

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ripit, 1,25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 1,25 mg bisoprololu fumaranu, co odpowiada 1,06 mg bisoprololu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym „P” na jednej stronie i „1” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Leczenie stabilnej przewlekłej dławicy piersiowej.

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi i w razie konieczności glikozydami napatrniczy (dodatkowe informacje - patrz punkt 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej dławicy piersiowej

Dorośli

Dawkę należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta. Zaleca się, rozpoczęcie leczenia od dawki 5 mg na dobę. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 10 mg na dobę, a maksymalna zalecana dawka to 20 mg na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml / min) dawka nie może być większa niż 10 mg raz na dobę. Dawkę można podzielić na połowy.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki, jednak zaleca się uważną obserwację pacjenta.

Osoby w podeszłym wieku

Zazwyczaj nie ma konieczności dostosowania dawki. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od najmniejszej możliwej dawki.

Dzieci

Nie zaleca się stosowania leku Ripit u dzieci, ponieważ brak doświadczenia dotyczącego stosowania bisoprololu w tej grupie wiekowej.

Przerwanie leczenia

Nie należy nagle przerywać leczenia (patrz punkt 4.4). Dawkę należy zmniejszać powoli, co tydzień o połowę.

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca

Dorośli

Standardowe leczenie przewlekłej niewydolności serca obejmuje inhibitor ACE (lub antagonistę receptora angiotensyny II w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE), lek beta-adrenolityczny, leki moczopędne i jeśli jest to wskazane glikozydy naparstnicy. Leczenie bisoprololem należy rozpocząć u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym (bez incydentów ostrej niewydolności serca).

Zaleca się, aby lekarz prowadzący był doświadczony w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

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

Dostosowywanie dawki

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca bisoprololem wymaga fazy dostosowania dawki.

Leczenie bisoprololem należy rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki zgodnie z poniższym schematem:

1,25 mg raz na dobę przez 1 tydzień. Jeśli taka dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do: 2,5 mg raz na dobę przez kolejny tydzień. Jeśli taka dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:

3,75 mg raz na dobę przez kolejny tydzień. Jeśli taka dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:

5 mg raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie. Jeśli taka dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:

7,5 mg raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie. Jeśli taka dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:

10 mg raz na dobę w leczeniu podtrzymującym.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę.

W trakcie ustalania dawki zaleca się ściśle monitorowanie parametrów życiowych (częstość akcji serca, ciśnienie tętnicze) i objawów nasilenia niewydolności serca. Objawy te mogą wystąpić już w pierwszym dniu leczenia.

Modyfikacja leczenia

Jeśli maksymalna zalecana dawka nie jest dobrze tolerowana, można rozważyć jej stopniowe zmniejszanie.

W przypadku przemijającego nasilenia niewydolności serca, niedociśnienia tętniczego lub bradykardii zaleca się ponowne rozważenie dawki jednocześnie podawanych leków. Może być również konieczne czasowe zmniejszenie dawki bisoprololu lub rozważenie jego odstawienia.

Wznowienie podawania i (lub) zwiększenie dawki bisoprololu można rozważyć dopiero po ustabilizowaniu się stanu pacjenta.

Jeśli rozważa się zakończenie leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, ponieważ nagłe odstawienie może doprowadzić do ostrego pogorszenia stanu pacjenta.

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca bisoprololem jest zwykle długotrwałe.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

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

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia w stosowaniu bisoprololu u dzieci, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki bisoprololu należy przyjmować rano, można je zażywać podczas posiłku. Tabletki należy połykać, popijając płynem, nie należy ich rozgryzać.

4.3. Przeciwwskazania

Bisoprolol jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1;
- z ostrą niewydolnością serca lub w podczas incydentów dekompensacji niewydolności serca, jeżeli konieczne jest dożylne stosowanie leków o działaniu inotropowym dodatnim;
- we wstrząsie kardiogennym;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia (bez stymulatora serca);
- z zespołem chorego węzła zatokowego;
- z blokiem zatokowo-przedsionkowym;
- z bradykardią objawową;
- z objawowym niedociśnieniem tętniczym;
- z ciężką astmą oskrzelową lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc;
- z ciężką postacią choroby zarostowej tętnic obwodowych lub z ciężką postacią zespołu Raynauda;
- z nieleczonym guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy (patrz punkt 4.4);
- z kwasicą metaboliczną.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Dotyczy przewlekłej niewydolności serca:

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca bisoprololem wymaga rozpoczęcia od etapu dostosowywania dawki (patrz punkt 4.2).

