

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bisoratio 5; 5 mg, tabletki

Bisoratio 10; 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 5 mg lub 10 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki Bisoratio 5 zawiera 135,7 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki Bisoratio 10 zawiera 130,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Okrągłe, obustronnie wypukłe z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi).

Leczenie przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej.

Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z ograniczoną czynnością skurczową komór (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ w ocenie echokardiograficznej) w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi oraz – w razie konieczności - glikozydami nasercowymi (informacje dodatkowe patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nadciśnienie tętnicze i przewlekła stabilna dławica piersiowa

Dawkowanie należy dostosować do skuteczności leczenia i częstości tętna pacjenta. Zalecana dawka początkowa podawana raz na dobę, która u niektórych pacjentów jest dawką skuteczną, wynosi 5 mg. W razie konieczności dawkę początkową należy stopniowo zwiększać. Najczęściej stosowana dawka podtrzymująca podawana raz na dobę wynosi 10 mg. Maksymalna dawka dobową wynosi 20 mg. W każdym przypadku należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

U pacjentów z niewielkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny

< 20 ml/min) nie należy przekraczać dawki 10 mg na dobę. Dawkę dobową można podać w dwóch dawkach podzielonych.

Dane dotyczące stosowania u pacjentów poddawanych dializie są ograniczone, ale nie ma dowodów wskazujących na konieczność dostosowania dawki u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów z niewielkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać dawki 10 mg na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od możliwie najmniejszej dawki.

Dzieci:

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania bisoprololu u dzieci, dlatego nie zaleca się stosowania produktu u dzieci.

Zakończenie leczenia

Nie należy nagle przerywać leczenia preparatem Bisoratio (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania leku, należy dokonywać tego stopniowo, zmniejszając dawkę o połowę co tydzień.

Sposób stosowania

Tabletki połykać codziennie rano na czczo lub w czasie śniadania; nie rozgryzać; popijać odpowiednią ilością płynu.

Przewlekła stabilna niewydolność serca o stopniu umiarkowanym do ciężkiego

Lek stosuje się u pacjentów z rozpoznaną przewlekłą stabilną niewydolnością serca, u których nie występowała ostra niewydolność w ciągu ostatnich sześciu tygodni, oraz u których przez co najmniej dwa ostatnie tygodnie nie dokonywano zmian w sposobie leczenia choroby podstawowej.

Przed rozpoczęciem leczenia bisoprololem pacjenci powinni być leczeni inhibitorem konwertazy angiotensyny w dawce optymalnej (lub innym lekiem rozszerzającym naczynia w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE), lekiem moczopędnym oraz – w razie konieczności – glikozydem nasercowym.

Zalecenie:

Lekarz prowadzący powinien mieć doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

Faza doboru dawki

Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca bisoprololem wymaga fazy doboru dawki.

Leczenie należy rozpocząć od małej dawki, a następnie zwiększać ją stopniowo zgodnie ze schematem zamieszczonym poniżej.

- 1,25 mg raz na dobę przez 1 tydzień (do tego dawkowania dostępne są produkty o innej zawartości leku). Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:
- 2,5 mg raz na dobę przez 1 tydzień.
Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:
- 3,75 mg raz na dobę przez 1 tydzień (do tego dawkowania dostępne są produkty o innej zawartości leku). Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:
- 5 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.
Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:
- 7,5 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.
Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:
- 10 mg raz na dobę (dawka podtrzymująca).

Po pierwszym zastosowaniu dawki 1,25 mg należy obserwować pacjenta przez 4 godziny; należy zwracać szczególną uwagę na ciśnienie tętnicze, tętno, zaburzenia przewodnictwa, objawy nasilenia niewydolności serca).

Maksymalna zalecana dawka bisoprololu wynosi 10 mg raz na dobę.

