

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bicardiol, 2,5 mg, tabletki powlekane
Bicardiol, 5 mg, tabletki powlekane
Bicardiol, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Bicardiol, 2,5 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg bisoprololu fumaranu.
Średnica tabletki wynosi około 5,6 mm.

Bicardiol, 5 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu.
Średnica tabletki wynosi około 7,2 mm.

Bicardiol, 10 mg tabletki powlekane:
Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu.
Średnica tabletki wynosi około 8,8 mm.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Bicardiol, 2,5 mg, tabletki powlekane:
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczeniem „b1” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

Bicardiol, 5 mg, tabletki powlekane:
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczeniem „b2” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

Bicardiol, 10 mg, tabletki powlekane:
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczeniem „b3” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego.
Leczenie stabilnej, przewlekłej dławicy piersiowej.
Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z osłabioną czynnością skurczową lewej komory, w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi oraz, w razie konieczności, glikozydami naparstnicy (informacje dodatkowe patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki bisoprololu fumaranu należy przyjmować rano. Można je zażywać podczas posiłku. Tabletkę należy połknąć popijając płynem, nie należy jej żuć.

Dawkowanie

Leczenie nadciśnienia tętniczego i stabilnej przewlekłej dławicy piersiowej

Dorośli

Dawkowanie należy dostosować indywidualnie. Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg bisoprololu fumaranu jeden raz na dobę. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 10 mg jeden raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 20 mg jeden raz na dobę.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) nie należy stosować dawki większej niż 10 mg bisoprololu fumaranu raz na dobę. Dawkę tę można podzielić na połowy.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania. Jednakże zaleca się uważne monitorowanie stanu pacjenta.

Przerwanie leczenia

Leczenia nie należy przerywać nagle (patrz punkt 4.4). Dawkę należy zmniejszać stopniowo, co tydzień o połowę.

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca

Dorośli

Standardowe leczenie przewlekłej niewydolności serca (CHF) obejmuje inhibitor ACE (lub antagonistę receptora angiotensyny, w przypadku stwierdzonej nietolerancji inhibitorów ACE), beta-adrenolityk, leki moczopędne oraz - w razie konieczności - glikozydy naparstnicy. Leczenie bisoprololem należy rozpoczynać u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym (bez incydentów ostrej niewydolności serca).

Zaleca się, by leczenie prowadził lekarz z doświadczeniem w zakresie metod postępowania w przewlekłej niewydolności serca.

W okresie dostosowywania dawki i później może wystąpić przemijające nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie tętnicze lub bradykardia.

Okres dostosowywania dawki

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca bisoprololem wymaga dostosowania dawki. Leczenie bisoprololem należy rozpoczynać od stopniowego zwiększania dawki, zgodnie z poniższym schematem:

- 1,25 mg raz na dobę przez pierwszy tydzień; jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy zwiększyć ją do
- 2,5 mg raz na dobę przez następny tydzień; jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy zwiększyć ją do
- 3,75 mg raz na dobę przez następny tydzień; jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy zwiększyć ją do
- 5 mg raz na dobę przez kolejne 4 tygodnie; jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy zwiększyć ją do

- 7,5 mg raz na dobę przez kolejne 4 tygodnie; jeśli dawka jest dobrze tolerowana można zwiększyć ją do
- 10 mg raz na dobę w leczeniu podtrzymującym.

Maksymalna zalecana dawka bisoprololu wynosi 10 mg raz na dobę.

Podczas okresu zwiększania dawki zalecane jest uważne monitorowanie parametrów życiowych (tętno, ciśnienie krwi) i objawów nasilenia niewydolności serca. Objawy te mogą wystąpić już w pierwszym dniu leczenia.

Modyfikacja leczenia

Jeżeli maksymalna zalecana dawka nie jest dobrze tolerowana, należy rozważyć stopniowe jej zmniejszanie.

W przypadku przemijającego nasilenia niewydolności serca, niedociśnienia tętniczego lub bradykardii, należy ponownie rozważyć dawkowanie leków podawanych jednocześnie z bisoprololem. Może być również konieczne czasowe zmniejszenie dawki bisoprololu lub rozważenie jego odstawienia.

Należy zawsze rozważyć wznowienie podawania i (lub) zwiększenie dawki bisoprololu, gdy uzyska się stabilizację stanu pacjenta.

Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania leku, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. Nagłe przerywanie przyjmowania bisoprololu może prowadzić do ostrego pogorszenia stanu pacjenta. Leczenie bisoprololem przewlekłej, stabilnej niewydolności serca jest z reguły długotrwałe.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Brak danych dotyczących farmakokinetyki bisoprololu u osób z przewlekłą niewydolnością serca i z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby. Zwiększanie dawki u tych pacjentów wymaga szczególnej ostrożności.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zazwyczaj nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania.

Dzieci

W związku z brakiem doświadczenia w stosowaniu bisoprololu u dzieci, nie należy go stosować w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Bisoprolol jest przeciwwskazany u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, u których występuje:

- ostra niewydolność serca lub niewyrównana niewydolność serca, wymagająca dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim;
- wstrząs kardiogeny;
- blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (bez stymulatora serca);
- zespół chorego węzła zatokowego;
- blok zatokowo-przedsionkowy;
- objawowa bradykardia;
- objawowe niedociśnienie tętnicze;
- ciężka astma oskrzelowa lub ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc;

- późne stadium choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespół Raynaud'a;
- nieleczone guz chromochłonny nadnerczy (patrz punkt 4.4.);
- kwasica metaboliczna;
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Dotyczy tylko pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca bisoprololem należy rozpocząć od fazy dostosowania dawki (patrz punkt 4.2).

Dotyczy wszystkich wskazań

Leczenia bisoprololem nie wolno przerywać nagle, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, chyba że jest to konieczne, ponieważ może to doprowadzić do przemijającego nasilenia choroby serca (patrz punkt 4.2).

Środki ostrożności

Dotyczy tylko pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową

Należy zachować ostrożność podczas leczenia bisoprololem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową i współistniejącą niewydolnością serca.

Dotyczy tylko pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca

Rozpoczynanie leczenia bisoprololem wymaga uważnego monitorowania stanu pacjenta. Informacje na temat dawkowania i sposobu podawania - patrz punkt 4.2.

Brak doświadczenia klinicznego w leczeniu bisoprololem niewydolności serca u pacjentów, u których występują jednocześnie następujące choroby i stany:

- cukrzyca insulinozależna (typu I)
- ciężkie zaburzenia czynności nerek
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- kardiomiopatia restrykcyjna
- wrodzona wada serca
- organiczna wada zastawek powodująca istotne zaburzenia hemodynamiki
- zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy

Dotyczy wszystkich wskazań

Bisoprolol należy stosować ze szczególną ostrożnością w przypadku:

- skurczu oskrzeli (astma oskrzelowa, choroby obturacyjne dróg oddechowych) - u pacjentów z astmą oskrzelową lub z innymi przebiegającymi objawowo przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc należy jednocześnie stosować leki rozszerzające oskrzela. U pacjentów z astmą może okresowo występować zwiększenie oporów w drogach oddechowych. W tych przypadkach może być konieczne zwiększenie dawki beta2-adrenomimetyków.
- cukrzycy ze znacznymi wahaniami stężenia glukozy we krwi - bisoprolol może maskować objawy hipoglikemii (takie jak tachykardia, kołatanie serca, nasilone pocenie);
- ścisłej diety;
- leczenia odczułającego - podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, bisoprolol może zwiększyć zarówno wrażliwość na alergeny jak i nasilać reakcje anafilaktyczne. Podanie adrenaliny nie zawsze powoduje oczekiwane działanie lecznicze.
- bloku przedsionkowo-komorowego I stopnia;
- dławicy Prinzmetala;

- chorób zarostowych tętnic obwodowych (może dojść do nasilenia dolegliwości, zwłaszcza na początku leczenia);
- znieczulenia ogólnego.

U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu, podanie beta-adrenolityków zmniejsza częstość występowania zaburzeń rytmu serca i niedokrwienia mięśnia sercowego podczas indukcji i intubacji, a także w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się kontynuowanie leczenia beta-adrenolitykami w okresie okołoperacyjnym. Należy poinformować anestezjologa o leczeniu beta-adrenolitykami, ponieważ mogą wystąpić interakcje z innymi lekami, mogące wywołać: bradyarytmie, osłabienie odruchowej tachykardii i zdolności odruchowej do kompensacji utraty krwi. Jeżeli uzna się za konieczne przerwanie leczenia beta-adrenolitykami przed zabiegiem operacyjnym, należy stopniowo zmniejszać dawkę i całkowicie odstawić produkt na 48 godzin przed podaniem znieczulenia.

Pacjenci z łuszczycą, również w wywiadzie, mogą stosować beta-adrenolityki (np. bisoprolol) wyłącznie po bardzo dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

U pacjentów z guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy (*pheochromocytoma*) bisoprolol można podawać dopiero po uprzednim podaniu leków alfa-adrenolitycznych.

