

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Borez, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg bisoprololu fumaranu, co odpowiada 2,12 mg bisoprololu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie. Średnica każdej tabletki wynosi 7,0 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie stabilnej niewydolności serca z zaburzeniem czynności skurczowej lewej komory, w skojarzeniu z inhibitorami ACE i lekami moczopędnymi oraz, opcjonalnie, glikozydami naporstnicy (dodatkowe informacje patrz punkt 5.1).

Borez jest wskazany do stosowania u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca

Standardowe leczenie przewlekłej niewydolności serca obejmuje stosowanie inhibitora ACE (lub antagonisty receptora angiotensyny w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE), beta-adrenolityku, leków moczopędnych i glikozydów nasercowych, jeśli jest to konieczne. W chwili rozpoczęcia leczenia bisoprololem pacjenci muszą być w stanie stabilnym klinicznie (brak ostrej niewydolności serca).

Zaleca się, aby lekarz prowadzący miał doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

W okresie zwiększania dawki i podczas dalszego leczenia może wystąpić przemijające nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie lub bradykardia.

Okres zwiększania dawki

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca bisoprololem wymaga fazy zwiększania dawki. Leczenie bisoprololem należy rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki zgodnie z następującym schematem:

- 1,25 mg raz na dobę przez 1 tydzień, w przypadku dobrej tolerancji należy zwiększyć dawkę do

- 2,5 mg raz na dobę przez kolejny tydzień, w przypadku dobrej tolerancji należy zwiększyć dawkę do
- 3,75 mg raz na dobę przez następny tydzień, w przypadku dobrej tolerancji należy zwiększyć dawkę do
- 5 mg raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, w przypadku dobrej tolerancji należy zwiększyć dawkę do
- 7,5 mg raz na dobę przez 4 następne tygodnie, w przypadku dobrej tolerancji należy zwiększyć dawkę do
- 10 mg raz na dobę w leczeniu podtrzymującym.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę.

Podczas okresu zwiększania dawki zaleca się ściśle monitorowanie parametrów życiowych (częstość pracy serca, ciśnienie tętnicze) i objawów nasilenia niewydolności serca. Objawy mogą wystąpić już w ciągu pierwszego dnia po rozpoczęciu leczenia.

Modyfikacja leczenia

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

W przypadku przemijającego nasilenia niewydolności serca, niedociśnienia tętniczego lub bradykardii, należy rozważyć modyfikację dawek jednocześnie stosowanych leków. Należy również rozważyć czasowe zmniejszenie dawki bisoprololu lub odstawienie leczenia.

Ponowne rozpoczęcie leczenia i (lub) zwiększenie dawki bisoprololu należy rozważyć, gdy stan pacjenta stanie się ponownie stabilny.

Czas trwania leczenia

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca bisoprololem jest zazwyczaj długotrwałe.

Leczenia bisoprololem nie wolno przerywać w sposób nagły, ponieważ może to prowadzić do przemijającego pogorszenia stanu pacjenta. Leczenia nie wolno przerywać nagle, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki dobowej.

Niewydolność nerek lub wątroby

Brak danych na temat farmakokinetyki bisoprololu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca oraz zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Dlatego u tych pacjentów należy zwiększać dawkę z zachowaniem dodatkowej ostrożności.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Borez u dzieci i młodzieży. Brak danych.

Sposób podawania:

Tabletki produktu Borez należy przyjmować rano; można je przyjmować podczas posiłku. Zalecaną dawkę (całą tabletkę/całe tabletki i (lub) pół tabletki) należy połknąć w całości, popijając wystarczającą ilością płynu; nie wolno żuć ani kruszyć tabletek.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Ostra niewydolność serca lub zaostrzenie niewydolności serca wymagające dożylnego stosowania leków o działaniu inotropowym dodatnim;
- Wstrząs kardiogeny;
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (bez stymulatora serca);
- Zespół chorego węzła zatokowego;

- Blok zatokowo-przedsionkowy;
- Bradykardia objawowa;
- Niedociśnienie tętnicze objawowe;
- Ciężka astma oskrzelowa;
- Ciężkie postaci choroby zarostowej tętnic obwodowych i zespołu Raynauda;
- Nieleczony guz chromochłonny (patrz punkt 4.4);
- Kwasicca metaboliczna;

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca bisoprololem należy rozpoczynać od specjalnej fazy zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.2).

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

Rozpoczynanie leczenia bisoprololem u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca wymaga regularnego monitorowania. Dawkowanie i sposób podawania, patrz punkt 4.2.

Bisoprolol należy stosować z zachowaniem ostrożności w przypadku:

- skurczu oskrzeli (astma oskrzelowa, obturacyjne choroby płuc).
Mimo, że kardiowybiórcze (β_1) leki beta-adrenolityczne mogą mieć mniejszy wpływ na czynność płuc niż niewybiórcze beta-adrenolityki, podobnie jak w przypadku innych leków beta-adrenolitycznych, należy unikać ich stosowania u pacjentów z obturacyjnymi chorobami płuc, chyba że są do tego bezwzględne wskazania kliniczne. Jeżeli istnieją takie wskazania, produkt Borez należy stosować z zachowaniem ostrożności. U pacjentów z obturacyjnymi chorobami płuc leczenie bisoprololem należy rozpoczynać od najmniejszej możliwej dawki i należy dokładnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia nowych objawów (np. duszność, nietolerancja wysiłku fizycznego, kaszel). W astmie oskrzelowej lub w innych przewlekłych obturacyjnych chorobach płuc, które mogą przebiegać objawowo, należy jednocześnie podawać leki rozszerzające oskrzela. U pacjentów z astmą może sporadycznie wystąpić zwiększony opór w drogach oddechowych, dlatego może być konieczne zwiększenie dawki β_2 -adrenomimetyków.
- cukrzycy z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi. Objawy hipoglikemii (np. tachykardia, kołatanie serca lub nasilone pocenie) mogą być maskowane.
- ścisłej głódówki.
- trwającego leczenia odczulającego. Tak jak w przypadku innych leków beta-adrenolitycznych, bisoprolol może zwiększyć zarówno wrażliwość na alergeny, jak i nasilenie reakcji anafilaktycznych. Podanie epinefryny nie zawsze powoduje oczekiwane działanie lecznicze.
- bloku przedsionkowo-komorowego I stopnia.
- dławicy Prinzmetala. Zgłaszano przypadki skurczu naczyń wieńcowych. Pomimo wysokiej selektywności względem receptorów β_1 nie można całkowicie wykluczyć napadów bólu dławicowego podczas stosowania bisoprololu u pacjentów z dławicą Prinzmetala.
- miażdżycy zarostowej tętnic obwodowych (nasilenie objawów może wystąpić szczególnie na początku leczenia).
- znieczulenia ogólnego.

U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza częstość występowania zaburzeń rytmu serca i niedokrwienia mięśnia sercowego w czasie indukcji znieczulenia i intubacji, a także w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się kontynuowanie blokady receptorów beta-adrenergicznych w okresie okołoperacyjnym. O zastosowaniu beta-adrenolityku należy poinformować anestezjologa ze względu na potencjalne interakcje z innymi lekami, mogące wywołać bradyarytmie, osłabienie odruchowej tachykardii oraz zmniejszenie zdolności odruchowej kompensacji utraty krwi. Jeśli przerwanie leczenia

beta-adrenolitykami przed zabiegiem jest konieczne, należy je przeprowadzić stopniowo i zakończyć około 48 godzin przed znieczuleniem.

Obecnie brak doświadczenia terapeutycznego w stosowaniu bisoprololu u pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącymi następującymi schorzeniami i stanami:

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

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

Pacjentom z guzem chromochłonnym nie wolno podawać bisoprololu bez wcześniejszego zastosowania leku blokującego receptory alfa-adrenergiczne.

Leczenie bisoprololem może maskować objawy nadczynności tarczycy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane leczenie skojarzone

Antagoniści wapnia typu werapamilu i, w mniejszym stopniu, typu diltiazemu: 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 przeciwartmyczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon): możliwe zwiększenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz nasilenie działania inotropowego ujemnego.

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 zwiększyć ryzyko niedociśnienia, nie można też wykluczyć zwiększonego ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór serca u pacjentów z niewydolnością serca.

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

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

Leki parasympatykomimetyczne: jednoczesne stosowanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększać ryzyko wystąpienia 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): NLPZ mogą osłabiać hipotensyjne działanie bisoprololu.

Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może zmniejszać skuteczność obu leków.

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 zaostrenia 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 obniżyć ciśnienie krwi (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) może zwiększyć ryzyko niedociśnienia tętniczego.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć

Meflochina: zwiększone ryzyko wystąpienia bradykardii.

Inhibitory monoaminoooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B): nasilone działanie hipotensyjne leków beta-adrenolitycznych, ale również ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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 trzech dobach życia.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania bisoprololu do mleka kobiecego oraz bezpieczeństwa niemowląt narażonych na działanie bisoprololu. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania bisoprololu.

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

lecniczy, zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może być zaburzona. Należy brać to pod uwagę zwłaszcza na początku leczenia i podczas zmiany produktów leczniczych, jak również w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona następująco:

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 ($<1/10\ 000$),

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

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: zaburzenia snu, depresja.

Rzadko: koszmary senne, omamy.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy, 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: zaostrenie niewydolności serca u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Niezbyt często: zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Zaburzenia naczyniowe:

Często: wrażenie ziębnienia lub drętwienia kończyn, niedociśnienie tętnicze.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub z 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 i zaparcie.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości (świąd, rumień, wysypka i obrzęk naczynioruchowy).

Bardzo rzadko: beta-adrenolityki mogą wywołać lub nasilać łuszczycę lub wywoływać wysypkę o typie łuszczycy, łysienie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Niezbyt często: osłabienie i kurcze mięśni.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Rzadko: zaburzenia erekcji.

Zaburzenia ogólne:

Często: astenia, uczucie zmęczenia.

Badania diagnostyczne:

Rzadko: zwiększone stężenie triglicerydów, zwiększona aktywność 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

Ogólnie, najczęstsze objawy przedawkowania leków beta-adrenolitycznych to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dotychczas zgłoszono kilka przypadków przedawkowania bisoprololu.. Obserwowano bradykardię i (lub) niedociśnienie, 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 we wlewie dożylnym lub przezżylnie wszczęć stymulator serca.

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

Skurcz oskrzeli: należy 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 i skutki farmakodynamiczne

Bisoprolol jest beta₁-adrenolitykiem o dużej wybiórczości, pozbawionym 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.

Tak jak w przypadku innych beta₁-adrenolityków, mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania bisoprololu nie jest jasny. Wiadomo jednak, że bisoprolol znacząco zmniejsza aktywność reninową osocza.

Mechanizm działania przeciwdławicowego: poprzez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych w sercu, bisoprolol hamuje reakcję na pobudzenie współczulne. Skutkuje to zwolnieniem czynności serca i osłabieniem kurczliwości, co zmniejsza zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen.

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

Bisoprolol stosowany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dławicy piersiowej i niewydolności serca.

Stosowanie w niewydolności serca zostało ocenione w badaniu CIBIS II. Do badania włączono łącznie 2647 pacjentów, z czego u 83% (N = 2202) występowała niewydolność serca klasy III wg NYHA, a u 17% (N = 445) – klasy IV wg NYHA. U tych pacjentów występowała stabilna objawowa skurczowa niewydolność serca (frakcja wyrzutowa ≤ 35%, w badaniu echokardiograficznym). Całkowita śmiertelność zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (redukcja względna 34%). Obserwowano zmniejszenie częstości nagłych zgonów (3,6% vs. 6,3%, redukcja względna 44%) oraz liczby epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (12% vs. 17,6%, redukcja względna 36%). Ponadto stwierdzono istotną poprawę stanu czynnościowego według klasyfikacji NYHA. Podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki bisoprololu występowały hospitalizacje z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia tętniczego (0,23%) i ostrej dekomensacji (4,97%), ale ich częstość nie była większa niż w grupie placebo (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 ≤ 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 rozpoczęcia leczenia CHF charakteryzowała podobna częstość występowania pierwszorzędowego 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.

W przypadku doraźnego podania pacjentom z chorobą wieńcową bez przewlekłej niewydolności serca, bisoprolol zmniejsza częstość rytmu serca i objętość wyrzutową, a tym samym pojemność minutową serca i zużycie tlenu. W przypadku przewlekłego podawania początkowo zwiększony opór obwodowy zmniejsza się.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bisoprolol wchłania się po podaniu doustnym, a jego biodostępność wynosi 90%.

Dystrybucja

Wiązanie bisoprololu z białkami osocza wynosi około 30%. Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg mc.

Metabolizm i eliminacja

Całkowity klirens ma wartość około 15 l/godzinę. Okres półtrwania w osoczu, wynoszący 10-12 godzin, zapewnia 24-godzinną skuteczność podczas stosowania pojedynczej dawki dobowej.

Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwiema drogami: 50% jest metabolizowane w wątrobie do nieczynnych metabolitów, które następnie są wydalane przez nerki. Pozostałe 50 % jest wydalane przez nerki w postaci niezmienionej. Ponieważ wydalanie ma miejsce w takim samym stopniu w nerkach jak w wątrobie, nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z niewydolnością nerek. Nie badano właściwości farmakokinetycznych bisoprololu u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca i zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Liniowość lub nieliniowość

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i niezależna od wieku pacjenta.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi. Tak jak w przypadku innych beta-adrenolityków, bisoprolol stosowany w dużych dawkach wykazywał toksyczne działanie u ciężarnej samicy (zmniejszone przyjmowanie pokarmu i zmniejszenie masy ciała) i toksyczne działanie na zarodek/płód (zwiększona częstość resorpcji płodu, zmniejszona masa urodzeniowa potomstwa, opóźniony rozwój fizyczny), jednak nie wykazywał działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

krzemowana celuloza mikrokrystaliczna (celuloza mikrokrystaliczna i krzemionka koloidalna bezwodna)

krospowidon typ B (E1202)

glicerolu dibehenian

Otoczka tabletki:

hypromelozą (hydroksypropylometyloceluloza podstawiona typ 2910) (E464)

tytanu dwutlenek (E171)

makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki dostępne są w opakowaniach blistrowych dla poszczególnej dawki z perforowanego PVC/TE/PVDC/aluminium. Każde opakowanie blistrowe zawiera 10 tabletek. Zadrukowane opakowanie kartonowe zawiera 30 tabletek (3 blistry w opakowaniu) lub 90 tabletek (9 blisterów w opakowaniu) i ulotkę dla pacjenta.

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

Tabletkę powlekaną można podzielić na połowy po położeniu na twardej powierzchni z linią podziału ustawioną ku górze. Lekkie naciśnięcie kciukiem na środkową część tabletki spowoduje pęknięcie tabletki na pół.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

ul. Partyzancka 133/151

95-200 Pabianice

Polska

Tel. (42) 22-53-100

aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20368

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 lipca 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 sierpnia 2017

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

27.10.2023