

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Conaret 2,5 mg tablety

Conaret 5 mg tablety

Conaret 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Conaret 2,5 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 2,5 mg bisoprolol-fumarátu.

Conaret 5 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 5 mg bisoprolol-fumarátu.

Conaret 10 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 10 mg bisoprolol-fumarátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Conaret 2,5 mg tablety: bílé, kulaté tablety s ražením 2,5, půlicí rýhou a průměrem 6 mm ± 0,3 mm. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

Conaret 5 mg tablety: nažloutlé až světle žluté kulaté tablety s ražením 5, s půlicí rýhou a s náhodně rozmístěnými skvrnami barviv a průměrem 6 mm ± 0,3 mm. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

Conaret 10 mg tablety: Okrové kulaté tablety s ražením 10, s půlicí rýhou a náhodně rozmístěnými skvrnami barviva a průměrem 6 mm ± 0,3 mm. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Conaret je indikován k léčbě stabilizovaného chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory spolu s ACE inhibitory, diuretiky a případně srdečními glykosidy (další informace viz bod 5.1).

Navíc je přípravek Conaret 5 mg a 10 mg indikován k léčbě hypertenze a ischemické choroby srdeční (anginy pectoris).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání

Standardní léčba chronického srdečního selhání zahrnuje ACE inhibitor (nebo blokátor receptoru pro angiotenzin v případě nesnášenlivosti ACE inhibitoru), beta-blokátor, diuretika a v případě potřeby srdeční glykosidy. Pacienti mají být při zahájení léčby bisoprololem stabilní (bez akutního srdečního selhání).

Je doporučeno, aby ošetřující lékař měl zkušenosti s léčbou chronického srdečního selhání.

Během titrační fáze a následně se může objevit přechodné zhoršení srdečního selhání, hypotenze nebo bradykardie.

Dávkování

Titrační fáze

Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání bisoprololem vyžaduje titrační fázi.

Léčba bisoprololem má být zahájena postupnou titrací dávky podle následujících kroků:

- 1,25 mg jednou denně po dobu 1 týdne; v případě dobré tolerance zvýšit na
- 2,5 mg jednou denně další týden; v případě dobré tolerance zvýšit na
- 3,75 mg jednou denně další týden; v případě dobré tolerance zvýšit na
- 5 mg jednou denně další 4 týdny; v případě dobré tolerance zvýšit na
- 7,5 mg jednou denně další 4 týdny; v případě dobré tolerance zvýšit na
- 10 mg jednou denně jako udržovací dávka.

Maximální doporučená dávka je 10 mg.

V případě, že Conaret 1,25 mg; 3,75 mg nebo 7,5 mg není ve Vaší zemi registrován, lze dávkování dosáhnout jinými dostupnými přípravky s bisoprololem.

Během titrační fáze je doporučováno pečlivé monitorování životních známek (srdeční frekvence, krevní tlak) a příznaků zhoršení srdečního selhání. Příznaky se mohou objevit již během prvního dne po zahájení léčby.

Úprava léčby

Pokud není maximální doporučená dávka dobře tolerována, může být zváženo postupné snížení dávkování.

V případě přechodného zhoršení srdečního selhání, hypotenze nebo bradykardie je doporučeno přehodnocení dávkování současně léčby. Může být také nutné dočasně snížit dávku bisoprololu nebo zvážít jeho vysazení.

Znovuzahájení a/nebo titrace dávky bisoprololu mají být zváženy vždy po stabilizaci pacienta.

Pokud je zvažováno vysazení léčby, je doporučeno snižovat dávku postupně, protože náhlé vysazení může vést k akutnímu zhoršení stavu pacienta.

Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání bisoprololem bývá zpravidla dlouhodobou léčbou.

Pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin

Nejsou dostupné informace o farmakokinetice bisoprololu u pacientů s chronickým srdečním selháním a poruchou funkce jater nebo ledvin. Zvyšování dávky u těchto pacientů má být tedy prováděno se zvláštní opatrností.