Leczenie bisoprololem może maskować objawy nadczynności tarczycy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone nie zalecane

Dotyczy tylko pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca

- leki przeciwarytmiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon) - ze względu na możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i nasilenie ujemnego działania inotropowego.

Dotyczy wszystkich wskazań

- antagoniści wapnia typu werapamilu i - w mniejszym stopniu - typu diltiazemu, ze względu na negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie werapamilu pacjentom leczonym beta-adrenolitykami może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego;
- leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym (np. klonidyna, metylodopa, moksonidyna, rylmenidina), ponieważ leczenie skojarzone lekami o takim działaniu może doprowadzić do nasilenia niewydolności serca wskutek zmniejszenia aktywności współczulnej (zwolnienie czynności serca i zmniejszenie pojemności minutowej serca oraz rozszerzenie naczyń krwionośnych). Nagłe przerwanie leczenia, w szczególności przed odstawieniem beta-adrenolityku, może zwiększać ryzyko wystąpienia nadciśnienia „z odbicia”.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania ostrożności

Dotyczy tylko pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową

- leki przeciwarytmiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon) - ze względu na możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i nasilenie ujemnego działania inotropowego.

Dotyczy wszystkich wskazań

- antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyny (np. felodypina, amlodypina) – ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka niedociśnienia i dalszego pogorszenia czynności skurczowej lewej komory u pacjentów z niewydolnością serca;

- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron) - ze względu na możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego;
- beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w jaskrze), które mogą nasilać ogólnoustrojowe działanie bisoprololu;
- leki parasympatykomimetyczne, ponieważ jednoczesne ich stosowanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększyć ryzyko wystąpienia bradykardii;
- insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe, ze względu na nasilenie działania hipoglikemizującego; blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii;
- leki stosowane do znieczulenia - osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka wystąpienia niedociśnienia (dalsze informacje dotyczące znieczulenia ogólnego - patrz też punkt 4.4);
- glikozydy naparstnicy - zwolnienie czynności serca oraz wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego;
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) - mogą osłabiać hipotensyjne działanie bisoprololu;
- beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina) - jednoczesne podawanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu produktów;
- leki sympatykomimetyczne pobudzające zarówno receptory alfa- jak i beta-adrenergiczne (np. adrenalina, noradrenalina) – jednoczesne stosowanie z bisoprololem może ujawniać ich działanie zwężające naczynia za pośrednictwem receptora alfa-adrenergicznego, które prowadzi do zwiększenia ciśnienia i nasilenia objawów chromania przestankowego. Uważa się, że tego typu interakcje są częstsze podczas stosowania niewybiórczych beta-adrenolityków;
- leki przeciwnadciśnieniowe oraz inne leki zmniejszające ciśnienie tętnicze (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) zwiększają ryzyko niedociśnienia tętniczego.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć

- meflochina - zwiększenie ryzyka wystąpienia bradykardii;
- inhibitory monoamino oksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B) - nasilone działanie hipotensyjne beta-adrenolityków, ale również ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego;
- ryfampicyna - nieznaczne skrócenie okresu półtrwania bisoprololu z powodu indukcji enzymów wątrobowych metabolizujących leki. Zwykle nie ma konieczności dostosowania dawki.
- Pochodne ergotaminy: nasilenie zaburzeń krążenia obwodowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bisoprolol, ze względu na swoje działanie farmakologiczne, może wpływać szkodliwie na przebieg ciąży, rozwój płodu bądź noworodka.

Ogólnie beta-adrenolityki zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu płodu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem.

U płodu lub noworodka mogą wystąpić objawy niepożądane, np. hipoglikemia lub bradykardia. Jeśli konieczne jest leczenie beta-adrenolitykami, korzystniej jest stosować leki działające wybiórczo na receptory β_1 -adrenergiczne.

Nie zaleca się stosowania bisoprololu w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli leczenie bisoprololem uznane zostało za niezbędne, należy monitorować maciczo-łożyskowy przepływ krwi i rozwój płodu.

