

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sobycor, 2,5 mg, tabletki powlekane

Sobycor, 5 mg, tabletki powlekane

Sobycor, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2,5 mg: każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg bisoprololu fumaranu.

5 mg: każda tabletki powlekana zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu.

10 mg: każda tabletki powlekana zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

2,5 mg: białe do prawie białych, owalne, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie (długość: 8,3-8,7 mm, szerokość: 5,5 mm, grubość: 2,8-3,6 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki.

5 mg: jasnobrązowo żółte, owalne, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie (długość: 8,3-8,7 mm, szerokość: 5,5 mm, grubość: 2,8-3,6 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki.

10 mg: jasnobrązowo żółte, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami i z linią podziału po jednej stronie (średnica: 10,0-10,3 mm, grubość: 2,8-3,6 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Leczenie choroby niedokrwiennej serca (dławicy piersiowej).

Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca z osłabieniem czynności skurczowej lewej komory w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE), lekami moczopędnymi i ewentualnie glikozydami naporstnicy (w celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

*Nadciśnienie tętnicze i dławica piersiowa*

### *Dorośli*

Dawkę należy dostosować indywidualnie. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 10 mg raz na dobę, a maksymalna zalecana dawka to 20 mg na dobę. U niektórych pacjentów wystarczająca może być dawka 5 mg na dobę.

### *Zaburzenia czynności nerek lub wątroby*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zwykle nie ma konieczności modyfikacji dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min) lub wątroby nie należy stosować dawki większej niż 10 mg bisoprololu na dobę. Należy podawać mniejszą dawkę. Doświadczenie ze stosowaniem bisoprololu u pacjentów poddawanych dializoterapii jest ograniczone, nie istnieją jednak żadne dane dotyczące konieczności zmiany schematu dawkowania.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Zazwyczaj nie ma konieczności zmiany dawki, choć u niektórych pacjentów wystarczająca może być dawka 5 mg na dobę; tak jak u innych pacjentów dorosłych w przypadku zaburzenia czynności nerek lub wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki.

### *Dzieci i młodzież*

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

## **Przewlekła stabilna niewydolność serca**

### *Dorośli*

Standardowe leczenie przewlekłej niewydolności serca obejmuje zastosowanie inhibitora ACE (lub antagonisty receptora angiotensyny II w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE), leku beta-adrenolitycznego, leków moczopędnych i, jeżeli jest to wskazane, glikozydów naparstnicy. W chwili rozpoczęcia leczenia bisoprololem pacjenci powinni być w stanie stabilnym (bez ostrej niewydolności serca).

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

W okresie ustalania dawki i w trakcie dalszego leczenia może dojść do przemijającego nasilenia niewydolności serca, niedociśnienia lub bradykardii.

### *Faza dostosowania dawki*

Leczenie przewlekłej stabilnej 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, w przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększa się do
- 2,5 mg raz na dobę przez następny tydzień, w przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększa się do
- 3,75 mg raz na dobę przez następny tydzień, w przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększa się do
- 5 mg raz na dobę przez kolejne 4 tygodnie, w przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększa się do
- 7,5 mg raz na dobę przez kolejne 4 tygodnie, w przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększa się do
- 10 mg raz na dobę, co stanowi leczenie podtrzymujące.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę.

Podczas fazy zwiększania dawki zaleca się monitorowanie parametrów czynności życiowych (częstość akcji serca, ciśnienie tętnicze) i objawów nasilenia niewydolności serca. Objawy mogą wystąpić już w pierwszym dniu po rozpoczęciu leczenia.

### *Modyfikacja leczenia*

Jeśli maksymalna zalecana dawka jest źle tolerowana, należy rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki.

W przypadku przemijającego nasilenia niewydolności serca, niedociśnienia tętniczego lub bradykardii, zaleca się ponowne rozważenie dawek jednocześnie stosowanych leków. Może również zaistnieć konieczność czasowego zmniejszenia dawki bisoprololu lub rozważenia przerwania leczenia.

Ponowne rozpoczęcie leczenia i (lub) stopniowe zwiększenie dawki bisoprololu należy rozważać jedynie po ponownym ustabilizowaniu stanu pacjenta.

### *Zaburzenia czynności nerek lub wątroby*

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

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności zmiany dawki.

### *Dzieci i młodzież*

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

Leczenie bisoprololem jest zazwyczaj długotrwałe. Leczenia bisoprololem nie należy przerywać w sposób nagły, gdyż może to prowadzić do gwałtownego pogorszenia stanu pacjenta. Zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca nie należy przerywać leczenia bisoprololem w sposób nagły. Jeśli rozważane jest przerwanie leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

### Sposób podawania

Stosować doustnie.

Produkt leczniczy Sobycor należy przyjmować rano. Może on być przyjmowany w czasie posiłku. Tabletki należy połączyć, popijając płynem. Tabletek nie należy żuć.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Bisoprolol jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na bisoprolol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- z ostrą niewydolnością serca lub w okresach dekompensacji niewydolności serca, które wymagają dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym;
- we wstrząsie kardiogenym;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia (bez rozrusznika);
- z zespołem chorego węzła zatokowego;
- z blokiem zatokowo-przedsionkowym;
- z objawową bradykardią (częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę przed rozpoczęciem leczenia);
- z objawowym niedociśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe <100 mmHg);
- z ciężką astmą oskrzelową;
- z ciężkimi postaciami choroby zarostowej tętnic obwodowych oraz ciężkimi postaciami zespołu Raynauda;
- z nieleczonym guzem chromochłonnym (patrz punkt 4.4);
- z kwasicią metaboliczną.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca nie należy przerywać leczenia bisoprololem w sposób nagły, o ile nie jest to wyraźnie wskazane, gdyż może to doprowadzić do przemijającego nasilenia choroby serca (patrz punkt 4.2).

Na początku leczenia bisoprololem lub w przypadku zakończenia leczenia konieczne jest monitorowanie pacjenta.

Brak terapeutycznego doświadczenia w leczeniu niewydolności serca bisoprololem u pacjentów z następującymi chorobami i stanami:

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania bisoprololu w następujących przypadkach:

- stany skurczowe oskrzeli (astma oskrzelowa, choroby obturacyjne dróg oddechowych);
- cukrzyca z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi; bisoprolol może maskować objawy hipoglikemii (np. tachykardię, kołatanie serca lub pocenie się);
- ścisła głódówka;
- prowadzenie leczenia odczulającego. Tak jak w przypadku innych leków beta-adrenolitycznych, bisoprolol może zarówno zwiększać wrażliwość na alergen, jak również nasilać reakcje anafilaktyczne. Leczenie adrenaliną nie zawsze przynosi spodziewany efekt.
- blok przedsionkowo-komorowy I stopnia;
- dławica piersiowa Prinzmetala: obserwowano przypadki skurczu naczyń wieńcowych. Pomimo wysokiej selektywności bisoprololu względem receptorów  $\beta_1$ , nie można całkowicie wykluczyć napadów bólu dławicowego podczas stosowania u pacjentów z dławicą Prinzmetala;
- choroba zarostowa tętnic obwodowych (objawy mogą ulec nasileniu zwłaszcza na początku leczenia);
- znieczulenie ogólne.

U pacjentów znieczulanych ogólnie blokada receptorów beta zmniejsza częstość występowania zaburzeń rytmu serca i niedokrwienia mięśnia sercowego w trakcie indukcji znieczulenia, intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się utrzymywanie takiej blokady w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi wiedzieć o przyjmowaniu przez pacjenta leków beta-adrenolitycznych ze względu na możliwość interakcji z innymi lekami, prowadzących do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii i zmniejszenia zdolności do kompensacji utraty krwi. Jeżeli uzna się za konieczne przerwanie leczenia beta-adrenolitykami przed zabiegiem operacyjnym, należy stopniowo zmniejszać dawkę i całkowicie odstawić produkt leczniczy na 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

Ogólnie nie zaleca się stosowania bisoprololu jednocześnie z antagonistami wapnia typu werapamilu lub diltiazemu, lekami przeciwarytmicznymi klasy I i lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowym; dokładne informacje znajdują się w punkcie 4.5.

Mimo, że kardiowybiorcze  $\beta_1$ -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 bezwzględnie wskazania kliniczne. Jeżeli istnieją takie wskazania, produkt leczniczy Sobicor należy stosować z

zachowaniem ostrożności. U pacjentów z obturacyjnymi chorobami płuc leczenie bisoprololem należy rozpoczynać od najmniejszej możliwej dawki z uważną kontrolą pacjenta w kierunku wystąpienia nowych objawów (np. duszność, nietolerancja wysiłku, kaszel). W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych chorobach płuc, mogących wywołać objawy, należy jednocześnie podawać leki rozszerzające oskrzela. Sporadycznie u pacjentów z astmą może dochodzić do zwiększenia oporu w drogach oddechowych, co może wymagać zastosowania większej dawki beta2-sympatykomimetyków.

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

U pacjentów z guzem chromochłonnym bisoprolol można podawać dopiero po uprzednim uzyskaniu blokady receptorów alfa.

Leczenie bisoprololem może maskować objawy tyreotoksykozy.

Tak jak w przypadku innych leków beta-adrenolitycznych bisoprolol może zarówno zwiększać wrażliwość na alergeny, jak i nasilać reakcję anafilaktyczną.

#### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę powlekanej, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Jednoczesne stosowanie niezalecane

Antagoniści wapnia typu werapamilu i - w mniejszym stopniu - typu diltiazemu: negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie werapamilu u pacjentów leczonych beta-adrenolitykami może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego.

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

Ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, takie jak klonidyna i inne (np. metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna): jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ośrodkowym może doprowadzić do pogorszenia niewydolności serca wskutek zmniejszenia ośrodkowego napięcia współczulnego (zwolnienie czynności serca i zmniejszenie pojemności wyrzutowej serca oraz rozszerzenie naczyń krwionośnych). Nagłe odstawienie tych leków, w szczególności przed zakończeniem stosowania leku blokującego receptory beta, może zwiększać ryzyko „nadciśnienia z odbicia”.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności

Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny, jak nifedypina, felodypina i amlodypina: Jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia, a u pacjentów z niewydolnością serca ryzyko dalszego pogorszenia czynności serca jako pompy.

Leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron): Możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

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

Leki parasympatykomimetyczne: Jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia

przedsionkowo-komorowego oraz zwiększać ryzyko bradykardii.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: Nasilenie działania zmniejszającego stężenie cukru we krwi. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.

Leki znieczulające: Osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka niedociśnienia (w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących znieczulenia ogólnego, patrz punkt 4.4).

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

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

Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina): Jednoczesne podawanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu leków.

Leki sympatykomimetyczne pobudzające zarówno receptory alfa- jak i beta-adrenergiczne (np. noradrenalina, adrenalina): Jednoczesne podawanie z bisoprololem może ujawnić naczyniozwężające działanie tych leków za pośrednictwem  $\alpha$ -adrenoreceptorów, co może prowadzić do zwiększenia ciśnienia tętniczego i nasilenia chromania przestankowego. Uważa się, że tego typu reakcje są częstsze podczas stosowania nioselektywnych beta-adrenolityków.

Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi, jak również z innymi lekami mogącymi obniżać ciśnienie tętnicze (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, fenotiazyny) mogą zwiększyć ryzyko niedociśnienia.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia

Meflochina: Zwiększone ryzyko bradykardii.

Inhibitory monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B): Nasilone działanie hipotensyjne beta-adrenolityków, ale również ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Bisoprolol wykazuje działanie farmakologiczne, które może szkodliwie wpływać na ciążę i (lub) płód/novorodka. Na ogół leki blokujące receptory beta-adrenergiczne zmniejszają przepływ łożyskowy, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem. U płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeśli leczenie lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne jest konieczne, zaleca się zastosowanie selektywnych beta<sub>1</sub>-adrenolityków.

Bisoprololu nie należy stosować u kobiet w ciąży, bez wyraźnej konieczności. W przypadku, gdy leczenie bisoprololem jest konieczne, należy monitorować przepływ krwi przez macicę i łożysko oraz wzrost płodu. W przypadku szkodliwego działania na ciążę lub płód należy rozważyć leczenie alternatywne. Należy uważnie obserwować noworodka. Objawy hipoglikemii i bradykardii zazwyczaj występują w ciągu pierwszych 3 dni.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy bisoprolol przenika do mleka kobiecego. Dlatego też nie zaleca się karmienia piersią podczas przyjmowania bisoprololu.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów z chorobą wieńcową serca bisoprolol nie zaburzał zdolności prowadzenia pojazdów. Jednakże, ze względu na indywidualną reakcję na lek, bisoprolol może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Takie działanie należy brać pod uwagę zwłaszcza na początku leczenia, w przypadku zmiany leku, jak również w połączeniu z alkoholem.

#### 4.8 Działania niepożądane

- 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 ( $< 1/10\ 000$ )
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			zaburzenia snu, depresja	koszmary senne, omamy	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		zawroty głowy, ból głowy		omdlenie	
<i>Zaburzenia oka</i>				zmniejszone wydzielanie łez (należy wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów używających soczewek kontaktowych)	zapalenie spojówek
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				zaburzenia słuchu	
<i>Zaburzenia serca</i>	bradykardia	nasilenie niewydolności serca	zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		uczucie zimna lub drętwienia kończyn, niedociśnienie	niedociśnienie ortostatyczne		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą dróg oddechowych w wywiadzie	alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty,			

		biegunka, zaparcie			
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				zapalenie wątroby	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie twarzy, wysypka i obrzęk naczyń ruchomych)	łysienie, beta-adrenolityki mogą powodować lub nasilać łuszczycę lub wywołać wysypkę łuszczycopodobną
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			osłabienie i kurcze mięśni		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				zaburzenia erekcji	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		astenia, zmęczenie			
<i>Badania</i>				zwiększenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT).	

#### 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

Zgłaszano przypadki bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia, bradykardię i zawroty głowy po



przedawkowaniu (np. przyjęcie dawki dobowej 15 mg zamiast 7,5 mg). Ogólnie najczęstszymi, spodziewanymi objawami przedawkowania beta-adrenolityków są: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dotychczas zgłoszono kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (największe - 2000 mg) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą wieńcową, u których stwierdzono bradykardię i niedociśnienie. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia. Istnieje duża osobnicza zmienność w zakresie wrażliwości na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca wykazują prawdopodobnie bardzo dużą wrażliwość. Dlatego też u tych pacjentów konieczne jest rozpoczynanie leczenia od stopniowego zwiększania dawki zgodnie ze schematem podanym w punkcie 4.2.

## Leczenie

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie bisoprololem i wdrożyć leczenie podtrzymujące i 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, należy rozważyć następujące postępowanie, jeśli jest to klinicznie uzasadnione:

**Bradykardia:** dożylnie podanie atropiny. W przypadku braku odpowiedniej reakcji można podać izoprenalinę lub inny lek o działaniu chronotropowym dodatnim, zachowując ostrożność. W niektórych przypadkach może być konieczne przeczyszczeniowe wprowadzenie rozrusznika.

**Niedociśnienie:** należy podać dożylnie płyny i wazopresory. Pomocne może być dożylnie podanie glukagonu.

**Blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia):** należy uważnie monitorować pacjentów i podawać izoprenalinę we wlewie lub wprowadzić rozrusznik drogą przeczyszczeniową.

**Ostre nasilenie niewydolności serca:** należy podać dożylnie leki moczopędne, leki o działaniu inotropowym dodatnim, leki o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne.

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

**Hipoglikemia:** należy podać dożylnie glukozę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

Bisoprolol jest wysoce selektywnym lekiem blokującym receptory beta1-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i istotnych właściwości stabilizujących błonę komórkową. 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 dróg oddechowych i efekty metaboliczne zależne od receptorów beta2. Jego selektywność względem receptorów beta1-adrenergicznych wykracza poza zakres dawek terapeutycznych.

#### Działanie farmakodynamiczne

Tak jak w przypadku innych leków blokujących receptory  $\beta_1$  mechanizm działania w nadciśnieniu nie jest jasny, wiadomo jednak, że bisoprolol znacząco zmniejsza stężenie reniny w osoczu.

U pacjentów z dławicą piersiową blokada receptorów  $\beta_1$  powoduje zwolnienie czynności serca i w konsekwencji zmniejszenie zapotrzebowania na tlen. Z tego względu bisoprolol skutecznie eliminuje lub zmniejsza objawy.

Doraźnie zastosowany bisoprolol u pacjentów z chorobą wieńcową, bez przewlekłej niewydolności serca, zmniejsza częstość akcji serca i objętość wyrzutowa, a co za tym idzie pojemność minutową i zużycie tlenu. Podczas długotrwałego podawania początkowo zwiększony opór obwodowy maleje.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Do badania CIBIS II włączono ogółem 2647 pacjentów. 83% (n = 2202) miało niewydolność serca klasy II wg NYHA a 17% (n = 445) klasy IV wg NYHA. Mieli oni stabilną objawową niewydolność serca (frakcja wyrzutowa określona w echokardiografii wynosiła  $\leq 35\%$ ). Całkowita śmiertelność zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (względne zmniejszenie 34%). Zaobserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (3,6% w porównaniu z 6,3%, względne zmniejszenie 44%) oraz zmniejszenie liczby epizodów nasilenia niewydolności serca wymagających hospitalizacji (12% w porównaniu z 17,6%, względne zmniejszenie 36%). Ostatecznie obserwowano znaczącą poprawę sprawności funkcjonalnej według klasyfikacji NYHA. W okresie włączania bisoprololu i zwiększania dawki pacjenci byli przyjmowani do szpitala z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia (0,23%) i zaostrzenia niewydolności serca (4,97%), ale częstość hospitalizacji nie była większa niż w grupie placebo (0%, 0,3% i 6,74%). W całym okresie trwania badania u 20 chorych w grupie bisoprololu i u 15 pacjentów w grupie placebo doszło do udaru mózgu zakończonych zgonem lub inwalidztwem.

Badanie CIBIS III obejmowało 1010 pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (PNS; klasa II lub III NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory  $\leq 35\%$ , którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami konwertazy angiotensyny, beta-adrenolitykami lub antagonistami receptora angiotensyny II. Pacjenci byli leczeni bisoprololem w skojarzeniu z enalaprylem przez 6 do 24 miesięcy, po 6-miesięcznym okresie leczenia bisoprololem lub enalaprylem.

Zauważono tendencję do częstszego pogarszania przewlekłej niewydolności serca w grupie, w której stosowano bisoprolol w ramach początkowej 6-miesięcznej terapii. W analizie per protocol nie udowodniono równoważności początkowej terapii bisoprololem w porównaniu do początkowej terapii enalaprylem, choć obie strategie rozpoczynania leczenia przewlekłej niewydolności serca wykazały po zakończeniu badania podobny odsetek występowania złożonego punktu końcowego w postaci zgonu i hospitalizacji (32,4% w grupie leczonej początkowo bisoprololem w porównaniu do 33,1% w grupie leczonej początkowo enalaprylem, populacja *per-protocol*). Wyniki badania wskazują, że bisoprolol może być stosowany również u osób w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca o niewielkim lub średnim nasileniu.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym bisoprolol wchłania się, a jego 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 drogami. 50% ulega metabolizmowi w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, które są potem wydalone przez nerki. Pozostałe 50% wydalone jest przez nerki w niezmienionej postaci. Całkowity klirens wynosi około 15 l/h. Okres półtrwania w osoczu wynoszący 10-12 godzin zapewnia 24-godzinną skuteczność w przypadku dawkowania raz na dobę.

### Liniowość lub nielineowość

Kinetyka bisoprololu ma charakter liniowy i nie zależy od wieku pacjenta.

### Szczególne grupy pacjentów

Ponieważ preparat w takim samym stopniu eliminowany jest przez nerki i wątrobę, nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub niewydolnością nerek. Nie ma informacji dotyczących farmakokinetyki u chorych z przewlekłą stabilną niewydolnością serca i współistniejącymi 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. Maksymalne stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym po podaniu dawki dobowej wynoszącej 10 mg wynosi  $64 \pm 21$  ng/ml, a okres półtrwania wynosi  $17 \pm 5$  godzin.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol w dużych dawkach był toksyczny dla kobiet ciężarnych (zmniejszał przyjmowanie pokarmu i przyrost masy ciała) oraz dla zarodków/płodów (zwiększał ryzyko resorpcji, zmniejszał masę urodzeniową potomstwa i opóźniał rozwój fizyczny), jednak nie działał teratogennie.

## **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 tabletki

Hypromeloza 2910  
Makrogol 400  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E 172) - tylko w tabletkach powlekanych o mocy 5 mg i 10 mg  
Żelaza tlenek czerwony (E 172) - tylko w tabletkach powlekanych o mocy 5 mg i 10 mg

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.  
Brak szczególnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w pudełku tekturowym

Opakowania: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 i 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych zaleceń.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

2,5 mg: pozwolenie nr 21636

5 mg: pozwolenie nr 21637

10 mg: pozwolenie nr 21638

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.12.2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.05.2019 r.

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

10.12.2021