Léčba hypertenze a léčba ischemické choroby srdeční (angina pectoris)

Léčba má obecně začínat malými dávkami a postupně se zvyšovat. Dávkování má být stanoveno individuálně, zejména s přihlédnutím k srdeční frekvenci a úspěšnosti léčby.

Dávkování

Léčba hypertenze

Doporučená dávka je 5 mg bisoprolol-fumarátu jednou denně.

V méně závažných případech hypertenze (diastolický krevní tlak až 105 mmHg), léčba dávkou 2,5 mg jednou denně může být dostačující při použití jiných léčivých přípravků s odpovídající silou.

Jestliže je třeba, dávka může být zvýšena na 10 mg jednou denně. Další zvyšování dávky je oprávněné pouze ve výjimečných případech.

Maximální doporučovaná dávka je 20 mg jednou denně.

Léčba ischemické choroby srdeční (anginy pectoris)

Doporučená dávka je 5 mg bisoprolol-fumarátu jednou denně.

Jestliže je třeba, dávka může být zvýšena na 10 mg jednou denně. Další zvyšování dávky je oprávněné pouze ve výjimečných případech.

Maximální doporučovaná dávka je 20 mg jednou denně.

Délka léčby

Délka léčby není omezena a závisí na typu a závažnosti symptomů.

Léčba přípravkem Conaret nemá být náhle ukončena, zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, protože to může vést k akutnímu zhoršení stavu pacienta. V případě nutnosti přerušení léčby je třeba dávku snižovat postupně (např. snižováním dávky na polovinu každý týden).

Pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin není obvykle nutná úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nemá denní dávka překročit 10 mg bisoprolol-fumarátu. Zkušenosti s používáním bisoprololu u pacientů na dialýze jsou omezené a nic nenasvědčuje tomu, že je třeba změnit dávkovací režim.

Starší pacienti

Není nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Není zkušenost s podáváním bisoprololu u dětí, proto není doporučeno podávat přípravek dětem.

Způsob podání

Tablety bisoprololu se polykají celé ráno, s jídlem nebo bez jídla, zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. Tablety se nežvýkají. Půlicí rýha není určena k rozdělení tablety.

4.3 Kontraindikace

Bisoprolol je kontraindikovaný u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- akutní srdečním selháním nebo dekompenzací srdečního selhání vyžadující i.v. inotropní terapii
- kardiogenním šokem;
- AV blokem druhého nebo třetího stupně;
- sick sinus syndromem;
- sinoatriálním blokem;
- symptomatickou bradykardií;
- symptomatickou hypotenzí;
- těžkým astma bronchiale;
- pozdními stadii ischemické choroby dolních končetin a Raynaudovým syndromem
- neléčeným feochromocytomem (viz bod 4.4)
- metabolickou acidózou.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Platí pro všechny indikace

Bisoprolol má být používán s opatrností u pacientů s hypertenzí nebo anginou pectoris a doprovázejícím srdečním selháním.

Zahájení a ukončení léčby bisoprololem vyžaduje pravidelné sledování.

Zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nesmí být léčba bisoprololem ukončena náhle, pokud to není jasně indikováno, protože to může vést k přechodnému zhoršení srdečního stavu.

Bisoprolol musí být podáván s opatrností u těchto stavů:

- diabetes mellitus s vysokým kolísáním hladin krevního cukru; mohou být maskovány příznaky hypoglykémie
- přísná redukční dieta
- probíhající desenzibilizační terapie. Stejně jako u jiných betablokátorů může bisoprolol zvyšovat jak citlivost na alergen, tak závažnost anafylaktických reakcí. Léčba epinefrinem nepřináší vždy očekávaný terapeutický účinek.
- AV blok prvního stupně
- Prinzmetalova angina. Byly pozorované případy koronárního vazospazmu. Navzdory vysoké beta-1 selektivitě, není možné úplně vyloučit záchvaty anginy, pokud se bisoprolol podává pacientům s Prinzmetalovou anginou.
- ischemická choroba dolních končetin (zhoršení obtíží se může objevit zvláště na začátku léčby)