W przypadku stwierdzenia niekorzystnego działania leku na przebieg ciąży lub na płód, należy

rozważyć możliwość innego leczenia. Niezbędna jest ścisła obserwacja noworodka.
Objawy hipoglikemii i bradykardii mogą wystąpić z reguły w ciągu pierwszych trzech dób życia.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania bisoprololu do mleka kobiecego. Z tego powodu nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania bisoprololu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, bisoprolol nie zaburzał zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.
Mimo to, z powodu różnych, indywidualnie występujących reakcji na lek zdolność prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie maszyn może być zaburzona.
Należy to uwzględnić szczególnie w początkowym okresie leczenia, podczas zmiany stosowanych leków oraz w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych jest zdefiniowana następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$),
często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zaburzenia snu, depresja
Rzadko: koszmary senne, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy*, ból głowy*
Rzadko: omdlenie

Zaburzenia oka

Rzadko: zmniejszone wydzielanie łez (istotne, jeśli pacjent nosi soczewki kontaktowe)
Bardzo rzadko: zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

Bardzo często: bradykardia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca)
Często: nasilenie niewydolności serca (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca).
Niezbyt często: zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, nasilenie występującej niewydolności serca (u pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową), bradykardia (u pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową)

Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie ziębnienia lub drętwienia kończyn, niedociśnienie występujące zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie
Rzadko: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcie

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje nadwrażliwości (takie jak świąd, nagłe zaczerwienienie, wysypka)

Bardzo rzadko: beta-adrenolityki mogą wywołać lub nasilić łuszczycę, lub wywoływać wysypkę łuszczycopodobną; łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie i kurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia potencji

Zaburzenia ogólne:

Często: osłabienie (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca), uczucie zmęczenia *

Niezbyt często: osłabienie (u pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową)

Badania diagnostyczne:

Rzadko: zwiększenie stężenia triglicerydów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT)

Dotyczy tylko pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową:

* Objawy te występują szczególnie na początku leczenia. Są przeważnie łagodne i przemijają w ciągu 1 do 2 tygodni.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Najczęściej występującymi objawami przedawkowania beta-adrenolityków są: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania bisoprololu - odnotowano tylko kilka przypadków. Obserwowano wtedy bradykardię i (lub) niedociśnienie. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia. Istnieje duża osobnicza zmienność w reakcji na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu; pacjenci z niewydolnością serca są prawdopodobnie szczególnie wrażliwi.

W przypadku przedawkowania bisoprololu należy odstawić i rozpocząć leczenie objawowe i podtrzymujące.

Na podstawie spodziewanego działania farmakologicznego i zaleceń odnośnie innych beta-adrenolityków należy rozważyć następujące postępowanie:

Bradykardia - należy podać dożylnie atropinę; jeśli reakcja jest niewystarczająca, można podać ostrożnie izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W niektórych przypadkach może być konieczne przezżylnie wszczęcie stymulatora serca.

Niedociśnienie tętnicze - należy podać dożylnie płyny i leki obkurczające naczynia krwionośne. Może być też korzystne dożylnie podanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia) - należy uważnie monitorować pacjenta oraz podać izoprenalinę we wlewie dożylnym lub zastosować tymczasowo stymulator serca.

Ostre pogorszenie niewydolności serca - należy podać dożylnie leki moczopędne, leki o działaniu inotropowym dodatnim i leki rozszerzające naczynia krwionośne.

Skurcz oskrzeli - należy podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, β_2 -sympatykomimetyki i (lub) aminofilina.

Hipoglikemia – należy podać dożylnie glukozę.

Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki;
kod ATC: C07AB07

Mechanizm działania

Bisoprolol jest silnym, wysoce wybiórczym β_1 -adrenolitykiem, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i właściwości stabilizujących błonę komórkową. Bisoprolol wykazuje tylko nieznaczne powinowactwo do receptorów β_2 -adrenergicznych w mięśniach gładkich oskrzeli i naczyń, a także do receptorów β_2 -adrenergicznych biorących udział w regulacji procesów metabolicznych. Bisoprolol w zasadzie nie wpływa na opory w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne regulowane przez receptory β_2 -adrenergiczne. Wybiórczość wobec receptorów β_1 -adrenergicznych wykracza poza zakres dawek terapeutycznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

2647 pacjentów uczestniczyło w badaniu CIBIS II. 83 % (n = 2202) kwalifikowało się do klasy III wg NYHA a 17% (n = 445) do klasy IV wg NYHA. Stwierdzono u nich objawową, stabilną, skurczową niewydolność serca (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$, oceniana w echokardiografii). Śmiertelność całkowita zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (zmniejszenie względne o 34%). Obserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (3,6% vs. 6,3 %, zmniejszenie względne o 44%) i zmniejszenie liczby epizodów niewydolności serca, w których konieczna była hospitalizacja (12% vs. 17,6%, zmniejszenie względne o 36%). Stwierdzono znaczącą poprawę stanu czynnościowego wg klasyfikacji NYHA. Podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki bisoprololu obserwowano konieczność hospitalizacji z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia (0,23%) oraz ostrej dekomensacji (4,97%), ale nie częściej niż w grupie placebo (odpowiednio 0%, 0,3% i 6,74%). Liczba udarów mózgu prowadzących do zgonu lub inwalidztwa podczas całego okresu badania wynosiła 20 w grupie leczonej bisoprololem i 15 w grupie otrzymującej placebo.