Wystąpienie działań niepożądanych może uniemożliwić leczenie niektórych pacjentów maksymalnymi zalecanymi dawkami. Jeśli jest to konieczne, osiągnięta już dawka może być stopniowo zmniejszana. W razie konieczności leczenie można przerwać i rozpocząć ponownie. Jeśli w okresie dostosowywania dawkowania nastąpi nasilenie objawów niewydolności serca lub wystąpią objawy nietolerancji, zaleca się najpierw zmniejszenie dawki bisoprololu lub, jeśli to konieczne, przerwanie jego stosowania (zwłaszcza w przypadku wystąpienia ciężkiej hipotonii, w nasileniu się objawów niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsem kardiogennym, objawową bradykardią lub blokiem przedsionkowo-komorowym).

Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca bisoprololem jest z reguły długotrwałe.

Nie należy nagle przerywać stosowania bisoprololu, ponieważ może to prowadzić do przemijającego nasilenia niewydolności serca. Jeśli konieczne jest zakończenie leczenia, dawka leku powinna być stopniowo zmniejszana (np. zmniejszanie dawki o połowę co tydzień).

Tabletki należy stosować rano. Mogą być podawane podczas jedzenia. Należy je popić niewielką ilością płynu, nie rozgryzać.

Niewydolność wątroby i nerek

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki bisoprololu u osób z przewlekłą niewydolnością serca i z niewydolnością nerek lub wątroby. U osób tych dawkę należy dobierać ze szczególną ostrożnością.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki

Dzieci

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania bisoprololu u dzieci, dlatego nie zaleca się stosowania produktu dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na bisoprolol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ostra niewydolność serca lub dekompenacja niewydolności serca, jeżeli konieczne jest stosowanie dożylniej terapii inotropowej
- Wstrząs kardiogeny
- Blok przedsionkowo-komorowy 2. lub 3. stopnia, z wyjątkiem pacjentów z wszczepionym rozrusznikiem serca
- Zespół chorej zatoki
- Blok zatokowo-predsionkowy
- Objawowa bradykardia (z czynnością skurczową serca poniżej 60 przed rozpoczęciem leczenia)
- Objawowe niedociśnienie (ciśnienie skurczowe krwi poniżej 100 mmHg)
- Ciężka astma oskrzelowa lub ciężka przewlekła choroba obturacyjna płuc
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych lub ciężkie postaci zespołu Raynauda
- Kwasica metaboliczna
- Nieleczony guz chromochłonny nadnercza (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność stosując bisoprolol:

- u pacjentów z wydłużonym odcinkiem P-R w zapisie elektrokardiograficznym;

- w cukrzycy z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi; lek może maskować objawy hipoglikemii. W trakcie leczenia bisoprololem należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.
- w nadczynności tarczycy – objawy pobudzenia układu współczulnego mogą pozostać niezauważone;
- u osób stosujących ścisłą dietę;
- podczas leczenia odczuwającego. Bisoprolol, podobnie jak inne beta-adrenolityki, może zarówno zwiększać wrażliwość na alergeny, jak również nasilać reakcje anafilaktyczne. Leczenie adrenaliną (epinefryną) nie zawsze przynosi spodziewany skutek.
- w bloku komorowym I stopnia;
- w dławicy Prinzmetala;
- w zarostowych chorobach tętnic obwodowych (objawy mogą ulec nasileniu zwłaszcza na początku leczenia).

U pacjentów z łuszczycą lub łuszczycą w wywiadzie, leki beta-adrenolityczne (np. bisoprolol) należy stosować tylko po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca bisoprololem musi być rozpoczęte od fazy doboru dawki.

Rozpoczynanie i przerwanie leczenia przewlekłej stabilnej niewydolności serca bisoprololem wymaga regularnego monitorowania.

Brak wystarczających doświadczeń ze stosowaniem bisoprololu u pacjentów z niewydolnością serca oraz z chorobami/stanami towarzyszącymi, takimi jak:

- niewydolność serca II stopnia NYHA;
- cukrzyca insulinozależna (typ I);
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w osoczu $\geq 300 \mu\text{mol/l}$ lub $\geq 3,4 \text{ mg/dl}$);
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- pacjenci powyżej 80. roku życia;
- kardiomiopatia restrykcyjna;
- wrodzone wady serca;
- istotne hemodynamicznie wady zastawkowe;
- zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

U pacjentów z guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy (*phaeochromocytoma*), patrz punkt 4.3., bisoprolol można podawać po farmakologicznym zablokowaniu aktywności receptorów adrenergicznych typu alfa.

Bisoprolol może maskować objawy tyreotoksykozy.

U pacjentów planowanych do znieczulenia ogólnego anestezjolog musi być świadomy przyjmowania przez pacjenta beta-adrenolityków. Jeżeli uzna się za konieczne przerwanie leczenia beta-adrenolitykami przed zabiegiem operacyjnym, należy stopniowo zmniejszać dawkę i odstawić produkt całkowicie na 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

W przypadku astmy oskrzelowej lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, przebiegającej objawowo, należy jednocześnie stosować leczenie rozszerzające oskrzela. U pacjentów z astmą może wystąpić zwiększony opór dróg oddechowych, z tego względu może zaistnieć konieczność zwiększenia dawki leków beta-2 adrenomimetycznych.

Na początku leczenia bisoprololem konieczne jest regularne monitorowanie pacjenta.

W czasie leczenia bisoprololem należy odpowiednio często kontrolować czynność układu krążenia, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Leczenia bisoprololem nie należy przerywać w sposób nagły zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Nagłe przerwanie leczenia u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca związane

jest ze zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia serca i nagłego zgonu (patrz punkt 4.2. Dawkowanie i sposób podawania).

U pacjentów z ciężką chorobą niedokrwienną serca należy szczególnie krytycznie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka w związku z leczeniem bisoprololem.

Produkt zawiera substancję czynną, która daje pozytywny wynik w przypadku kontroli antydopingowej.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.

Produkt zawiera odpowiednio 135,7 mg (Bisoratio 5) lub 130,4 mg (Bisoratio 10) laktozy jednowodnej.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bisoprolol nasila działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Nie zaleca się stosowania bisoprololu w następujących skojarzeniach:

Leki przeciwartmyczne klasy I (leczenie bisoprololem z powodu przewlekłej stabilnej niewydolności serca):

Możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i nasilenie negatywnego działania inotropowego.

Floktafenina:

Beta-adrenolityki mogą osłabiać kompensacyjne reakcje sercowo-naczyniowe w wypadku obniżenia ciśnienia tętniczego krwi lub wstrząsu wywołanego podaniem floktafeniny.

Sultopryd:

Bisoprololu nie należy stosować wraz z sultoprydem z uwagi na istniejące ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu.

Antagoniści kanałów wapniowych - werapamil i, w mniejszym stopniu, diltiazem:

Ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie werapamilu pacjentom leczonym beta-adrenolitykami może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze i blok przedsionkowo-komorowy.

Leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi o działaniu ośrodkowym:

Zwiększone ryzyko nadciśnienia z „odbicia”, nadmierne zwolnienie czynności serca i zmniejszenie przewodnictwa. Nagłe przerwanie leczenia może zwiększać ryzyko powstania tzw. „nadciśnienia z odbicia”.

Inhibitory monoaminoooksydazy (poza inhibitorami MAO-B):

Nasilenie przeciwnadciśnieniowego działania leków beta-adrenolitycznych, a także zagrożenie wystąpieniem przełomu nadciśnieniowego.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania w następujących skojarzeniach

Leki antyarytmiczne klasy I (leczenie bisoprololem u pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową):

Może wydłużyć się czas przewodzenia przedsionkowego oraz zwiększyć ujemne działanie inotropowe (konieczny jest ścisły nadzór kliniczny i monitorowanie zapisu EKG).

Leki antyarytmiczne klasy III (np. amiodaron):

Może wydłużyć się czas przewodzenia przedsionkowego.

Antagoniści kanałów wapniowych (pochodne dihydropirydyny):

Wzrost ryzyka obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. U pacjentów z utajoną niewydolnością serca równoczesne podawanie beta-adrenolityków może prowadzić do pełnoobjawowej niewydolności serca.

Leki parasympatykomimetyczne:

Możliwość wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego i (lub) nasilenie bradykardii.

Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w jaskrze):
sumowanie się działania.

Leki sympatykomimetyczne pobudzające zarówno receptory adrenergiczne alfa i beta:
Skojarzenie z bisoprololem może prowadzić do wzrostu ciśnienia krwi.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe:

Nasilenie działania hipoglikemizującego. Zablokowanie receptorów beta może maskować objawy hipoglikemii.

Leki do znieczulenia ogólnego:

Oslabienie odruchowej tachykardii i zwiększone ryzyko obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Glikozydy naparstnicy:

Zwolnienie czynności serca, wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki hamujące syntetazę prostaglandynową (cyklooksygenazę):

Oslabienie działania hipotensyjnego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):

Oslabienie hipotensyjnego działania bisoprololu poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn rozszerzających naczynia krwionośne oraz retencję sodu i wody przez NLPZ z grupy pochodnych pirazolonu.

Pochodne ergotaminy:

Nasilenie zaburzeń krążenia obwodowego.

Beta-adrenomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina):

Jednoczesne stosowanie z bisoprololem może powodować osłabienie działania obydwu substancji czynnych.

Trójpierścieniowe leki antydepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny oraz inne leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi:

Nasilenie działania hipotensyjnego.

Ryfampicyna:

Możliwe niewielkie skrócenie okresu półtrwania bisoprololu.

Baklofen:

Nasilenie działania hipotensyjnego.

Amifostyna:

Nasilenie działania hipotensyjnego.

Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi oraz innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi może zwiększyć ryzyko niedociśnienia.

Bisoprolol należy stosować z rozwagą w następujących skojarzeniach:

Meflochina:

Zwiększone ryzyko wystąpienia bradykardii.

Kortykosteroidy:

Oslabienie działania hipotensyjnego spowodowane zwiększeniem objętości krwi krążącej (retencja sodu i wody).

Bisoprolol zwiększa ryzyko wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości w przypadku stosowania środków kontrastowych do badań radiologicznych zawierających jod.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bisoprolol może zaburzać prawidłowy przebieg ciąży i (lub) powodować zaburzenia u płodu lub noworodka. Leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może powodować obumarcie wewnątrzmaciczne płodu, poronienie lub przedwczesny poród. U płodu i noworodka bisoprolol może powodować hipoglikemię, bradykardię.

Podczas ciąży nie należy stosować bisoprololu bez wyraźnej konieczności. W przypadku, gdy konieczne jest leczenie bisoprololem należy monitorować przepływ krwi przez macicę i łożysko oraz rozwój płodu. W przypadku szkodliwego działania na ciążę lub płód należy rozważyć inne leczenie. Niezbędna jest ścisła obserwacja noworodka. Objawy hipoglikemii lub bradykardii zdarzają się najczęściej w ciągu pierwszych trzech dni życia.

Karmienie piersią

Kobiety leczone bisoprololem nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca bisoprolol nie wpływał na zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych. Jednak, ze względu na możliwe indywidualne różnice w reakcji na leczenie, nie można wykluczyć wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy wziąć to pod uwagę szczególnie na początku leczenia, podczas zmiany leczenia oraz w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały zestawione według klasyfikacji MedDRA oraz następującej częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$; w tym pojedyncze przypadki),

Nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu nerwowego

Często:

zawroty głowy*, bóle głowy*

Rzadko:

omdlenia

Zaburzenia naczyniowe

Często:

uczucie zimna lub drętwienia w kończynach, niedociśnienie zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:

dolegliwości żołądka i jelit takie jak mdłości, wymioty, biegunka, zaparcie.

Zaburzenia psychiatryczne

Niezbyt często:

zaburzenia snu, depresja.

Rzadko:

koszmary senne, halucynacje.

Zaburzenia serca

Bardzo często:

bradykardia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca)

Często:

nasilenie istniejącej niewydolności serca (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca)

Niezbyt często:

zaburzenia przewodnictwa, nasilenie istniejącej niewydolności serca (u pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową), bradykardia (u pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często:

skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych w wywiadzie.

Rzadko:

alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często:

osłabienie siły mięśni, kurcze mięśni.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko:

zaburzenia słuchu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko:

reakcje nadwrażliwości takie jak świąd, zaczerwienienie skóry, wysypka.

Bardzo rzadko:

wypadanie włosów. Leki beta-adrenolityczne mogą powodować nawroty łuszczycy lub nasilać jej objawy oraz spowodować łuszczycopodobne zmiany skórne.

Zaburzenia oka

Rzadko:

zmniejszenie wydzielania łez.

Bardzo rzadko:

zapalenie spojówek.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko:

zapalenie wątroby.

Badania diagnostyczne

Rzadko:

Zwiększone stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi (aminotransferazy alaninowej - AlAT, aminotransferazy asparaginowej - AspAT).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko:
zaburzenia potencji.

Dotyczy tylko pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową:

* Te objawy występują zazwyczaj na początku leczenia. Ogólnie są łagodne i najczęściej ustępują w ciągu 1 do 2 tygodni leczenia.

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Najczęstsze objawy występujące w przypadku przedawkowania beta-adrenolityków to: bradykardia, hipotonia, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Istnieje duża zmienność międzypersoniczna w zakresie wrażliwości na pojedynczą, dużą dawkę bisoprololu, a chorzy z niewydolnością serca wykazują prawdopodobnie bardzo dużą wrażliwość.

Leczenie

W przypadku przedawkowania, podawanie bisoprololu należy przerwać i zastosować leczenie objawowe. Dostępne dane wskazują na niewielką skuteczność dializy. Wykonanie wkrótce po przedawkowaniu płukania żołądka, podanie środków adsorpcyjnych (np. węgiel aktywny) i środków przeczyszczających (np. siarczan sodu) może zapobiec lub zmniejszyć wchłanianie bisoprololu z przewodu pokarmowego.

Należy kontrolować czynność układu oddechowego, w przypadku skurczu oskrzeli należy zastosować leki rozszerzające oskrzela (np. izoprenalina, agoniści receptora adrenergicznego beta₂), w razie konieczności wspomaganie czynności oddechowej.

Należy kontrolować czynność układu krążenia. W przypadku wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego (2. lub 3. stopnia), bradykardii należy zastosować odpowiednie leczenie farmakologiczne (np. podanie we wlewie dożylnym roztworu izoprenaliny, atropiny). Gdy leczenie farmakologiczne bradykardii jest nieskuteczne należy rozważyć okresową elektrostymulację serca.

W przypadku znacznej hipotonii należy zwiększyć objętość krwi krążącej podając we wlewie dożylnym izotoniczny roztwór chlorku sodu lub leki zwężające naczynia krwionośne.

Hipoglikemię należy leczyć poprzez dożylną podanie glukozy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne beta-adrenolityki.

Kod ATC: C07AB07.

Bisoprolol specyficznie hamuje aktywność receptorów adrenergicznych typu beta₁, głównie w sercu (kardioselektywność), nie wykazuje sympatykomimetycznej aktywności wewnętrznej. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego bisoprololu i innych leków beta-adrenolitycznych nie jest dokładnie znany, wiadomo jednak, że zmniejszają one aktywność reniny w osoczu i pojemność wyrzutową serca.

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca zablokowanie receptorów adrenergicznych typu beta zwalnia czynność serca, zmniejsza zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, poprawia jego ukrwienie zmniejszając częstość i nasilenie bólów dławicowych.

Bisoprolol podobnie jak propranolol działa miejscowo znieczulająco.

