolovna doba v plazmi znaša 10-12 ur, kar zagotavlja 24 urni učinek, pri odmerjanju enkrat na dan.

Bisoprololijev fumarat se iz telesa izloča po dveh poteh. 50 % se ga presnovi v jetrih do neaktivnih presnovkov, ki se nato izločajo preko ledvic. Preostalih 50 % se ga izloči preko ledvic v nepresnovljeni obliki. Ker poteka eliminacija v enaki meri v ledvicah in jetrih, pri bolnikih z

motnjami delovanja jeter ali z ledvično insuficienco odmerka ni potrebno prilagajati. Farmakokinetike zdravila pri bolnikih s stabilnim kroničnim popuščanjem in z oslABLJENO funkcijo jeter ali ledvic niso proučili.

Linearnost/nelinearnost

Kinetika bisoprololijevega fumarata je linearna in ni odvisna od starosti bolnika.

Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (III. funkcijski razred po NYHA) so v primerjavi z zdravimi prostovoljci ravni bisoprololijevega fumarata v plazmi višje in razpolovni čas daljši. Največja plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je 64 ± 21 ng/ml pri odmerku 10 mg na dan, razpolovni čas pa 17 ± 5 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Podobno kot drugi antagonisti beta adrenergičnih receptorjev je tudi bisoprololijev fumarat v velikih odmerkih povzročil toksičnost pri samicah (zmanjšan vnos hrane in zmanjšana telesna teža) in embrionalno/fetalno toksičnost (večja pojavnost resorpcije, manjša porodna masa mladičev, zaostal telesni razvoj), vendar pa ni bil teratogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Concor COR 1,25 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

krospovidon

predgelirani koruzni škrob

koruzni škrob

mikrokristalna celuloza (E460)

brezvodni kalcijev hidrogenfosfat

Filmska obloga

dimetikon

smukec

makrogol 400

titanov dioksid (E171)

hipromeloza (E464)

Concor COR 2,5 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

krospovidon

mikrokristalna celuloza (E460)

koruzni škrob

brezvodni kalcijev hidrogenfosfat

Filmska obloga
dimetikon
makrogol 400
titanov dioksid (E171)
hipromeloza (E464)

Concor COR 5 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
krospovidon
mikrokristalna celuloza (E460)
koruzni škrob
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat

Filmska obloga
rumeni železov oksid (E172)
dimetikon
makrogol 400
titanov dioksid (E171)
hipromeloza (E464)

Concor COR 7,5 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
krospovidon
mikrokristalna celuloza (E460)
koruzni škrob
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat

Filmska obloga
rumeni železov oksid (E172)
dimetikon
makrogol 400
titanov dioksid (E171)
hipromeloza (E464)

Concor COR 10 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
krospovidon
mikrokristalna celuloza (E460)
koruzni škrob
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat

Filmska obloga
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
dimetikon
makrogol 400
titanov dioksid (E171)
hipromeloza (E464)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Concor COR 1,25 mg in 2,5 mg filmsko obložene tablete
3 leta

Concor COR 5 mg, 7,5 mg in 10 mg filmsko obložene tablete
5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Concor COR 1,25 mg in 2,5 mg filmsko obložene tablete
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Concor COR 5 mg, 7,5 mg in 10 mg filmsko obložene tablete
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik je pretisni omot, ki je izdelan iz polivinilkloridne osnovne folije in aluminijaste prekrivne folije.

Velikosti pakiranja:

Concor COR 1,25 mg filmsko obložene tablete: 20 tablet

Concor COR 2,5 mg filmsko obložene tablete: 30 tablet

Concor COR 5 mg filmsko obložene tablete: 30 tablet

Concor COR 7,5 mg filmsko obložene tablete: 30 tablet

Concor COR 10 mg filmsko obložene tablete: 30 tablet

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck d.o.o.
Letališka cesta 29c
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/02/00413/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Concor COR 1,25 mg filmsko obložene tablete: 08.01.2010
Concor COR 2,5 mg filmsko obložene tablete: 03.10.2002/24.03.2009
Concor COR 5 mg filmsko obložene tablete: 03.10.2002/24.03.2009
Concor COR 7,5 mg filmsko obložene tablete: 08.01.2010
Concor COR 10 mg filmsko obložene tablete: 03.10.2002/24.03.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 11. 2020