Celková anestézie

U pacientů podstupujících celkovou anestézií snižuje betablokáda výskyt arytmií a myokardiální ischemii během indukce a intubace a pooperační fáze. V současné době se doporučuje pokračovat v udržování betablokády v průběhu operace. Anesteziolog musí být informován o betablokádě z důvodu možnosti interakcí s jinými léky, které vyvolávají bradyarytmie, zeslabení reflexní tachykardie a snížení reflexní kompenzace krevních ztrát. Pokud je vysazení betablokátorů považováno za nutné před operací, má to být provedeno postupně a má být dokončeno 48 hodin před anestézií.

Ačkoli kardioselektivní (beta1) beta-blokátory mohou mít menší vliv na plicní funkce než neselektivní betablokátor (stejně jako všechny ostatní betablokátor), měli bychom se vyhnout jejich používání u pacientů s obstrukční plicní nemocí, pokud k jejich použití není klinický důvod. Pokud takový důvod existuje, je možno bisoprolol s opatrností podat. U pacientů s obstrukční plicní nemocí má být léčba bisoprololem zahájena nejnižší možnou dávkou a pacienti má být pečlivě monitorováni s ohledem na nové příznaky (např. dušnost, netolerance zátěže, kašel). U astma bronchiale nebo jiné symptomatické chronické obstrukční plicní choroby má být indikována současná bronchodilatační terapie. Občas se u pacientů s astma bronchiale může vyskytnout zvýšení odporu v dýchacích cestách, což může vést k nutnosti zvýšení dávky β_2 -mimetik.

Pacienti s lupénkou nebo s anamnézou lupénky mají být léčeni β -blokátory (např. bisoprololem) pouze po pečlivém zvážení poměru rizika k prospěchu léčby.

Pacientům s feochromocytomem nesmí být bisoprolol podán bez předchozího podání alfa-blokátorů.

Při léčbě bisoprololem mohou být maskovány příznaky tyreotoxikózy.

Kombinace bisoprololu s blokátory kalciového kanálu typu verapamilu nebo diltiazemu, s antiarytmiky třídy I a s centrálně působícími antihypertenzívy není obecně doporučována; pro podrobnosti viz bod 4.5

Další varování vztahující se na stabilní chronické srdeční selhání

Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání bisoprololem musí být zahájena speciální titrační fází.

Neexistují terapeutické zkušenosti s léčbou bisoprololem u pacientů se srdečním selháním při následujících stavech:

- inzulin dependentní diabetes mellitus (typ I)
- těžká porucha funkce ledvin
- těžká porucha funkce jater
- restriktivní kardiomyopatie
- vrozené srdeční vady
- hemodynamicky významná organická vada chlopní
- infarkt myokardu během posledních 3 měsíců

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Platí pro všechny indikace

Nedoporučené kombinace

- Blokátory kalciového kanálu typu verapamilu a v menším rozsahu diltiazemu: negativní vliv na kontraktilitu a AV vedení. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených betablokátozem může vést k prohloubené hypotenzi a atrio-ventrikulárnímu bloku.
- Centrálně působící antihypertenzíva, jako je klonidin a další (např. methyldopa, moxonidin, rilmenidin): současné užívání centrálně působících antihypertenzív může zhoršit srdeční selhání snížením centrálního tonu sympatiku (snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje, vasodilatace). Náhlé vysazení, zvláště před ukončením léčby betablokátozem, může zvýšit riziko „rebound hypertenze“.

Kombinace, které je nutné používat s opatrností

- Blokátory kalciového kanálu typu dihydropyridinu, jako je felodipin a amlodipin: současné užívání může zvýšit riziko hypotenze a u pacientů se srdečním selháním není možné vyloučit zvýšení rizika dalšího zhoršení funkce komor.
- Antiarytmika třídy III (např. amiodaron): možné zesílení účinku na AV převod.
- Lokálně používané betablokátozem (např. timolol oční kapky pro léčbu glaukomu) mohou mít aditivní systémové účinky.
- Parasympatomimetika, například takrin nebo karbachol: současné užívání může způsobit prodloužení AV vedení a riziko bradykardie.
- Inzulin a perorální antidiabetika: zesílení hypoglykemického účinku; blokáda β -adrenoreceptorů může maskovat příznaky hypoglykémie.
- Anestetika: oslabení reflexní tachykardie a zvýšení rizika hypotenze (pro další informace o celkové anestézii viz také bod 4.4).
- Srdeční glykosidy (digitalis): snížení srdeční frekvence, prodloužení AV převodu.
- Nesteroidní antiflogistika: mohou snižovat hypotenzivní účinek bisoprololu.
- Beta sympatomimetika (např. isoprenalin, dobutamin, orciprenalin): kombinace s bisoprololem může snižovat účinek obou látek. Léčba alergických reakcí může vyžadovat zvýšenou dávku adrenalinu.
- Sympatomimetika, která aktivují jak beta, tak alfa adrenoreceptory (např. noradrenalin, adrenalin): kombinace s bisoprololem může odmaskovat vasokonstriční účinky těchto látek zprostředkované alfa adrenoreceptory, což vede ke zvýšení krevního tlaku a exacerbaci intermitentní klaudikace. Takovéto interakce jsou považovány za pravděpodobnější u neselektivních betablokátorů.
- Současné užívání s antihypertenzívy a rovněž s dalšími léky snižujícími krevní tlak (např. tricyklická antidepresiva, barbituráty, fenothiazin) může zvyšovat riziko hypotenze.

Kombinace, které je třeba zvážit

- Meflochin: zvýšené riziko bradykardie.
- Inhibitory monoaminoxidázy (kromě MAO-B inhibitorů): zesílení hypotenzního účinku blokátorů, ale rovněž riziko hypertenzní krize.

Platí pro stabilizované chronické srdeční selhání

Nedoporučené kombinace

- Antiarytmika třídy I (např. chinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon): možné zesílení účinků na AV převod a zesílení negativně inotropního účinku.

Platí pro hypertenzi a ischemickou chorobu srdeční (angina pectoris)

Kombinace, které je třeba používat opatrně

- Antiarytmika třídy I (např. chinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon): možné zesílení účinků na AV převod a zesílení negativně inotropního účinku.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Bisoprolol může svými farmakologickými účinky negativně působit na organismus během těhotenství a/nebo přímo na plod/novorozence. Všeobecně betablokátory snižují placentární perfúzi, což je spojené s retardací růstu, intrauterinním úmrtím plodu, potratem nebo předčasným porodem. Nežádoucí účinky (např. hypoglykémie a bradykardie) se mohou objevit u plodu nebo novorozence. Jestliže je léčba betablokátory nezbytná, je upřednostněn beta1-selektivní blokátor.

Bisoprolol nemá být užíván během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Jestliže je léčba bisoprololem považována za nutnou, musí být monitorován uteroplacentární průtok a růst plodu. V případě negativního účinku na těhotenství nebo plod musí být zvážena alternativní léčba. Novorozenec musí být pečlivě monitorován. Příznaky hypoglykémie a bradykardie se obvykle objevují během prvních tří dnů.

Kojení

Není známo, zda bisoprolol přechází do lidského mateřského mléka. Proto není během užívání přípravku kojení doporučeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ve studii u pacientů s ischemickou chorobou srdeční léčených bisoprololem nedošlo k narušení schopnosti řídit motorové vozidlo. Avšak vzhledem k individuálním odchylkám v reakci na přípravek může být schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje ovlivněna. To je třeba zvážit zvláště při zahájení léčby a při změně dávkování a rovněž v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Pro klasifikaci výskytu nežádoucích účinků byla použita následující terminologie: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Psychiatrické onemocnění	Méně časté	Poruchy spánku, deprese
	Vzácné	Noční můry, halucinace
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě*, Bolest hlavy*
	Vzácné	Synkopa
Poruchy oka	Vzácné	Snížená produkce slz (nutno zvážit při aplikaci kontaktních čoček)
	Velmi vzácné	Konjunktivitida

Poruchy ucha a labyrintu	Vzácné	Poruchy sluchu
Srdeční poruchy	Velmi časté	Bradykardie (u pacientů s chronickým selháním srdce)
	Časté	Zhoršení srdečního selhání (u pacientů s chronickým selháním srdce)
	Méně časté	Poruchy AV převodu, zhoršení existujícího selhání srdce (u pacientů s hypertenzí nebo s anginou pectoris), bradykardie (u pacientů s hypertenzí nebo s anginou pectoris)
Cévní poruchy	Časté	Pocit chladu nebo necitlivosti v končetinách, hypotenze
	Méně časté	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Bronchospasmus u pacientů s asthma bronchiale nebo obstrukční chorobou bronchopulmonální v anamnéze
	Vzácné	Alergická rinitida
Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastrointestinální potíže, jako je nauzea, zvracení, průjem a zácpa
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vzácné	Hypersenzitivní reakce (svědění, zčervenání, vyrážka a angioedém)
	Velmi vzácné	Alopecie, betablokátory mohou vyvolat nebo zhoršit průběhu lupénky nebo způsobit psoriaziformní vyrážku
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Svalová slabost a křeče
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vzácné	Erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie (u pacientů s chronickým selháním srdce) a únava*
	Méně časté	Asthenia (u pacientů s chronickým selháním srdce)
Vyšetření	Vzácné	Zvýšení hladiny triglyceridů, jaterních enzymů (ALT, AST)

Platí pouze pro pacienty s hypertenzí nebo s anginou pectoris:

* Tyto příznaky se objevují zejména na začátku léčby. Jsou obvykle mírné a obvykle vymizí během 1–2 týdnů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Při předávkování (např. denní dávka 15 mg místo 7,5 mg) byl hlášen AV-blok III. stupně, bradykardie a zvrátě. Nejčastější příznaky předávkování betablokátory jsou bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, akutní srdeční nedostatečnost a hypoglykémie. Dosud bylo zaznamenáno několik případů předávkování bisoprololem (maximální dávka 2 000 mg) u pacientů s hypertenzí a/nebo ischemickou chorobou srdeční projevující se bradykardií a/nebo hypotenzí. U všech těchto pacientů došlo k úpravě stavu.

Existuje široká individuální variabilita v citlivosti na jednotlivou vysokou dávku bisoprololu a pacienti se srdečním selháním jsou pravděpodobně velmi citliví. U těchto pacientů je tedy nutné zahájit léčbu postupným zvyšováním dávek podle schématu uvedeného v bodě 4.2.

Léčba

Všeobecně v případě předávkování musí být léčba přerušena a zahájena podpůrná a symptomatická léčba. Bisoprolol je dle limitovaných dat obtížně dialyzovatelný. Na základě očekávaných farmakologických účinků a doporučení pro ostatní betablokátory jsou v případě klinických známek předávkování doporučené následující postupy:

Při bradykardii: i.v. atropin; jestliže nenastane zlepšení stavu, může se s opatrností podat isoprenalin, orciprenalin, nebo jiný pozitivně chronotropně působící přípravek. Za určitých podmínek může být nutné zavedení transvenózního kardiostimulátoru.

Při hypotenzi: i.v. tekutiny a vasopresorické látky, vhodné může být i podání i.v. glukagonu
AV blok (II. nebo III. stupeň): pečlivé monitorování a léčba isoprenalinem v infúzi nebo zavedení transvenózního kardiostimulátoru.

Akutní zhoršení srdečního selhání: i.v. diuretika, inotropně působící přípravky, vasodilatancia.

Bronchospasmus: bronchodilatační terapie (isoprenalin nebo orciprenalin, beta2-sympatomimetika a/nebo aminofylin)

Hypoglykémie: i.v. glukóza

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Betablokátory, selektivní. ATC kód: C07AB07.

Mechanismus účinku

Bisoprolol je vysoce selektivní blokátor β_1 -adrenergních receptorů bez vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA) a membrány stabilizujícího efektu (MSA). Afinity bisoprololu k β_2 -receptorům hladké svaloviny bronchů a cév a β_2 -receptorům ovlivňujícím metabolickou regulaci je nízká. Vliv bisoprololu na odpor v dýchacích cestách a metabolické působení přes β_2 -receptory se tedy nepředpokládá. β_1 selektivita bisoprololu přesahuje terapeutické rozmezí.

Bisoprolol nemá významný negativní inotropní účinek.

Bisoprolol dosahuje maximálního účinku tři až čtyři hodiny po perorálním podání. Maximum antihypertenzivního účinku bisoprololu je obvykle dosaženo po dvou týdnech.

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční bez chronického srdečního selhání snižuje akutní podání bisoprololu srdeční frekvenci a rozsah cévní mozkové příhody, klesá srdeční výdej a spotřeba kyslíku. Při chronickém podávání původně zvýšená periferní rezistence klesá. Mimo jiné se u mechanismu antihypertenzivního účinku betablokátorů hovoří o potlačení aktivity plazmatického reninu.

Bisoprolol potlačuje reakci na sympatoadrenergní aktivitu bloádou srdečních beta1-receptorů. Způsobuje tak snížení srdeční frekvence a kontraktility, čímž se snižuje spotřeba kyslíku v myokardu. To je u anginy pectoris s ischemickou chorobou srdeční žádoucí účinek.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání

Celkem 2647 pacientů bylo zařazeno do studie CIBIS II. 83 % pacientů (n = 2 202) mělo srdeční selhání stupně NYHA III a 17 % (n = 445) stupně NYHA IV. Všichni měli stabilizované chronické srdeční selhání (ejekční frakce < 35 %, podle echokardiografie). Celková mortalita se snížila ze 17,3 % na 11,8 % (relativní snížení 34 %). Snížilo se riziko náhlé smrti (3,6 % oproti 6,3 %, relativní snížení 44 %) a snížil se počet srdečních selhání vyžadujících hospitalizaci (12 % oproti 17,6 %, relativní snížení 36 %). Bylo též pozorováno významné zlepšení funkčního stavu podle NYHA klasifikace. Během zahájení léčby a během titrační fáze byla zaznamenána hospitalizace pacientů z důvodu bradykardie (0,53 %), hypotenze (0,23 %) a akutní dekompenzace (4,97 %), která však nebyla častější než u placebové skupiny (0 %, 0,3 % a 6,74 %). Počet cévních mozkových příhod fatálních nebo s trvalými následky během celkové doby studie byl 20 ve skupině léčených bisoprololem a 15 skupině s placebem.

