

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKU LECZNICZEGO

Conaret, 1,25 mg, tabletki
Conaret, 2,5 mg, tabletki
Conaret, 3,75 mg, tabletki
Conaret, 5 mg, tabletki
Conaret, 7,5 mg, tabletki
Conaret, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Conaret, 1,25 mg, tabletki: każda tabletki zawiera 1,25 mg bisoprololu fumaranu.
Conaret, 2,5 mg, tabletki: każda tabletki zawiera 2,5 mg bisoprololu fumaranu.
Conaret, 3,75 mg, tabletki: każda tabletki zawiera 3,75 mg bisoprololu fumaranu.
Conaret, 5 mg, tabletki: każda tabletki zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu.
Conaret, 7,5 mg, tabletki: każda tabletki zawiera 7,5 mg bisoprololu fumaranu.
Conaret, 10 mg, tabletki: każda tabletki zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Conaret, 1,25 mg, tabletki: białe, okrągłe tabletki, z wytłoczonym napisem 1.25, o średnicy 6 mm ± 0,3 mm.
Conaret, 2,5 mg, tabletki: białe, okrągłe tabletki, z wytłoczonym napisem 2.5, z linią podziału, o średnicy 6 mm ± 0,3 mm. Linia podziału na tabletki nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.
Conaret, 3,75 mg, tabletki: białawe do jasnobezowych okrągłe tabletki, z wytłoczonym napisem 3.75 i losowo rozmieszczonymi plamkami barwników, o średnicy 6 mm ± 0,3 mm.
Conaret, 5 mg, tabletki: żółtawe do jasnożółtych okrągłe tabletki, z wytłoczonym napisem 5, z linią podziału i losowo rozmieszczonymi plamkami barwników, o średnicy 6 mm ± 0,3 mm. Linia podziału na tabletki nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.
Conaret, 7,5 mg, tabletki: żółte do ciemnożółtych okrągłe tabletki, z wytłoczonym napisem 7.5 i możliwymi ciemniejszymi lub jaśniejszymi plamkami, o średnicy 6 mm ± 0,3 mm.
Conaret, 10 mg, tabletki: okrągłe tabletki w kolorze ochry z wytłoczonym napisem 10, z linią podziału i możliwymi ciemniejszymi lub jaśniejszymi plamkami, o średnicy 6 mm ± 0,3 mm. Linia podziału na tabletki nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

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 i, w razie potrzeby z glikozydami napatstnicy (informacje dodatkowe - patrz punkt 5.1).

Dodatkowo produkty Conaret, 5 mg i 10 mg wskazane są w leczeniu nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca (dławicy piersiowej).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca

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

Zaleca się, aby leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca było prowadzone przez lekarza z doświadczeniem w zakresie metod postępowania w 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 kolejny 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 jeden 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 przypadku gdy Conaret 1,25 mg, 3,75 mg lub 7,5 mg nie jest wprowadzony do obrotu w danym kraju, dawki te można uzyskać za pomocą innych dostępnych produktów zawierających bisoprolol.

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 zmniejszenie.

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.

Leczenia bisoprololem nie wolno przerywać w sposób nagły, gdyż może to prowadzić do przemijającego pogorszenia stanu pacjenta. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki dobowej produktu leczniczego.

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

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

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

Leczenie nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca (dławicy piersiowej)

Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, a następnie stopniowo je zwiększać.

Dawkowanie należy dostosować indywidualnie, z uwzględnieniem zwłaszcza tętna pacjenta i skuteczności leczenia.

Dawkowanie

Leczenie nadciśnienia tętniczego

Zalecana dawka to 5 mg bisoprololu fumaranu raz na dobę.

W łagodniejszych postaciach nadciśnienia tętniczego (ciśnienie rozkurczowe do 105 mmHg) właściwe może się okazać podawanie 2,5 mg raz na dobę, innymi produktami leczniczymi o odpowiedniej mocy.

W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 10 mg raz na dobę. Dalsze zwiększanie dawki jest uzasadnione tylko w wyjątkowych przypadkach.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę.

Leczenie choroby niedokrwiennej serca (dławicy piersiowej)

Zalecana dawka wynosi 5 mg bisoprololu fumaranu raz na dobę.

W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 10 mg raz na dobę.

Dalsze zwiększanie dawki jest uzasadnione tylko w wyjątkowych przypadkach. Maksymalna zalecana dawka wynosi 20 mg jeden raz na dobę.

Czas trwania leczenia

Czas leczenia nie jest ograniczony; zależy jednak od charakteru i ciężkości przebiegu choroby.

Leczenia produktem Conaret nie wolno przerywać nagle, zwłaszcza u pacjentów z chorobą wieńcową, ponieważ może to prowadzić do ostrego pogorszenia stanu zdrowia pacjenta.

Jeżeli konieczne jest przerwanie leczenia, dawkę należy zmniejszać stopniowo (np. zmniejszać o połowę w odstępach tygodniowych).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek o nasileniu lekkim do umiarkowanego modyfikacja dawki nie jest zwykle konieczna. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min) i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawka dobową nie powinna być większa niż 10 mg bisoprololu fumaranu.

Doświadczenie dotyczące stosowania bisoprololu u pacjentów poddawanych dializie jest ograniczone, ale nie dowiedziono, aby zmiana dawkowania była u nich konieczna.

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

Tabletki należy zażywać rano, z posiłkiem lub bez posiłku. Należy je połknąć popijając płynem, bez rozgryzania. Linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamывania tabletki.

4.3 Przeciwwskazania

Bisoprolol jest przeciwwskazany u pacjentów:

- w przypadku nadwrażliwości na bisoprolol lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- z ostrą niewydolnością serca lub w okresach niewyrównania niewydolności serca, które wymagają dożylnego stosowania leków o działaniu inotropowym;
- we wstrząsie kardiogennym;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia;
- 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.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia dotyczące wszystkich wskazań

Należy zachować ostrożność podczas stosowania bisoprololu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową i towarzyszącą niewydolnością serca.

Podczas rozpoczynania i przerywania leczenia bisoprololem należy regularnie monitorować stan pacjenta.

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.

Należy zachować ostrożność stosując bisoprolol podczas leczenia pacjentów:

- z cukrzycą z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi; objawy hipoglikemii mogą być maskowane;
- w trakcie ścisłej głodówki;
- w trakcie leczenia odczulającego. Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol może zarówno zwiększać wrażliwość na alergen, jak i nasilać reakcje anafilaktyczne. Leczenie adrenaliną nie zawsze daje oczekiwany skutek terapeutyczny;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia;
- z dławicą Prinzmetala. Obserwowano przypadki skurczu naczyń wieńcowych. Pomimo wysokiej selektywności bisoprololu względem receptorów beta₁ nie można całkowicie wykluczyć napadów bólu dławicowego podczas stosowania u pacjentów z dławicą Prinzmetala;
- z chorobą zarostową tętnic obwodowych. Może dochodzić do nasilenia objawów, zwłaszcza na początku leczenia.

Znieczulenie ogólne

U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu, beta-adrenolityki zmniejszają częstość występowania zaburzeń rytmu serca oraz niedokrwienia mięśnia sercowego podczas wprowadzenia do znieczulenia i intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się kontynuowanie podawania beta-adrenolityków w okresie okołoperacyjnym. 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 przerywania stosowania beta-adrenolityków, należy stopniowo zmniejszać ich dawkę, a leczenie zakończyć na 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

Mimo że kardioselektywne beta1-adrenolityki mogą mieć mniejszy wpływ na czynność płuc niż niewybiórcze 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, ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności. U pacjentów z obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych leczenie bisoprololem należy rozpocząć od najmniejszej możliwej dawki, a pacjentów należy ściśle kontrolować pod kątem wystąpienia nowych objawów (np. duszności, nietolerancji wysiłku, kaszlu). W przypadku astmy oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych chorób płuc, które mogą przebiegać objawowo, należy podawać jednocześnie leki rozszerzające oskrzela. Sporadycznie u pacjentów z astmą może wystąpić zwiększenie oporów w drogach oddechowych, dlatego może być konieczne zwiększenie dawki beta-2-adrenomimetyków.

U pacjentów z łuszczycą lub łuszczycą w wywiadzie można stosować beta-adrenolityki (np. bisoprolol) wyłącznie po bardzo 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.

Leczenie bisoprololem w skojarzeniu z antagonistami wapnia typu diltazemu lub werapamilu, z lekami przeciwyprzeciwmiernymi klasy I i z ośrodkowo działającymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi jest na ogół niezalecane (patrz punkt 4.5).

Dotatkowe ostrzeżenia dotyczące stabilnej przewlekłej niewydolności serca

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca bisoprololem należy rozpocząć od specjalnego etapu dostosowywania dawki.

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 mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dotyczy wszystkich wskazań

Niezalecane leczenie skojarzone

- Antagoniści wapnia typu werapamilu, i w mniejszym stopniu, typu diltazemu: ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Podanie dożylnie werapamilu pacjentom leczonym lekami beta-adrenolitycznymi, może wywołać ciężkie niedociśnienie tętnicze i blok przedsionkowo-komorowy.
- Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, takie jak klonidyna i inne (np. metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna): Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ośrodkowym może nasilić niewydolność serca poprzez dodatkowe zmniejszenie napięcia współczulnego (zmniejszenie częstości akcji serca i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń). Nagłe odstawienie leku, zwłaszcza poprzedzające przerwanie leczenia beta-adrenolitykiem, 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 i nie można wykluczyć dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór u pacjentów z niewydolnością serca.
- Leki przeciwartmyczne 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.
- Leki znieczulające: osłabienie odruchowej tachykardii oraz zwiększenie ryzyka niedociśnienia tętniczego (dalsze szczegóły dotyczące znieczulenia ogólnego patrz punkt 4.4).
- Glikozydy naparstnicy: zwolnienie rytmu serca i wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): mogą osłabiać działanie hipotensyjne bisoprololu.
- Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może zmniejszać skuteczność obu leków. Leczenie reakcji nadwrażliwości może wymagać podania większych dawek adrenaliny.
- Leki sympatykomimetyczne, które pobudzają zarówno receptory beta-, jak i alfa-adrenergiczne (np. noradrenalina, adrenalina): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może ujawnić ich działanie zwężające naczynia, za pośrednictwem receptora alfa-adrenergicznego, prowadzące do zwiększenia ciśnienia tętniczego oraz do zaostrzenia chromania przestankowego. Takie interakcje uważa się za bardziej prawdopodobne w przypadku niewybiórczych beta-adrenolityków.
- Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi, jak i z innymi lekami mogącymi obniżać ciśnienie krwi (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) może zwiększyć ryzyko niedociśnienia tętniczego.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć

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

Interakcje dotyczące stabilnej przewlekłej niewydolności serca

Niezalecane leczenie skojarzone

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

Interakcje dotyczące nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca (dławicy piersiowej)

Leczenie skojarzone, które należy stosować ostrożnie

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Działanie farmakologiczne bisoprololu może szkodliwie wpływać na ciążę i (lub) rozwój płodu lub noworodka. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne zmniejszają zazwyczaj przepływ przez łożysko, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu płodu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem. U płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np.

hipoglikemia i bradykardia). Jeśli leczenie beta-adrenolitykami jest konieczne, zaleca się stosowanie wybiórczych beta₁-adrenolityków.

Bisoprololu nie wolno podawać kobietom w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli stosowanie bisoprololu jest niezbędne, należy monitorować przepływ krwi przez łożysko i rozwój płodu. W razie niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu, należy rozważyć inne leczenie. Noworodek musi pozostawać pod ścisłą obserwacją. Objawy hipoglikemii i bradykardii występują na ogół w pierwszych 3 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 skojarzeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe określenia dotyczą stosowanej terminologii częstości występowania działań niepożądanych: 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---------------------------------|-----------------------|--|
| Zaburzenia psychiczne | Niezbyt często | Zaburzenia snu, depresja |
| | Rzadko | Koszmary senne, omamy |
| Zaburzenia układu nerwowego | Często | Zawroty głowy*, ból głowy* |
| | Rzadko | Omdlenie |
| Zaburzenia oka | Rzadko | Zmniejszone wydzielanie łez (należy uwzględnić, jeśli pacjent używa soczewek kontaktowych) |
| | Bardzo rzadko | Zapalenie spojówek |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Rzadko | Zaburzenia słuchu |
| Zaburzenia serca | Bardzo często | Bradykardia u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca |
| | Często | Nasilenie niewydolności serca u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca |
| | Niezbyt często | Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, nasilenie niewydolności serca (u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową), bradykardia (u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową) |

| | | |
|--|----------------|--|
| Zaburzenia naczyniowe | Często | Uczucie ziębnięcia lub drętwienia kończyn, niedociśnienie tętnicze u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca |
| | Niezbyt często | Niedociśnienie tętnicze |
| 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 i zaparcie |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Rzadko | Zapalenie wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Rzadko | Reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie twarzy, wysypka, obrzęk naczyńioruchowy) |
| | Bardzo rzadko | Łysienie; beta-adrenolityki mogą wywoływać lub nasilać objawy łuszczycy lub wywoływać wysypkę łuszczycopodobną. |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Niezbyt często | Oslabienie i kurcze mięśni |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Rzadko | Zaburzenia potencji |
| Zaburzenia ogólne | 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 tylko pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową:

* Objawy te występują zwłaszcza na początku leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową. Mają na ogół łagodny przebieg i ustępują zwykle w ciągu 1 do 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przedawkowania (np. przyjęcia dawki dobowej 15 mg zamiast 7,5 mg) opisywano wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III^o, bradykardii i zawrotów głowy. Ogólnie, najczęstsze objawy przedawkowania leków beta-adrenolitycznych to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dotychczas zgłoszono kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (maksymalnie 2000 mg) u osób z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą wieńcową, u których wystąpiła bradykardia i (lub) niedociśnienie tętnicze; wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia.

Istnieją znaczne, indywidualne różnice dotyczące wrażliwości na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu; prawdopodobnie pacjenci z niewydolnością serca są bardzo wrażliwi. Dlatego konieczne jest rozpoczynanie leczenia w tej grupie pacjentów od stopniowego zwiększania dawki, zgodnie ze schematem podanym w punkcie 4.2.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie bisoprololem oraz zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe. Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy. Na podstawie spodziewanego działania farmakologicznego oraz zaleceń dla innych beta-adrenolityków, należy rozważyć następujące postępowanie, o ile jest to uzasadnione klinicznie.

Bradykardia: należy podać dożylnie atropinę. Jeśli reakcja jest niewystarczająca, można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W niektórych przypadkach może być konieczne przezżylnie wszczęcie stymulatora serca.

Niedociśnienie tętnicze: należy podać dożylnie płyny i leki obkurczające naczynia. Korzystne może być dożylnie podanie glukagonu.

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

Nagle zaostrzenie niewydolności serca: należy podać dożylnie leki moczopędne, leki o działaniu inotropowym, leki rozszerzające naczynia.

Skurcz oskrzeli: należy podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina lub orcyprenalina, 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 beta₁-adrenolitykiem o dużej wybiórczości, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i istotnego klinicznie działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie małe powinowactwo do receptorów beta₂-adrenergicznych mięśni gładkich oskrzeli i naczyń, jak również do receptorów beta₂-adrenergicznych, związanych z regulacją metaboliczną. Dlatego zazwyczaj bisoprolol nie wywiera wpływu na opór w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne zależne od receptorów beta₂-adrenergicznych. Wybiórcze działanie na receptory beta₁-adrenergiczne utrzymuje się również poza zakresem dawek terapeutycznych.

Bisoprolol nie ma wyraźnego ujemnego działania inotropowego.

Bisoprolol osiąga maksimum działania 3-4 godziny po podaniu doustnym. 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 i bezpieczeństwo kliniczne

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca

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 < 35%). Całkowita śmiertelność zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (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%). W trakcie całego badania liczba udarów mózgu zakończonych zgonem i prowadzących do niepełnosprawności wynosiła 20 w grupie leczonej bisoprololem i 15 w grupie placebo.

W badaniu CIBIS III uczestniczyło 1010 pacjentów w wieku ≥ 65 lat z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą niewydolnością serca (CHF, klasa II lub III wg NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$, dotychczas nieleczonych inhibitorami ACE, lekami beta-adrenolitycznymi lub antagonistami receptora angiotensyny. Pacjenci otrzymywali bisoprolol w skojarzeniu z enalaprylem przez 6 do 24 miesięcy, po początkowym leczeniu tylko bisoprololem lub enalaprylem przez 6 miesięcy.

Obserwowano tendencję do częstszego występowania zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca podczas stosowania bisoprololu we wstępnym 6-miesięcznym okresie leczenia. W analizie zgodnie z protokołem badania nie wykazano równorzędności podawania bisoprololu w leczeniu początkowym w porównaniu do początkowego leczenia enalaprylem, chociaż obie metody rozpoczynania leczenia CHF charakteryzowała podobna częstość występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon i hospitalizację na zakończenie badania (32,4% w grupie wstępnego leczenia bisoprololem w porównaniu do 33,1% w grupie wstępnego leczenia enalaprylem, populacja według protokołu badania). Badanie wykazało, że bisoprolol może być również stosowany u osób w podeszłym wieku z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą niewydolnością serca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym bisoprolol jest wchłaniany niemal w całości (> 90%) z przewodu pokarmowego. 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 wydalone przez nerki w postaci niezmienionej.

Całkowity klirens wynosi około 15 l/h. Okres półtrwania w osoczu wynosi 10-12 godzin zapewnia 24-godzinne działanie przy dawkowaniu raz na dobę.

Liniowość

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i nie zależy od wieku pacjenta.

Szczególne grupy pacjentów

Na ogół nie jest konieczne dostosowywanie 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 stacjonarnym 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 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

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)

Skrobia żelowana, kukurydziana

Krospowidon (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Conaret, 3,75 mg, tabletki, Conaret, 5 mg, tabletki, Conaret, 7,5 mg, tabletki, Conaret 10 mg, tabletki:
żelaza tlenek żółty (E172)

Conaret, 3,75 mg, tabletki, Conaret, 10 mg, tabletki:
żelaza tlenek brązowy (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkty pakowane w blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium:

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Produkty pakowane w blister z folii PVC/PVDC/Aluminium:

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium (dotyczy wszystkich dawek) lub PVC/PVDC/Aluminium (dotyczy wszystkich dawek z wyjątkiem 1,25 mg), w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

1,25 mg: 20, 28, 30, 60, 90 lub 100 tabletek.

2,5 mg: 15, 28, 30, 60, 90 lub 100 tabletek.

3,75 mg: 28, 30, 50, 90 lub 100 tabletek.

5 mg; 10 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 90 lub 100 tabletek.

7,5 mg: 28, 30, 50, 56, 60 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Należy usunąć odpady produktu leczniczego w bezpieczny sposób. Należy zachęcać pacjentów lub opiekunów aby zwracali niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady do apteki, która usunie je zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Conaret 1,25 mg: 26533

Conaret 2,5mg: 26534

Conaret 3,75 mg: 26535

Conaret 5 mg: 26536

Conaret 7,5 mg: 26537

Conaret 10 mg: 26538

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

23 lipca 2021 (Conaret 1,25 mg; Conaret 2,5mg; Conaret 3,75 mg; Conaret 7,5 mg)

4 sierpnia 2021 (Conaret 5 mg; Conaret 10 mg)

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2023