Do badania CIBIS III zakwalifikowano 1010 pacjentów w wieku ≥ 65 lat z łagodną do umiarkowanej przewlekłą niewydolnością serca (klasa II lub III wg NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$, dotychczas nie leczonych inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami ani antagonistami receptora angiotensyny. U pacjentów stosowano monoterapię bisoprololem albo enalaprylem przez 6 miesięcy, a następnie terapię skojarzoną obydwoma lekami przez 6-24 miesięcy.

Zaobserwowano tendencję do częstszego występowania nasilenia przewlekłej niewydolności serca, w grupie, której podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia podawano bisoprolol. W analizie zgodnej z protokołem badania nie udowodniono mniejszej skuteczności leczenia początkowego bisoprololem, w porównaniu do leczenia początkowego enalaprylem, chociaż dla obu sposobów rozpoczęcia leczenia CHF, po zakończeniu badania, stwierdzono podobną częstość wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego - zgonu lub hospitalizacji (32,4% w grupie przyjmującej bisoprolol na początku leczenia vs. 33,1% w grupie przyjmującej enalapryl na początku leczenia; populacja zgodna z protokołem badania). Badanie wykazało, że bisoprolol może być również stosowany w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Nadciśnienie tętnicze i dławica piersiowa

Bisoprolol jest stosowany w leczeniu nadciśnienia i dławicy piersiowej. Tak jak w przypadku innych β_1 -adrenolityków, mechanizm działania w nadciśnieniu jest niejasny. Wiadomo jednak, że bisoprolol znacznie zmniejsza aktywność reninową osocza.

Działanie przeciwdławicowe: Bisoprolol hamuje reakcję na pobudzenie układu współczulnego poprzez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych znajdujących się w sercu. Dochodzi do zwolnienia czynności serca i zmniejszenia kurczliwości, a przez to zmniejszenia zapotrzebowania na tlen przez mięsień sercowy.

Doraźne podanie bisoprololu pacjentom z chorobą wieńcową bez przewlekłej niewydolności serca powoduje zwolnienie czynności serca i zmniejszenie objętości wyrzutowej, a co za tym idzie - pojemności minutowej i zużycia tlenu. Podczas długotrwałego podawania, początkowo zwiększony opór obwodowy zmniejsza się.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym bisoprolol wchłania się niemal w całości z przewodu pokarmowego. Ze względu na mały efekt pierwszego przejścia przez wątrobę, biodostępność jest duża i wynosi około 90%. Bisoprolol wiąże się z białkami osocza w około 30%. Objętość dystrybucji wynosi około 3,5 l/kg mc., a klirens całkowity ok. 15 l/h.

Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi 10 - 12 h, dzięki czemu lek podawany raz na dobę zapewnia skuteczność przez 24 godziny.

Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwiema drogami: 50% jest metabolizowane w wątrobie do nieczynnych metabolitów, które następnie są usuwane przez nerki. Pozostałe 50% jest wydalane przez nerki w postaci niezmienionej. Ponieważ eliminacja leku zachodzi w takim samym stopniu w wątrobie jak i w nerkach, u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub niewydolnością nerek nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasa III wg NYHA) stężenia bisoprololu w osoczu są większe niż u zdrowych ochotników, zaś okres półtrwania jest dłuższy. Maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym u osób otrzymujących bisoprolol w dawce 10 mg na dobę wynosi 64 ± 21 ng/ml, zaś okres półtrwania 17 ± 5 h.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Podobnie jak inne beta-adrenolityki bisoprolol w dużych dawkach powodował szkodliwe działanie na ciężarną samicę (zmniejszał przyjmowanie pokarmu i masę ciała) oraz na zarodek i płód (zwiększał częstość resorpcji płodów, zmniejszał masę urodzeniową potomstwa i opóźniał jego fizyczny rozwój), ale nie wykazywał działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon (K-30)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza E-15
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium lub blistry Aluminium/Aluminium w pudełkach tekturowych po 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22968, 22969, 22970

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

03.02.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO