

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Blocard, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Blocard, 2,5 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg bisoprololu fumaranu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Blocard, 2,5 mg: Białe tabletki powlekane w kształcie serca, z kreską dzielącą po obu stronach.

Tabletkę z kreską można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Standardowe leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca obejmuje inhibitory ACE (lub, w przypadku nietolerancji leków z tej grupy, antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II), beta-adrenolityki, leki moczopędne, a jeśli jest to wskazane, także glikozydy nasercowe. W chwili rozpoczynania leczenia bisoprololem pacjent powinien być w stanie stabilnym (bez objawów ostrej niewydolności serca).

Zaleca się, aby leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca było prowadzone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu tej choroby.

Dawkowanie

Faza dostosowania dawki

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

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg bisoprololu fumaranu raz na dobę. W zależności od indywidualnej tolerancji, dawkę zwiększa się stopniowo, w odstępach dwutygodniowych lub dłuższych do dawki 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg i 10 mg raz na dobę.

Jeżeli zwiększona dawka jest źle tolerowana, mniejsza dawka może być dawką podtrzymującą. Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę.

Podczas fazy dostosowania dawki zaleca się ściśle monitorowanie parametrów życiowych (częstość rytmu serca, ciśnienie krwi) i objawów pogorszenia niewydolności serca.

Modyfikacja leczenia

Jeśli maksymalna zalecana dawka jest źle tolerowana, można rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki produktu leczniczego.

W przypadku przemijającego nasilenia niewydolności serca, niedociśnienia lub bradykardii, zaleca się ponowne dostosowanie dawki jednocześnie stosowanych produktów leczniczych. Konieczne może być czasowe zmniejszenie dawki bisoprololu lub rozważyć należy zakończenie leczenia beta-adrenolitykiem.

Zawsze należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia i (lub) stopniowe zwiększenie dawki bisoprololu po uzyskaniu stabilizacji stanu pacjenta.

Czas trwania leczenia

Leczenie bisoprololem jest na ogół leczeniem długotrwałym.

Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia bisoprololem ze względu na możliwość przemijającego nasilenia objawów choroby. Zwłaszcza u pacjentów z dławicą piersiową, nie należy nagle odstawiać produktu leczniczego. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki dobowej.

Specjalne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby lub nerek

Brak danych dotyczących farmakokinetyki bisoprololu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. W związku z tym, u tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność w czasie zwiększania dawki produktu leczniczego.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne modyfikowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem bisoprololu u dzieci i młodzieży, nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Tabletki Blocard należy zażywać rano, z posiłkiem lub bez posiłku. Należy je połączyć popijając płynem bez rozgryzania.

4.3 Przeciwwskazania

Bisoprolol jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z ostrą niewydolnością serca lub w okresach niewyrównania niewydolności serca, które wymagają dożylnego stosowania leków o działaniu inotropowym dodatnim;
- we wstrząsie kardiogennym;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia (bez stosowania rozrusznika serca);
- z zespołem chorego węzła zatokowego;
- z blokiem zatokowo-predsionkowym;
- z objawową bradykardią;
- z objawowym niedociśnieniem tętniczym;
- z ciężką astmą oskrzelową;

- z ciężką postacią choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda;
- z nieleczonym guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy (patrz punkt 4.4);
- z kwasicą metaboliczną.

Blocard jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na bisoprolol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca bisoprololem musi być rozpoczęte od fazy dostosowania dawki (patrz punkt 4.2).

Podczas rozpoczynania leczenia bisoprololem stabilnej, przewlekłej niewydolności serca, należy regularnie monitorować stan pacjenta. Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania zawarte są w punkcie 4.2.

Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu bisoprololu w niewydolności serca u pacjentów z następującymi stanami i chorobami współistniejącymi:

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

Poza ściśle określonymi wskazaniami, nie zaleca się nagłego przerywania leczenia bisoprololem, zwłaszcza u pacjentów z dławicą piersiową, ze względu na możliwość przejściowego pogorszenia czynności serca (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów:

- z cukrzycą z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi. Objawy hipoglikemii (np. tachykardia, kołatanie serca, pocenie się) mogą być maskowane;
- w trakcie ścisłej głodówki;
- w trakcie leczenia odczulającego. Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol może zarówno zwiększać wrażliwość na alergeny, jak i nasilać reakcje anafilaktyczne. Leczenie adrenaliną nie zawsze daje oczekiwany skutek terapeutyczny;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia;
- z dławicą Prinzmetala;
- z chorobą zarostową tętnic obwodowych. Może dochodzić do nasilenia objawów, zwłaszcza na początku leczenia.

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

Leczenie bisoprololem może maskować objawy tyreotoksykozy.

U pacjentów z guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy (*phaeochromocytoma*), bisoprolol można podawać dopiero po uprzednim zablokowaniu receptorów alfa.

U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu, beta-adrenolityki zmniejszają częstość występowania zaburzeń rytmu serca oraz niedokrwienia mięśnia sercowego w trakcie indukcji znieczulenia, podczas intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się kontynuowanie podawania beta-adrenolityków w okresie okołooperacyjnym. Anestezjolog musi zostać poinformowany o podawaniu beta-adrenolityków, ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji z innymi produktami leczniczymi, co może prowadzić do bradyarytmii,

osłabienia odruchowej tachykardii oraz zmniejszonej zdolności kompensacyjnej układu krążenia w przypadku utraty krwi. Jeśli przed znieczuleniem zachodzi konieczność przerwania stosowania beta-adrenolityków, należy stopniowo zmniejszać ich dawkę, a leczenie zakończyć na 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

Mimo że kardiowybiorcze beta₁-adrenolityki mogą mieć mniejszy wpływ na czynność płuc niż niewybiorcze beta-adrenolityki, podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, należy unikać ich stosowania u pacjentów z obturacyjnymi chorobami płuc, chyba że są do tego bezwzględne wskazania kliniczne. Jeżeli istnieją takie wskazania, produkt Blocard należy stosować z zachowaniem ostrożności.

U pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, należy jednocześnie podawać leki rozszerzające oskrzela. Niekiedy u pacjentów z astmą może dochodzić do zwiększenia oporu w drogach oddechowych, dlatego może być konieczne zwiększenie dawki beta₂-adrenomimetyków.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone niezalecane

Leki przeciwaritmiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon): może nasilić się wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i ujemne działanie inotropowe.

Antagoniści wapnia typu werapamilu i, w mniejszym stopniu, typu diltiazemu: ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Podawanie dożylnie werapamilu u pacjentów, którzy leczeni są beta-adrenolitykami, może prowadzić do znacznego niedociśnienia oraz bloku przedsionkowo-komorowego.

Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo (np. klonidyna, metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna): stosowanie jednocześnie z lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowym może spowodować nasilenie niewydolności serca wskutek zmniejszenia ośrodkowego napięcia współczulnego (zwolnienie czynności serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych). Nagłe ich odstawienie, szczególnie przed odstawieniem beta-adrenolityków, może zwiększyć ryzyko „nadciśnienia z odbicia”.

Leczenie skojarzone, które należy stosować z ostrożnością

Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny (np. felodypina i amlodypina): jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia i nie można wykluczyć dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór u pacjentów z niewydolnością serca.

Leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron): może nasilić się wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w jaskrze): mogą nasilać ogólnoustrojowe działanie bisoprololu.

Leki parasympatykomimetyczne: jednoczesne podawanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększyć ryzyko bradykardii.

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

Środki stosowane w znieczuleniu ogólnym: osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Glikozydy naparstnicy: wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zwolnienie czynności serca.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): mogą osłabiać działanie hipotensyjne bisoprololu.

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

Leki adrenomimetyczne działające agonistycznie na receptory alfa- i beta-adrenergiczne (np. noradrenalina, adrenalina): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może ujawnić działanie zwężające naczynia krwionośne, zależne od receptorów alfa-adrenergicznych, prowadząc do zwiększenia ciśnienia tętniczego i nasilenia chromania przestankowego. Uważa się, że takie interakcje są bardziej prawdopodobne w przypadku niewybiórczych beta-adrenolityków.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych, a także innych leków obniżających ciśnienie tętnicze (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) może zwiększać ryzyko niedociśnienia.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć

Meflochina: zwiększone ryzyko bradykardii.

Inhibitory monoaminoooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B): nasilenie hipotensyjnego działania beta-adrenolityków, ale również ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

Ryfampicyna: w wyniku indukcji enzymów wątrobowych, możliwe jest nieznaczne skrócenie okresu półtrwania bisoprololu. Najczęściej, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Pochodne ergotaminy: zaostrzenie zaburzeń krążenia obwodowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bisoprolol, ze względu na swoje działanie farmakologiczne, może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód lub noworodka. Ogólnie beta-adrenolityki zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co jest związane z opóźnieniem wzrostu płodu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub porodem przedwczesnym.

U płodu lub noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia lub bradykardia). Jeśli leczenie beta-adrenolitykami jest konieczne, zaleca się stosowanie wybiórczych beta₁-adrenolityków.

Nie zaleca się stosowania produktu Blocard w okresie ciąży chyba, że jest to bezwzględnie konieczne. Należy wówczas monitorować przepływ maciczno-łożyskowy i wzrost płodu.

W razie niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu, należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. Noworodek musi pozostać pod ścisłą obserwacją. Objawy hipoglikemii i bradykardii u noworodków zazwyczaj występują w pierwszych trzech dobach życia.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania bisoprololu do mleka ludzkiego, dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania tego produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą wieńcową bisoprolol nie wywierał wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów. Jednak, ze względu na indywidualną zmienność reakcji na produkt leczniczy, zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może być zaburzona. Należy brać to pod uwagę, zwłaszcza na początku leczenia i podczas zmiany produktu leczniczego, jak również w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe określenia dotyczą stosowanej terminologii 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 ($< 1/10\ 000$)

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

Badania diagnostyczne

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

Zaburzenia serca

Bardzo często: bradykardia.

Często: pogorszenie istniejącej niewydolności serca.

Niezbyt często: zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, ból głowy.

Rzadko: omdlenie.

Zaburzenia oka

Rzadko: zmniejszone wydzielanie łez (należy to uwzględnić, jeśli pacjent stosuje soczewki kontaktowe).

Bardzo rzadko: zapalenie spojówek.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zaburzenia słuchu.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Rzadko: alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie twarzy, wysypka).

Bardzo rzadko: łysienie. Beta-adrenolityki mogą wywoływać lub nasilać objawy łuszczycy lub wywoływać wysypkę łuszczycopodobną.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie mięśni, kurcze mięśni.

Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie zimna lub drętwienia kończyn, niedociśnienie.

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia ogólne

Często: astenia, zmęczenie.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia potencji.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zaburzenia snu, depresja.

Rzadko: koszmary senne, omamy.

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

Najczęściej występującymi objawami przedawkowania beta-adrenolityków są: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia.

Doświadczenia dotyczące przedawkowania bisoprololu są ograniczone; zgłoszono tylko kilka przypadków przedawkowania bisoprololu. U tych pacjentów występowała bradykardia i (lub) niedociśnienie.

U wszystkich pacjentów objawy przedawkowania ustąpiły. Istnieje duża zmienność osobnicza w zakresie wrażliwości na pojedynczą, dużą dawkę bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca wykazują prawdopodobnie bardzo dużą wrażliwość.

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie bisoprololem i rozpocząć leczenie podtrzymujące oraz objawowe.

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

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

Bradykardia: należy podać dożylnie atropinę. Jeżeli reakcja jest niewystarczająca, można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym.

W niektórych przypadkach może okazać się konieczne wszczęcie stymulatora serca.

Niedociśnienie: należy podać dożylnie płyny i leki obkurczające naczynia. Pomocne może być dożylne zastosowanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia): należy dokładnie monitorować pacjenta oraz podać dożylnie izoprenalinę we wlewie lub wszczepić stymulator serca.

