

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bisocard, 1,25 mg, tabletki powlekane

Bisocard, 3,75 mg, tabletki powlekane

Bisocard, 7,5 mg, tabletki powlekane

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Bisocard 1,25 mg: każda tabletki zawiera 1,25 mg bisoprololu fumaranu.

Bisocard 3,75 mg: każda tabletki zawiera 3,75 mg bisoprololu fumaranu.

Bisocard 7,5 mg: każda tabletki zawiera 7,5 mg bisoprololu fumaranu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana.

Bisocard 1,25 mg, tabletki powlekane: Białe lub prawie białe, okrągłe (5 mm średnicy), obustronnie wypukłe (3 mm grubości) tabletki powlekane z wytłoczoną literą "C" po jednej stronie oraz liczbą „42” po drugiej stronie.

Bisocard 3,75 mg, tabletki powlekane: Prawie białe okrągłe (8 mm średnicy), obustronnie wypukłe (3 mm grubości) tabletki powlekane z wytłoczoną literą "C" i głębokim nacięciem po jednej stronie oraz liczbą „40” po drugiej stronie.

Tabletkę Bisocard 3,75 mg tabletki powlekane można podzielić na dwie równe dawki.

Bisocard 7,5 mg, tabletki powlekane: Jasnożółte, okrągłe (8 mm średnicy), obustronnie wypukłe (3 mm grubości) tabletki powlekane z wytłoczoną literą "C" i głębokim nacięciem po jednej stronie oraz liczbą „38” po drugiej stronie.

Tabletkę Bisocard 7,5 mg tabletki powlekane można podzielić na dwie równe dawki.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

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

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Standardowe leczenie przewlekłej niewydolności serca składa się z: inhibitora ACE (lub antagonisty receptora angiotensyny, jeśli pacjent nie toleruje inhibitorów ACE), leku beta-adrenolitycznego, leku moczopędnego oraz, w uzasadnionych przypadkach, glikozydów nasercowych. Leczenie bisoprololem należy rozpoczynać u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym (bez ostrej niewydolności serca).

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

W trakcie ustalania dawki i po jego zakończeniu może wystąpić przemijające nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie tętnicze lub bradykardia.

### *Dawkowanie*

#### Etap dostosowania dawki

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

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

- 1,25 mg raz na dobę przez 1 tydzień. Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:
- 2,5 mg raz na dobę przez następny tydzień. Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:
- 3,75 mg raz na dobę przez kolejny tydzień. Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:
- 5 mg raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie. Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:
- 7.5 mg raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie. Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:
- 10 mg raz na dobę w leczeniu podtrzymującym.

Zalecana dawka maksymalna wynosi 10 mg raz na dobę.

W obrocie dostępne są inne leki zawierające tę samą substancję czynną, ale o innej mocy. Można je stosować w celu osiągnięcia odpowiedniej dawki dobowej.

W trakcie ustalania dawki zaleca się uważne monitorowanie parametrów życiowych pacjenta (tętno, ciśnienie tętnicze) oraz 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 należy ponownie rozważyć dawkę jednocześnie podawanych leków. Może być również konieczne czasowe zmniejszenie dawki bisoprololu lub rozważenie jego odstawienia.

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

Jeśli rozważane jest zakończenie leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, ponieważ nagłe odstawienie leku może prowadzić do ostrego pogorszenia stanu pacjenta.

Leczenie bisoprololem stabilnej, przewlekłej niewydolności serca jest z reguły długotrwałe.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek*

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

#### *Pacjenci 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*

Bisoprolol tabletki powlekane należy przyjmować rano. Można je przyjmować w trakcie posiłku. Tabletki należy połykać popijając płynem i nie należy ich żuć. Żucie tabletek może mieć wpływ na właściwości produktu leczniczego, co może być niekorzystne dla niektórych pacjentów.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Bisoprolol jest przeciwwskazany u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z:

- ostrą niewydolnością serca lub okresach niewyrównania niewydolności serca, wymagających dożylnego stosowania leków o działaniu inotropowym
- wstrząsem kardiogenym
- blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia
- zespołem chorego węzła zatokowego
- blokiem zatokowo-predsionkowym
- objawową bradykardią
- objawowym niedociśnieniem tętniczym
- ciężką astmą oskrzelową
- ciężkimi postaciami choroby zarostowej tętnic obwodowych lub ciężkimi postaciami zespołu Raynauda
- nieleczonym guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy (patrz punkt 4.4)
- kwasicą metaboliczną
- nadwrażliwością 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).

W szczególności leczenia bisoprololem nie wolno przerywać w sposób nagły bez zdecydowanej konieczności zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, gdyż może to prowadzić do przejściowego przemijającego nasilenia choroby serca (patrz punkt 4.2).

Rozpoczęcie i przerwanie leczenia bisoprololem wymaga regularnej kontroli. Informacje dotyczące dawkowania i drogi podania (patrz punkt 4.2).

Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu bisoprololu w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca, u których występują jednocześnie następujące choroby i stany:

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

Bisoprolol należy stosować ostrożnie u pacjentów:

- ze skurczem oskrzeli (z astmą oskrzelową, obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych)
- z cukrzycą ze znacznymi wahaniami stężenia glukozy we krwi; bisoprolol może maskować objawy hipoglikemii
- stosujących ścisłą dietę podczas leczenia odczulającego. Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, bisoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny, jak i nasilenie reakcji anafilaktycznych. Leczenie epinefryną nie zawsze przynosi oczekiwane działanie terapeutyczne.
- z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia
- z dławicą piersiową typu Prinzmetal. Obserwowano przypadki skurczu naczyń wieńcowych. Pomimo dużej selektywności w stosunku do receptorów beta-1, nie można całkowicie wykluczyć napadów dławicy, gdy bisoprolol jest podawany pacjentom z dławicą piersiową typu Prinzmetal.
- z chorobą zarostową tętnic obwodowych. Może wystąpić nasilenie objawów, zwłaszcza na początku leczenia.
- poddawanych znieczuleniu ogólnemu

U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu zablokowanie receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza częstość występowania zaburzeń rytmu i niedokrwienia mięśnia sercowego w trakcie wprowadzenia do znieczulenia i intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się kontynuowanie podawania receptora beta-adrenergicznego w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi być poinformowany o stosowaniu beta-adrenolityku ze

względu na możliwość interakcji z innymi lekami, prowadzących do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii i zmniejszenia zdolności do kompensacji utraty krwi. Jeśli przed zabiegiem konieczne jest przerwanie leczenia beta-adrenolitykiem, produkt leczniczy należy odstawiać stopniowo, tak, aby proces odstawiania zakończył się na około 48 godzin przed znieczuleniem.

Podawanie bisoprololu z antagonistami wapnia typu werapamilu lub diltiazemu, z lekami przeciwarrytmicznymi klasy I oraz ośrodkowo działającymi lekami przeciwnadciśnieniowymi na ogół nie jest zalecane. Szczegółowe informacje znajdują się w punkcie 4.5.

Mimo, że kardioselektywne leki beta-adrenolityczne (beta1) mogą mieć mniejszy wpływ na czynność płuc niż nieselektywne leki beta-adrenolityczne, podobnie jak w przypadku wszystkich leków beta-adrenolitycznych, należy unikać ich stosowania u pacjentów z obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych, chyba że istnieją przekonujące powody kliniczne do ich stosowania. Jeśli takie powody istnieją, można zastosować Bisocard z zachowaniem ostrożności. U pacjentów z obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych leczenie bisoprololem należy rozpoczynać od najmniejszej możliwej dawki, a pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia nowych objawów (np. duszności, nietolerancji wysiłku, kaszlu). W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych chorobach płuc, które mogą powodować objawy, należy jednocześnie stosować leczenie rozszerzające oskrzela. Sporadycznie u pacjentów z astmą może wystąpić wzrost oporu dróg oddechowych, dlatego może być konieczne zwiększenie dawki beta<sub>2</sub>-mimetyków.

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

U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy bisoprolol można podawać dopiero po zastosowaniu leku blokującego receptory alfa-adrenergiczne.

Leczenie bisoprololem może maskować objawy tyreotoksykozy.

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

### Leczenie skojarzone niezalecane

Antagoniści wapnia typu werapamilu i w mniejszym stopniu typu diltiazemu: ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie werapamilu pacjentom otrzymującym leki beta-adrenolityczne może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego oraz bloku przedsionkowo-komorowego.

Leki przeciwarrytmiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon): Możliwe wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększenie ujemnego działania inotropowego.

Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, takie jak klonidyna i inne (np. metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna): Jednoczesne stosowanie ośrodkowo działających leków przeciwnadciśnieniowych może nasilić niewydolność serca poprzez zmniejszenie napięcia ośrodkowego układu współczulnego (spowolnienie rytmu serca i zmniejszenie pojemności

minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych). Nagłe odstawienie tych leków, szczególnie jeśli nastąpi przed zakończeniem podawania leków beta-adrenolitycznych, może zwiększyć ryzyko nadciśnienia z „odbicia”.

#### Leczenie skojarzone, które należy stosować ostrożnie

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

Leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron): możliwe wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w jaskrze) ich działanie może sumować się z ogólnoustrojowym działaniem bisoprololu.

Leki parasympatykomimetyczne: Jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększać ryzyko bradykardii.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: Nasilanie działania obniżającego stężenie glukozy we krwi. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.

Leki znieczulające: Osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka niedociśnienia tętniczego (dalsze informacje dotyczące znieczulenia ogólnego, patrz także punkt 4.4).

Glikozydy nasercowe: Zwolnienie rytmu serca, wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

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

Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina): Jednoczesne stosowanie z bisoprololem może zmniejszyć skuteczność obydwu leków.

Sympatykomimetyki, które pobudzają receptory zarówno beta- jak i alfa-adrenergiczne (np. adrenalina, noradrenalina): Jednoczesne stosowanie z bisoprololem może ujawniać ich działanie zwężające naczynia krwionośne za pośrednictwem receptorów alfa-adrenergicznych, które prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego i zostrzenia chromania przestankowego. Takie interakcje uważa się za bardziej prawdopodobne w przypadku niewybiórczych beta-adrenolityków.

Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi, jak również z innymi lekami mogącymi obniżać ciśnienie tętnicze (takimi jak trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) może zwiększać ryzyko niedociśnienia.

#### Leczenie skojarzone do rozważenia

Meflochina: zwiększone ryzyko bradykardii

Inhibitory monoaminoooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B): Nasilenie hipotensyjnego działania beta-adrenolitycznych, lecz także ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

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

##### Ciąża

Działanie farmakologiczne bisoprololu może szkodliwie wpływać na przebieg ciąży i (lub) płód/novorodka. Zasadniczo leki blokujące receptory beta-adrenergiczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co wiązało się z opóźnieniem wzrostu płodu, śmiercią wewnątrzmaciczną płodu, poronieniem lub przedwczesnym porodem. U płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeśli leczenie antagonistami receptora beta-adrenergicznego jest konieczne, korzystniej jest zastosować leki o selektywnym działaniu na receptor beta<sub>1</sub>-adrenergiczny.

Nie zaleca się stosowania bisoprololu w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli leczenie bisoprololem uznane zostało za konieczne, zaleca się kontrolowanie przepływu krwi przez łożysko i rozwój płodu. W przypadku szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu zaleca się rozważenie alternatywnego leczenia. Noworodek musi pozostawać pod ścisłą obserwacją. Objawy hipoglikemii i bradykardii występują na ogół w ciągu pierwszych trzech dobach życia po urodzeniu.

##### Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania tego produktu leczniczego do mleka ludzkiego. Nie zaleca się zatem karmienia piersią podczas podawania bisoprololu.

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

W badaniu klinicznym u pacjentów z chorobą wieńcową bisoprolol nie wywierał wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów. Jednak, ze względu na indywidualną zmienność reakcji na produkt leczniczy, zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może być zaburzona. Należy to rozważyć szczególnie na początku leczenia, podczas zmiany produktu leczniczego, jak również w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób:

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  $< 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

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

#### Zaburzenia serca:

Bardzo często: bradykardia

Często: nasilenie niewydolności serca

Niezbyt często: zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego

#### Badania diagnostyczne:

Rzadko: zwiększone stężenie triglicerydów, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT)

#### Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy, ból głowy

Rzadko: omdlenie

#### Zaburzenia oka:

Rzadko: zmniejszone wydzielanie łez (należy wziąć pod uwagę, jeśli pacjent używa soczewek kontaktowych)

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 chorobą obturacyjną dróg oddechowych w wywiadzie

Rzadko: alergiczne zapalenie 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, zaczerwienie skóry, wysypka i obrzęk naczynioruchowy)

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 i kurcze mięśni

#### Zaburzenia naczyniowe:

Często: uczucie ziębnienia lub drętwienia kończyn, niedociśnienie tętnicze

Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze ortostatyczne

#### Zaburzenia ogólne:

Często: astenia, uczucie zmęczenia

#### 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 krajowego systemu zgłaszania do 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

W przypadku przedawkowania (np. przyjęcie dawki dobowej 15 mg zamiast 7,5 mg) opisywano wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowy III stopnia, bradykardię i zawroty głowy. Ogólnie najczęstsze objawy przedawkowania, które mogą wystąpić po przedawkowaniu leku beta-adrenolitycznego to bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dotychczas zgłoszono kilka przypadków przedawkowania (maksymalna dawka: 2000 mg) bisoprololu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą wieńcową, u których wystąpiła bradykardia i (lub) niedociśnienie tętnicze; wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia. U wszystkich pacjentów objawy ustąpiły. Istnieją znaczne różnice osobnicze we wrażliwości na działanie pojedynczej, dużej dawki bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca wykazują prawdopodobnie wysoką wrażliwość. Dlatego w przypadku tych pacjentów należy koniecznie rozpocząć leczenie metodą stopniowego zwiększania dawki, zgodnie ze schematem podanym w punkcie 4.2.

#### Leczenie

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie bisoprololem i zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe. Ograniczone dane wskazują, że bisoprolol prawie wcale nie ulega dializie. W oparciu o oczekiwane działania farmakologiczne i zalecenia dotyczące innych leków beta-adrenolitycznych, należy rozważyć następujące środki ogólne, gdy będzie to uzasadnione klinicznie:

Bradykardia: Podać dożylnie atropinę. Jeśli reakcja jest niewystarczająca, można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny środek o działaniu chronotropowo dodatnim. W niektórych przypadkach może być konieczne wszczęcie stymulatora serca drogą przezżylną.

Niedociśnienie tętnicze: Należy podać dożylnie płyny i środki obkurczające naczynia krwionośne. Pomocne może być dożylne podanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia): Należy monitorować stan pacjenta i podać izoprenalinę we wlewie dożylnym lub przezżylnie wszczęć stymulator serca.

Ostre nasilenie niewydolności serca: Należy podać dożylnie leki moczopędne, środki inotropowe i rozszerzające naczynia krwionośne.

Skurcz oskrzeli: Należy zastosować leczenie rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, leki beta<sub>2</sub>-sympatykomimetyczne 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 wybiórczym lekiem blokującym receptory beta<sub>1</sub>-adrenergiczne, bez wewnętrznego działania stymulującego oraz istotnych właściwości stabilizujących błonę komórkową. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów β<sub>2</sub>-adrenergicznych mięśniówki gładkiej oskrzeli i naczyń oraz receptorów β<sub>2</sub> odpowiedzialnych za regulację procesów metabolicznych. Dlatego na ogół nie przewiduje się, że bisoprolol będzie wpływał na opory w drzewie oskrzelowym oraz na procesy metaboliczne regulowane przez receptory beta<sub>2</sub>. Selektywność w stosunku do receptora beta<sub>1</sub> utrzymuje się nawet po przekroczeniu dawek terapeutycznych.

*Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*

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. Występowała u nich objawowa stabilna niewydolność skurczowa (frakcja wyrzutowa  $\leq 35\%$  w badaniu echokardiograficznym). Całkowita umieralność została zmniejszona z 17,3% do 11,8% (redukcja względna 34%). Zaobserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (3,6% w por. z 6,3%, redukcja względna 44%) i epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (12% w por. z 17,6%, redukcja względna 36%). Na koniec wykazano istotną poprawę stanu czynnościowego wg klasyfikacji NYHA. W trakcie rozpoczynania podawania i ustalania dawki bisoprololu odnotowywano przyjęcia do szpitala z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia tętniczego (0,23%) oraz ostrej dekomensacji (4,97%), jednak nie były one częstsze niż w grupie placebo (0%; 0,3% i 6,74%). W trakcie całego okresu badania liczba udarów, które zakończyły się zgonem lub doprowadziły do niepełnosprawności wynosiła 20 w grupie otrzymującej bisoprolol oraz 15 w grupie przyjmującej placebo.

W badaniu CIBIS III poddano ocenie 1010 pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (klasa II lub III wg NYHA) oraz frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą  $\leq 35\%$ , którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami ACE, lekami beta-adrenolitycznymi lub antagonistami receptora angiotensyny. Po wstępnym 6-miesięcznym leczeniu bisoprololem lub enalaprylem, pacjenci byli leczeni bisoprololem podawanym w skojarzeniu z enalaprylem przez 6 do 24 miesięcy.

W przypadku stosowania bisoprololu podczas 6 miesięcy leczenia wstępnego odnotowano trend w kierunku zwiększenia częstości występowania nasilenia przewlekłej niewydolności serca. W analizie zgodnej z protokołem nie wykazano równorzędności leczenia, w którym bisoprolol był stosowany jako pierwszy w porównaniu do leczenia, w którym enalapryl był stosowany jako pierwszy, chociaż te dwie strategie rozpoczynania leczenia CHF wykazały podobną częstość pierwszorzędnego łącznego punktu końcowego w postaci zgonu oraz hospitalizacji na końcu badania (32,4% w grupie otrzymującej najpierw bisoprolol w por. do 33,1% w grupie otrzymującej najpierw enalapryl, populacja zgodna z protokołem). W badaniu wykazano, że bisoprolol można również stosować u pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Bisoprolol jest też stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz dławicy piersiowej.

U pacjentów z chorobą wieńcową bez przewlekłej niewydolności serca bisoprolol zwalnia czynność serca i objętość wyrzutową, dzięki czemu zmniejsza pojemność minutową serca i zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Opór obwodowy, który na początku stosowania bisoprololu jest zwiększony, w trakcie długotrwałego przyjmowania leku zmniejsza się.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym bisoprolol wchłania się z przewodu pokarmowego, a jego biodostępność wynosi około 90%.

## Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg. Z białkami osocza krwi bisoprolol wiąże się w ok. 30%.

## Biotransformacja i eliminacja

Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwiema drogami. W 50% metabolizowany jest przez wątrobę do nieczynnych metabolitów, które są następnie wydalane przez nerki. Pozostałe 50% jest wydalane przez nerki w postaci niezmodyfikowanej. Całkowity klirens wynosi około 15 l/godz. Okres półtrwania w osoczu wynoszący 10-12 godzin powoduje 24-godzinne działanie po podaniu dawki raz na dobę.

## Liniowość

Farmakokinetyka bisoprololu ma charakter liniowy i nie zależy od wieku.

## Szczególne grupy pacjentów

Dzięki temu, że w eliminacji bisoprololu biorą w równym stopniu udział wątroba i nerki, u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Nie badano farmakokinetyki bisoprololu u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca oraz niewydolnością wątroby lub nerek. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasa III wg NYHA) stężenie bisoprololu w osoczu jest większe, a okres półtrwania dłuższy niż u zdrowych ochotników. U pacjentów przyjmujących bisoprolol w dawce 10 mg na dobę maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi  $64 \pm 21$  ng/ml, a okres półtrwania  $17 \pm 5$  godzin.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Bisoprolol, podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, podawany w dużych dawkach powodował zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu, zmniejszenie masy ciała ciężarnych samic oraz działał toksycznie na zarodki/płody (powodował zwiększenie częstości resorpcji, zmniejszenie urodzeniowej masy ciała potomstwa oraz opóźnienie rozwoju fizycznego), ale nie działał teratogenicznie.

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

### Bisocard 1,25 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Wapnia wodorofosforan  
Skrobia żelowana  
Krospowidon (typ A)  
Krzemionka koloidalna, bezwodna  
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:  
Hypromeloza (E 464)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol (E 1521)

Bisocard 3,75 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Wapnia wodorofosforan  
Skrobia żelowana  
Krospowidon (typ A)  
Krzemionka koloidalna, bezwodna  
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:  
Hypromeloza (E 464)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Makrogol (E 1521)

Bisocard 7,5 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Wapnia wodorofosforan  
Skrobia żelowana  
Krospowidon (typ A)  
Krzemionka koloidalna, bezwodna  
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:  
Hypromeloza (E 464)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Makrogol (E 1521)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Bisocard 1,25 mg, tabletki powlekane są dostarczane w blistrach z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.  
Wielkość opakowań: 10 tabletek, 20 tabletek, 30 tabletek.

Bisocard 3,75 mg tabletki powlekane są dostarczane w blistrach z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.  
Wielkość opakowań: 10 tabletek, 30 tabletek.

Bisocard 7,5 mg tabletki powlekane są dostarczane w blistrach z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.  
Wielkość opakowań: 10 tabletek, 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irlandia

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

Bisocard, 1,25 mg, pozwolenie nr:

Bisocard, 3,25 mg, pozwolenie nr:

Bisocard, 7,5 mg, pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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