Ve studii CIBIS III bylo hodnoceno 1 010 pacientů ve věku ≥ 65 let s mírným až středně závažným chronickým srdečním selháním (NYHA II nebo III) a ejekční frakcí levé komory ≤ 35 %, kteří dosud nebyli léčeni ACE inhibitory, betablokátory nebo bloátory receptoru pro angiotenzin. Pacienti byli léčeni kombinací bisoprololu a enalaprilu po dobu od 6 do 24 měsíců po úvodní 6 měsíční léčbě bisoprololem nebo enalapilem. Byl zaznamenán trend směrem k vyššímu výskytu zhoršení srdečního selhání, když byl bisoprolol podáván jako úvodní 6 měsíční léčby. „Non inferiorita“ bisoprololu podávaného jako první versus enalaprilu podávaného jako první nebyla prokázána v analýze dle protokolu, ačkoli obě strategie pro zahájení léčby chronického srdečního selhání ukázaly podobný výskyt primárního kombinovaného cílového ukazatele úmrtní a hospitalizace na konci studie (32,4 % ve skupině bisoprolol první vs. 33,1 % ve skupině enalapril první, populace per protokol). Studie ukázala, že bisoprolol může být také používán u starších pacientů s mírným až středně závažným chronickým srdečním.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po absorpci bisoprololu při perorálním podání činí biologická dostupnost asi 90 %. Rychlost absorpce nezávisí na příjmu potravy.

Effekt prvního průchodu je ≤ 10 %. To má za následek absolutní biologickou dostupnost cca. 90 % po perorálním podání.

Distribuce

Distribuční objem je 3,5 l/kg. Bisoprolol se váže na plasmatické proteiny přibližně z 30 %.

Biotransformace a eliminace

Bisoprolol je vylučován dvojím způsobem. 50 % z celkové dávky je metabolizováno v játrech na neaktivní metabolity, které jsou vylučovány ledvinami. Zbývajících 50 % je vylučováno v nezměněné formě ledvinami.

Celková clearance je přibližně 15 l/h. Biologický poločas je 10–12 hodin, čímž je dán 24hodinový účinek bisoprololu při dávkování 1krát denně.

Linearita

Kinetika bisoprololu je lineární a nezávislá na věku.

Zvláštní skupiny pacientů

Protože je bisoprolol eliminován ledvinami a játry ve stejném poměru, není nutná úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin (viz bod 4.2). Nejsou k dispozici žádné údaje týkající

se farmakokinetiky bisoprololu u pacientů s chronickým srdečním selháním a poruchou funkce jater nebo ledvin.

U pacientů s chronickým srdečním selháním (NYHA III) jsou v porovnání se zdravými dobrovolníky plazmatické koncentrace bisoprololu vyšší a biologický poločas je prodloužen. Maximální plazmatické koncentrace jsou v ustáleném stavu 64 ± 21 ng/ml při dávkování 10 mg denně a biologický poločas je 17 ± 5 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje ze studií zaměřených na bezpečnou farmakologii, toxicitu po opakovaném podání, genotoxicitu nebo kancerogenitu neprokázaly žádné zvláštní riziko pro podání člověku.

Reprodukce

Ve studiích na reprodukční toxicitu, nebyl zaznamenán vliv bisoprololu na fertilitu nebo reprodukční chování.

Tak jako ostatní β -blokátory způsobuje bisoprolol ve vysokých dávkách mateřskou toxicitu (snížený příjem potravy a snížení tělesné hmotnosti) a embryotoxicitu/fetotoxicitu (zvýšení incidence resorpcí, snížení porodní hmotnosti, retardace fyzického vývoje), nemá však teratogenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza 102

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Krospovidon typ A

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Conaret 5 mg tablety, Conaret 10 mg tablety: žlutý oxid železitý (E172),

Conaret 10 mg tablety: hnědý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

U produktů balených v blistrech OPA/Alu/PVC100//Alu nebo OPA/Alu/PVC60//Alu:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

U produktů balených v blistrech z bílé PVC/ PVdC//Alu:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Alu/PVC100//Alu nebo PVC/ PVdC//Alu blistry, krabička.

Velikost balení:

2,5 mg: 15, 28, 30, 60, 90 nebo 100 tablet

5 mg; 10 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 90 nebo 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Conaret 2,5 mg tablety: 77/384/19-C

Conaret 5 mg tablety: 77/386/19-C

Conaret 10 mg tablety: 77/388/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 4. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 9. 2023