W badaniu CIBIS II brało udział 2647 pacjentów. 83% (n=2202) z nich miało niewydolność serca klasy III wg NYHA, a 17% (n=445) klasy IV wg NYHA. Wszyscy pacjenci mieli stabilną objawową niewydolność serca (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ w badaniu echokardiograficznym). Umieralność wyniosła 17,3% w grupie placebo oraz 11,8% w grupie z bisoprololem (zmniejszenie względne 34%).

W grupie pacjentów stosujących bisoprolol stwierdzono zmniejszenie liczby nagłych zgonów (z 6,3% do 3,6%, zmniejszenie względne 44%) oraz zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca (z 17% do 12%, zmniejszenie względne 36%). Stwierdzono znamienne poprawę stanu czynnościowego wg klasyfikacji NYHA. Na początku leczenia bisoprololem wystąpiło zwiększenie liczby hospitalizacji z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia (0,23%) lub ostrej dekompensacji krążeniowej (4,97%). Częstość tych zdarzeń w grupie pacjentów stosujących bisoprolol nie była jednak znamienne wyższa niż w grupie placebo (0,3% oraz 6,74%). W okresie badania 20 pacjentów w grupie bisoprololu oraz 15 w grupie placebo doznało udaru mózgu zakończonych zgonem lub niepełnosprawnością.

Bisoprolol stosowany w ostrych stanach u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca bez przewlekłej niewydolności serca zwalnia czynność serca oraz zmniejsza objętość wyrzutową, co prowadzi do spadku pojemności minutowej serca oraz zużycia tlenu w mięśniu sercowym. Podczas długotrwałego stosowania początkowo zwiększony opór obwodowy zmniejsza się.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bisoprolol prawie całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. W związku z bardzo małym efektem pierwszego przejścia przez wątrobę jego biodostępność jest duża i wynosi około 90%. Wiąże się z białkami osocza w około 30%. Objętość dystrybucji około 3,5 l/kg mc., całkowity klirens około 15 l/godzinę.

Okres półtrwania w osoczu wynosi 10-12 godzin, dlatego bisoprolol podawany raz na dobę działa przez 24 godziny.

Bisoprolol wydalany jest z organizmu dwiema drogami: 50% ulega metabolizmowi w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, które są potem wydalane przez nerki; pozostałe 50% wydalane jest przez nerki w niezmięnionej postaci. Ponieważ wydalanie przez nerki i metabolizm w wątrobie jest równie intensywne, nie ma konieczności dostosowania dawki bisoprololu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i niezależna od wieku.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasa III wg NYHA) stężenie bisoprololu w osoczu jest większe i okres półtrwania jest dłuższy niż u zdrowych ochotników. Maksymalne stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym po podaniu jednorazowej dawki dobowej wynoszącej 10 mg w tej grupie pacjentów wynosi 64 (+/-21) ng/ml, zaś okres półtrwania wynosi 17 (+/-5) godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań przedklinicznych, w których badano toksyczność bisoprololu po dawkach wielokrotnych, właściwości genotoksyczne i rakotwórcze, nie wykazały innych właściwości toksycznych poza tymi, które są typowe dla innych leków beta-adrenolitycznych. Tak jak inne leki beta-adrenolityczne bisoprolol powoduje zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała samic zwierząt doświadczalnych, zaburza prawidłowy przebieg ciąży i rozwój płodu lub noworodka (zwiększona częstość resorpcji płodu, zmniejszona masa urodzeniowa, opóźniony rozwój fizyczny). Po podawaniu dużych dawek bisoprololu nie stwierdzono działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Krospowidon

Tabletki Bisoratio 5 zawierają dodatkowo barwnik PB 22812 (laktoza jednowodna, żelaza tlenek żółty (E 172)).

Tabletki Bisoratio 10 zawierają dodatkowo barwnik PB 27215 (laktoza jednowodna, żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172)).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Al w tekturowym pudełku.

30 tabletek lub 60 tabletek (3 blistry po 10 szt.)

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Holandia

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

10150, 10151

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.01.2004 r

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.09.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**