Dotyczy wszystkich wskazań:

Szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, leczenia bisoprololem nie wolno przerywać w sposób nagły, chyba że jest to bezwzględnie konieczne, ponieważ może to prowadzić do przemijającego zaostrzenia choroby serca (patrz punkt 4.2).

Środki ostrożności

Dotyczy nadciśnienia tętniczego lub dławicy piersiowej:

Bisoprolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową i towarzyszącą niewydolnością serca.

Dotyczy przewlekłej niewydolności serca:

Rozpoczęcie leczenia stabilnej, przewlekłej niewydolności serca bisoprololem wymaga monitorowania stanu pacjenta. Informacje na temat dawkowania i sposobu podawania, patrz

punkt 4.2.

Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu bisoprololu w leczeniu niewydolności serca u pacjentów z następującymi chorobami i stanami:

- cukrzyca insulinozależna (typu I)
- ciężkie zaburzenia czynności nerek
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- kardiomiopatia restrykcyjna
- wrodzona wada serca
- istotna hemodynamicznie, organiczna wada zastawki
- zawał serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Dotyczy wszystkich wskazań:

Bisoprolol należy stosować ostrożnie u pacjentów:

- ze skurczem oskrzeli (astma oskrzelowa, obturacyjne choroby dróg oddechowych). W astmie oskrzelowej lub w innych przewlekłych obturacyjnych chorobach płuc, które mogą przebiegać objawowo, zaleca się jednoczesne podawanie leków rozszerzających oskrzela. Sporadycznie u pacjentów z astmą może wystąpić zwiększony opór w drogach oddechowych, dlatego może być konieczne zwiększenie dawki beta₂-adrenomimetyków;
- z cukrzycą z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi, gdyż mogą być maskowane objawy hipoglikemii (np. tachykardia, kołatanie serca lub nasilone pocenie się);
- w trakcie ścisłej głodówki;
- w trakcie leczenia odczulającego. Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, bisoprolol może zarówno zwiększać wrażliwość na alergeny, jak i nasilać reakcje anafilaktyczne. Podanie adrenaliny nie zawsze daje oczekiwany skutek terapeutyczny;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia;
- z dławicą Prinzmetala;
- z chorobą zarostową tętnic obwodowych (może wystąpić nasilenie objawów, zwłaszcza na początku leczenia);
- poddawanych znieczuleniu ogólnemu.

U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza częstość występowania zaburzeń rytmu serca oraz niedokrwienia mięśnia sercowego w czasie indukcji i intubacji, a także w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się kontynuowanie blokady receptorów beta-adrenergicznych w okresie okołoperacyjnym. O stosowaniu beta-adrenolityku należy poinformować anestezjologa ze względu na potencjalne interakcje z innymi lekami, mogące wywołać bradyarytmie, osłabienie odruchowej tachykardii oraz zmniejszenie zdolności odruchowej do kompensacji utraty krwi. Jeśli przerwanie leczenia lekami beta-adrenolitycznymi przed zabiegiem uważa się za konieczne, należy je przeprowadzić stopniowo i zakończyć leczenie około 48 godzin przed znieczuleniem.

Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania bisoprololu i antagonistów wapnia typu werapamilu lub diltazemu, leków przeciwyrytmicznych klasy I oraz działających ośrodkowo leków przeciwnadciśnieniowych, patrz punkt 4.5.

Chociaż kardiowybiórcze beta₁-adrenolityki mogą mieć mniejszy wpływ na czynność płuc niż niewybiórcze beta-adrenolityki, należy jednak, podobnie jak wszystkich beta-adrenolityków, unikać ich stosowania u pacjentów z obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych, chyba że istnieje kliniczna konieczność ich stosowania. W takim przypadku, bisoprolol może być stosowany z zachowaniem ostrożności. U pacjentów z obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych leczenie bisoprololem należy rozpocząć od najmniejszej możliwej dawki oraz należy obserwować pacjentów, aby nie przeoczyć nowych objawów (np. duszność, nietolerancja wysiłku, kaszel). W astmie oskrzelowej lub w innych przewlekłych obturacyjnych chorobach płuc, które mogą przebiegać objawowo, należy jednocześnie podawać leki rozszerzające oskrzela. Sporadycznie u pacjentów z astmą może wystąpić zwiększony opór w drogach oddechowych, dlatego może być konieczne zwiększenie dawki beta₂-adrenomimetyków.

U pacjentów z łuszczycą lub łuszczycą w wywiadzie można zastosować leki beta-adrenolityczne (np. bisoprolol) jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

U pacjentów z guzem chromochłonnym nie wolno stosować bisoprololu bez uprzedniego zastosowania leku blokującego receptory alfa-adrenergiczne.

Leczenie bisoprololem może maskować objawy nadczynności tarczycy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone niezalecane

Dotyczy jedynie do przewlekłej niewydolności serca:

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

Dotyczy wszystkich wskazań:

Antagoniści wapnia z grupy werapamilu i, w mniejszym stopniu, z grupy diltiazemu - ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylne podanie werapamilu pacjentom otrzymującym leki beta-adrenolityczne może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego.

Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym (np. klonidyna, metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna) – jednoczesne stosowanie może doprowadzić do dalszego zmniejszenia ośrodkowego napięcia współczulnego, co może spowodować zwolnienie czynności serca, zmniejszenie pojemności minutowej oraz rozszerzenie naczyń. Nagłe odstawienie tych leków, w szczególności przed zakończeniem blokady receptorów beta-adrenergicznych, może zwiększać ryzyko tzw. „nadciśnienia z odbicia”.

Leczenie skojarzone wymagające ostrożności

Dotyczy tylko do nadciśnienia tętniczego lub dławicy piersiowej:

Leki przeciwaritmiczne klasy I (na przykład chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid propafenon): możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zwiększenie działania inotropowego ujemnego.

Dotyczy wszystkich wskazań:

Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny np. felodypina i amlodypina - jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia tętniczego, a ponadto nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór serca u pacjentów z niewydolnością serca.

Leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron) - możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki parasympatykomimetyczne, jednoczesne stosowanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększyć ryzyko wystąpienia bradykardii.

Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w jaskrze) - możliwość nasilenia ogólnoustrojowego działania bisoprololu.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe - nasilenie działania hipoglikemizującego; blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.

Leki używane do znieczulenia ogólnego - możliwość osłabienia odruchowej tachykardii i zwiększenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia (patrz też punkt 4.4).

Glikozydy naparstnicy - możliwość wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zwolnienie czynności serca.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) - możliwość osłabienia hipotensyjnego działania bisoprololu.

Beta-adrenomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina) - jednoczesne podawanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu stosowanych produktów.

Leki sympatykomimetyczne pobudzające zarówno adrenoreceptory alfa- jak i beta-adrenergiczne (np. adrenalina, noradrenalina) - jednoczesne podawanie z bisoprololem może ujawniać ich działanie zwężające naczynia za pośrednictwem receptora alfa-adrenergicznego, które prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego i nasilenia objawów chromania przestankowego. Uważa się, że tego typu interakcje są bardziej prawdopodobne w przypadku stosowania nieselektywnych beta-adrenolityków.

Leki przeciwnadciśnieniowe oraz inne leki mogące obniżać ciśnienie tętnicze (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) - jednoczesne podawanie z bisoprololem może zwiększyć ryzyko niedociśnienia tętniczego.

Leczenie skojarzone do rozważenia:

Meflochina - zwiększenie ryzyka wystąpienia bradykardii.

Inhibitory monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B) - nasilenie działania hipotensyjnego beta-adrenolityków, ale jednocześnie ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

Ryfampicyna - możliwość nieznacznego skrócenia okresu półtrwania bisoprololu w wyniku indukcji wątrobowych enzymów metabolizujących lek, zazwyczaj bez konieczności dostosowania dawki.

Pochodne ergotaminy - nasilenie zaburzeń krążenia obwodowego.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Ze względu na swoje działanie farmakologiczne bisoprolol może wpływać szkodliwie na ciążę i (lub) rozwój płodu lub noworodka. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu płodu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub porodem przedwczesnym. U płodu lub noworodka bisoprolol może powodować działanie niepożądane (np. hipoglikemię lub bradykardię). Jeśli leczenie beta-adrenolitykami jest konieczne, zaleca się zastosowanie selektywnych beta₁-adrenolityków.

Nie zaleca się stosowania bisoprololu w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli leczenie bisoprololem uznane zostało za niezbędne, należy monitorować przepływ maciczno-łożyskowy oraz rozwój płodu. W razie szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu, należy rozważyć inne leczenie. Noworodek musi pozostawać pod ścisłą obserwacją. Objawy hipoglikemii i bradykardii występują zazwyczaj w pierwszych trzech dobach życia.

Karmienie piersią:

Brak danych dotyczących przenikania bisoprololu do mleka kobiecego oraz bezpieczeństwa dziecka narażonego na działanie bisoprololu. Zatem karmienie piersią nie jest zalecane podczas stosowania bisoprololu.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, bisoprolol nie zaburzał zdolności prowadzenia pojazdów. Jednakże, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie, nie można wykluczyć wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy wziąć to pod uwagę szczególnie na początku leczenia, po zmianie leku oraz w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych została określona 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 ($< 1/10\ 000$)

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zaburzenia snu, depresja

Rzadko: koszmary senne, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego*, ból głowy*

Rzadko: omdlenie

Zaburzenia oka

Rzadko: zmniejszenie wydzielania 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 istniejącej niewydolności serca (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca)

Niezbyt często: zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, pogorszenie istniejącej niewydolności serca (u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową), bradykardia (u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową)

Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie zimna lub drętwienia kończyn, niedociśnienie tętnicze 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, zwłaszcza twarzy i szyi, wysypka

Bardzo rzadko: beta-adrenolityki mogą wywoływać lub nasilać 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 i stany w miejscu podania

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

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

Badania diagnostyczne

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

Dotyczy nadciśnienia lub dławicy piersiowej:

* Objawy te występują szczególnie na początku leczenia. Są na ogół łagodne i zwykle zanikają w ciągu 1-2 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, email: 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. Doświadczenie dotyczące przedawkowania bisoprololu jest ograniczone, dotychczas zgłoszono tylko kilka przypadków przedawkowania bisoprololu. U pacjentów obserwowano bradykardię i (lub) niedociśnienie. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia. Istnieje duża osobnicza zmienność wrażliwości na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca są prawdopodobnie bardziej wrażliwi.

Na ogół, w przypadku przedawkowania, zaleca się odstawienie bisoprololu oraz zastosowanie leczenia podtrzymującego i objawowego.

Na podstawie oczekiwanych działań farmakologicznych oraz zaleceń dotyczących innych beta-adrenolityków, jeśli jest to klinicznie uzasadnione, należy rozważyć następujące postępowanie.

Bradykardia: podać dożylnie atropinę. W przypadku braku odpowiedniej reakcji można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek wywierający dodatnie działanie chronotropowe. Niekiedy konieczne jest wprowadzenie drogą przezżylną stymulatora serca.

Niedociśnienie tętnicze: należy podać dożylnie płyny oraz leki o działaniu wazopresyjnym. Pomocne może być dożylne podanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia) - należy monitorować stan pacjenta oraz podać izoprenalinę we wlewie dożylnym lub czasowo zastosować stymulację serca.

Zaostrzenie niewydolności serca: podać dożylnie leki moczopędne, leki o działaniu inotropowym dodatnim oraz leki rozszerzające naczynia.

Skurcz oskrzeli: podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, beta₂-sympatykomimetyki i (lub) aminofilina.

Hipoglikemia: należy dożylnie podać glukozę.

Ograniczone dane sugerują, że bisoprolol można jedynie w niewielkim stopniu usunąć za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki

Kod ATC: C 07AB07

Mechanizm działania

Bisoprolol jest silnym, wysoce wybiórczym, beta₁-adrenolitykiem, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i istotnego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta₂-adrenergicznych mięśni gładkich oskrzeli i naczyń oraz do receptorów beta₂-adrenergicznych związanych z regulacją metabolizmu. Dlatego, na ogół bisoprolol nie wpływa na opór oskrzelowy i procesy metaboliczne zależne od receptorów beta₂-adrenergicznych. Jego selektywność względem receptorów beta₁-adrenergicznych utrzymuje się poza zakresem dawek terapeutycznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Niewydolność serca, jako wskazanie do stosowania bisoprololu, oceniano w badaniu CIBIS II. W badaniu wzięło udział łącznie 2647 pacjentów, z których 83% (n=2202) kwalifikowało się do klasy III według NYHA, a 17% (n=445) do klasy IV. Byli to pacjenci ze stabilną, objawową niewydolnością skurczową serca (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ na podstawie badania echokardiograficznego). Śmiertelność całkowita zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (względne zmniejszenie o 34%). Zaobserwowano zmniejszenie częstości nagłych zgonów (3,6% vs. 6,3%, względne zmniejszenie o 44%) oraz zmniejszenie liczby epizodów niewydolności serca, wymagających hospitalizacji (12% vs. 17,6%, względne zmniejszenie o 36%). Ostatecznie wykazano znaczącą poprawę stanu czynnościowego według klasyfikacji NYHA. Podczas rozpoczynania leczenia bisoprololem i zwiększania jego dawki zdarzała się konieczność hospitalizacji z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia tętniczego (0,23%) i ostrej dekomensacji (4,97%), ale ich częstość była nie większa niż w grupie placebo (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.

W badaniu CIBIS III brało udział 1010 pacjentów w wieku ≥ 65 lat z łagodną do umiarkowanej, przewlekłą niewydolnością serca (klasa II lub III według NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$, którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami ACE, lekami beta-adrenolitycznymi lub antagonistami receptora angiotensyny II. Po początkowym, 6-miesięcznym okresie leczenia bisoprololem lub enalaprylem, u pacjentów stosowano przez 6 do 24 miesięcy skojarzone leczenie bisoprololem z enalaprylem.

Stwierdzono zwiększoną częstość nasilenia przewlekłej niewydolności serca u pacjentów otrzymujących przez pierwsze 6 miesięcy bisoprolol. W analizie *per protocol* nie udowodniono równorzędności początkowego leczenia bisoprololem, w porównaniu z początkowym leczeniem enalaprylem, chociaż dla obydwu leków zastosowanych na początku leczenia niewydolności serca złożony punkt końcowy, jakim był zgon i hospitalizacja na koniec badania, występował ze zbliżoną częstością (32,4% w grupie otrzymującej na początku bisoprolol vs. 33,1% w grupie otrzymującej na początku enalapryl, w populacji *per protocol*). W badaniu wykazano, że bisoprolol może być również stosowany u osób w podeszłym wieku z łagodną do umiarkowanej przewlekłą niewydolnością serca.

Nadciśnienie tętnicze i dławica piersiowa:

Bisoprolol jest również stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego i dławicy piersiowej. Podobnie jak w przypadku innych beta₁-adrenolityków, mechanizm działania w nadciśnieniu tętniczym nie jest poznany. Jednak wiadomo, że bisoprolol znacznie zmniejsza aktywność reniny w osoczu.

Mechanizm działania przeciwdławicowego: Przez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych w sercu, bisoprolol hamuje reakcję na pobudzenie współczulne. Powoduje to zwolnienie czynności serca i osłabienie kurczliwości, zmniejszając w ten sposób zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen.

Doraźnie zastosowany bisoprolol u pacjentów z chorobą wieńcową bez przewlekłej niewydolności serca zwalnia czynność serca i zmniejsza objętość wyrzutową, zmniejszając tym samym pojemność minutową i zużycie tlenu. Podczas stosowania przewlekłego początkowo zwiększony opór obwodowy zmniejsza się.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bisoprolol jest prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Jednocześnie z bardzo małym efektem pierwszego przejścia w wątrobie, skutkuje to dużą biodostępnością, wynoszącą około 90%. Bisoprolol w około 30% wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg. Całkowity klirens wynosi około 15 l/h.

Dystrybucja

Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynoszący 10-12 godzin, zapewnia 24-godzinną skuteczność podczas stosowania leku raz na dobę.

Metabolizm i eliminacja

Bisoprolol jest usuwany z organizmu dwiema drogami - 50% jest metabolizowane w wątrobie do nieczynnych metabolitów, które następnie są wydalane przez nerki. Pozostałe 50% wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej. Ponieważ bisoprolol eliminowany jest w takim samym stopniu przez nerki, jak i wątrobę, nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasa III wg NYHA) stężenie bisoprololu w osoczu jest większe, a okres półtrwania wydłużony w porównaniu do zdrowych ochotników. Maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi 64±21 ng/ml dla dawki dobowej 10 mg, a okres półtrwania wynosi 17±5 godzin

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi. Tak jak w przypadku innych β-adrenolityków, bisoprolol stosowany w dużych dawkach wykazał szkodliwe działanie na ciężarną samicę (zmniejszenie przyjmowania pokarmu i zmniejszenie masy ciała) oraz na zarodek i płód (zwiększenie częstości resorpcji płodów, zmniejszenie masy urodzeniowej potomstwa, opóźnienie rozwoju fizycznego), jednak nie wykazał działania teratogennego.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon (Typ A)

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 6cP

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania (pojemnik z HDPE zawierający 500 tabletek) - 6 miesięcy

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium, rozrywane w celu wyjęcia tabletki, w tekturowym pudełku.

Pojemnik z HDPE z zamknięciem z PP i środkiem pochłaniającym wilgoć w tekturowym pudełku.

Opakowania:

Blister: 20, 28, 30, 50, 90, 100 tabletek powlekanych.

Pojemnik z HDPE: 30, 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

S-LAB Sp. z o.o.

ul. Kiełczowska 2

55-095 Mirków

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1,25 mg - 19688

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

2012-02-03/2017-12-22

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

2012-02-03

2014-01-17

2014-03-28

2014-09-19

2016-06-02

2017-11-27

2017-12-22