Ostre nasilenie niewydolności serca: należy podać dożylnie leki moczopędne, leki działające inotropowo dodatnio oraz rozszerzające naczynia krwionośne.

Skurcz oskrzeli: należy podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak beta₂-adrenomimetyki

i (lub) teofilinę. Hipoglikemia: należy dożylnie podać glukozę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki.

Kod ATC: C07AB07

Bisoprolol jest wysoce wybiórczym lekiem blokującym receptory beta₁-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta₂ mięśni gładkich oskrzeli i naczyń oraz do receptorów beta₂ związanych z regulacją metabolizmu. Dlatego, na ogół bisoprolol nie wpływa na opór oskrzelowy i efekty metaboliczne zależne od receptorów beta₂. Jego wybiórczość względem receptorów beta₁-adrenergicznych wykracza daleko poza zakres terapeutyczny.

Bisoprolol nie ma wyraźnego ujemnego działania inotropowego.

Bisoprolol osiąga maksimum działania 3-4 godziny po podaniu doustnym. Ze względu na okres półtrwania w surowicy wynoszący 10-12 godzin, działanie utrzymuje się przez ponad 24 godziny, co umożliwia podawanie produktu raz na dobę.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe bisoprololu jest na ogół osiągnięte po 2 tygodniach leczenia. W przypadku doraźnego podania pacjentom z chorobą wieńcową, ale bez przewlekłej niewydolności serca, bisoprolol zmniejsza częstość skurczów serca i objętość wyrzutową serca, a co za tym idzie - pojemność minutową i zużycie tlenu. Podczas długotrwałego podawania początkowo podwyższony opór obwodowy maleje. Jako mechanizm leżący u podstaw przeciwnadciśnieniowego działania beta-adrenolityków wymienia się między innymi hamowanie aktywności reninowej osocza.

Bisoprolol hamuje odpowiedź na pobudzenie układu współczulnego poprzez blokowanie receptorów beta- adrenergicznych. Wywołuje to zwolnienie czynności serca i zmniejszenie jego kurczliwości, a przez to zmniejszenie zużycia tlenu przez mięsień sercowy, co jest pożądane w dławicy piersiowej w przebiegu choroby wieńcowej.

Skuteczność kliniczna

Do badania CIBIS II włączono ogółem 2647 pacjentów. 83% pacjentów (n=2202) miało niewydolność serca klasy III wg NYHA, a 17% (n=445) klasy IV wg NYHA. Wszyscy pacjenci mieli stabilną objawową niewydolność serca (frakcja wyrzutowa określona w echokardiografii $\leq 35\%$). Całkowita śmiertelność zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (bezwzględne zmniejszenie o 5,5%, względne zmniejszenie o 34%). Zaobserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (3,6% w porównaniu z 6,3%, względne zmniejszenie o 44%) i liczby epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (12% w porównaniu z 17,6%, względne zmniejszenie o 36%). Wykazano także istotną poprawę stanu klinicznego pacjentów, ocenianego według klasyfikacji NYHA. W okresie włączania bisoprololu i zwiększania dawki pacjenci byli przyjmowani do szpitala z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia (0,23%) i ostrej dekomensacji niewydolności serca (4,97%), ale częstość hospitalizacji w grupie pacjentów przyjmujących bisoprolol nie była większa niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 0%, 0,3% i 6,74%).

Badanie CIBIS III obejmowało 1010 pacjentów w wieku 65 lat z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa II lub III wg NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$, którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami oraz antagonistami receptora angiotensyny. W badaniu porównywano

skuteczność i bezpieczeństwo wstępnej 6-miesięcznej monoterapii bisoprololem (dawka docelowa 10 mg raz na dobę), do której dodawano leczenie inhibitorem ACE - enalaprylem (dawka docelowa 10 mg dwa razy na dobę) przez kolejne 6 do 24 miesięcy, z odwrotną kolejnością rozpoczynania leczenia. Każda grupa składała się z 505 pacjentów.

Dwie strategie leczenia porównywano w warunkach ślepej próby w odniesieniu do złożonego pierwszorzędownego punktu końcowego badania obejmującego śmiertelność całkowitą lub liczbę hospitalizacji oraz każdego z tych składników oddzielnie. W populacji *intention-to-treat*, główny punkt końcowy badania wystąpił u 178 pacjentów (35,2%) w grupie leczonej najpierw bisoprololem w porównaniu z 186 pacjentami (36,8%) w grupie leczonej najpierw enalaprylem. Skuteczność leczenia najpierw bisoprololem była porównywalna z leczeniem najpierw enalaprylem. W grupie leczonej najpierw bisoprololem zmarło 65 pacjentów w porównaniu z 73 pacjentami w grupie leczonej najpierw enalaprylem (różnica pomiędzy grupami $p=0,44$), a hospitalizowano odpowiednio 151 i 157 pacjentów ($p=0,66$). Liczba poważnych oraz suma wszystkich zdarzeń niepożądanych była zbliżona w obu grupach. Analiza danych z pierwszego roku badania wykazała nieznamienne trend zmniejszenia śmiertelności ogólnej o 31% we wstępnej monoterapii bisoprololem w porównaniu ze wstępną monoterapią enalaprylem. Głównie statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu o 46% ($p=0,049$) w ciągu pierwszego roku przyczyniało się do poprawy przeżywalności w grupie leczonej najpierw bisoprololem.

Dwie strategie rozpoczynania leczenia przewlekłej niewydolności serca miały na zakończenie badania podobny odsetek występowania złożonego punktu końcowego w postaci zgonu i hospitalizacji, zaś trend w kierunku dłuższego okresu przeżywalności, zwłaszcza poprzez zmniejszenie liczby nagłych zgonów, był obserwowany w grupie leczonej najpierw bisoprololem. Wyniki badania wskazują, że rozpoczynanie leczenia przewlekłej niewydolności serca bisoprololem jest równie skuteczne i bezpieczne jak enalaprylem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym bisoprolol jest wchłaniany niemal w całości (>90%) z przewodu pokarmowego, a ponieważ efekt pierwszego przejścia inaktywuje tylko około 10% dawki, całkowita biodostępność wynosi około 90%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg. Bisoprolol wiąże się z białkami osocza w około 30%.

Metabolizm i eliminacja

Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwiema jednakowo wydajnymi drogami. W 50% jest metabolizowany w wątrobie do nieczynnych metabolitów, wydalanych z organizmu przez nerki. Pozostałe 50% jest wydalane przez nerki w postaci niezmienionej. Dlatego na ogół nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby lub nerek. Całkowity klirens wynosi około 15 l/h. Okres półtrwania w osoczu wynosi 10-12 godzin.

Liniowość

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i nie zależy od wieku pacjenta.

Szczególne grupy pacjentów

Na ogół nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i nerek, ponieważ eliminacja zachodzi w takim samym stopniu przez wątrobę i nerki. Nie badano farmakokinetyki u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca oraz zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasa III wg NYHA) stężenia bisoprololu w osoczu są większe, a okres półtrwania dłuższy niż u zdrowych ochotników. W przypadku podawania dawki dobowej 10 mg bisoprololu maksymalne stężenie w osoczu w stanie równowagi dynamicznej wynosi 64 ± 21 ng/ml, zaś okres półtrwania wynosi 17 ± 5 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, genotoksyczności/mutagenności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wpływ na rozrodczość

W badaniach toksycznego wpływu na rozrodczość bisoprolol nie wpływał na płodność ani ogólny wynik rozmnażania.

Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol podawany w dużych dawkach był toksyczny dla ciężarnych zwierząt (powodował zmniejszenie przyjmowania pokarmu i zmniejszenie masy ciała) oraz dla zarodków i płodów (zwiększał ryzyko resorpcji płodów, zmniejszał masę urodzeniową potomstwa i opóźniał jego fizyczny rozwój), ale nie działał teratogennie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze:

celuloza mikrokrystaliczna (PH-112), skrobia kukurydziana, krospowidon (typ B), krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

Otoczka: Opadry White: OY58900: hypromeloza, makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84 i 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w sprzedaży.

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

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2,5 mg - 24465

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.12.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO