

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BICARDEF 10 mg, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletką powlekana zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*)
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 142 mg/tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane, owalne, obustronnie wypukłe, beżowo-pomarańczowe, z linią podziału, o gładkiej jednolitej powierzchni.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze.
- Choroba niedokrwienna serca (dławica piersiowa).
- Stabilna, przewlekła niewydolność serca z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zazwyczaj leczenie rozpoczyna się od małych dawek, które następnie stopniowo zwiększa się. We wszystkich przypadkach dawkowanie powinno zostać dobrane indywidualnie, w oparciu o częstość tętna i skuteczność terapii.

O ile lekarz nie zaleci inaczej, lek podaje się jeden raz dziennie, zwykle rano, przed lub podczas śniadania albo po posiłku. Zaleca się przyjmowanie leku o tej samej porze.

Tabletek nie należy rozgryzać, połykać popijając niewielką ilością płynu.

Czas trwania leczenia nie jest ograniczony. Zależy on od charakteru i stopnia ciężkości choroby.

Leczenia bisoprololem nie powinno się przerywać nagle, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, 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).

Nadciśnienie tętnicze

Zalecane dawkowanie wynosi 5 mg fumaranu bisoprololu raz na dobę. W łagodniejszych postaciach nadciśnienia tętniczego (ciśnienie rozkurczowe do 105 mmHg) właściwe może się okazać podawanie 2,5 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 10 mg podawanych raz na dobę. Dalsze zwiększanie dawki jest uzasadnione tylko w wyjątkowych przypadkach.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę.

Choroba niedokrwienna serca (dławica piersiowa)

Zalecane dawkowanie wynosi 5 mg fumaranu bisoprololu 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 raz na dobę.

Stabilna, przewlekła niewydolność serca

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

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

Faza dostosowania dawki

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

Jeżeli zwiększona dawka jest źle tolerowana, mniejsza dawka może być dawką podtrzymującą.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę.

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

Modyfikacja leczenia

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

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

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

Dawkowanie u osób z niewydolnością wątroby i (lub) nerek

Leczenie nadciśnienia tętniczego i dławicy piersiowej

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub nerek zwykle nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) oraz u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, nie należy stosować dawki większej niż 10 mg bisoprololu na dobę.

Doświadczenie ze stosowaniem bisoprololu u pacjentów poddawanych dializie jest ograniczone; nie ma jednak dowodów na konieczność modyfikowania dawkowania.

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca

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

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Dzieci i młodzież

Z powodu braku dostatecznych danych klinicznych nie zaleca się stosowania bisoprololu u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Fumaranu bisoprololu nie należy stosować u pacjentów:

- z ostrą niewydolnością serca lub w okresach dekompensacji niewydolności serca, jeżeli konieczne jest stosowanie dożylniej terapii inotropowej;
- we wstrząsie kardiogenym;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia (bez zabezpieczenia rozrusznikiem serca);
- z zespołem chorego węzła zatokowego;
- z blokiem zatokowo-przedsionkowym;
- z bradykardią z czynnością serca poniżej 50 skurczów/min przed rozpoczęciem leczenia;
- z niedociśnieniem (skurczowe ciśnienie < 90 mmHg);
- z ciężką astmą oskrzelową lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc;
- w późnym stadium choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda;
- z nieleczonym guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy (patrz punkt 4.4);
- w kwasicy metabolicznej.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca

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

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

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

- cukrzyca insulinozależna (typu I),
- ciężkie zaburzenia czynności nerek,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- kardiomiopatia restrykcyjna,
- wrodzona wada serca,
- hemodynamicznie istotna wada zastawek,

zawał mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Leczenie nadciśnienia tętniczego i dławicy piersiowej

Należy zachować ostrożność podczas leczenia bisoprololem u chorych z nadciśnieniem tętniczym lub dusznicą bolesną i towarzyszącą niewydolnością serca.

Leczenie we wszystkich wskazaniach

Leczenia bisoprololem nie należy przerywać nagle, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów:

- chorych na cukrzycę z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi, gdyż mogą być maskowane objawy hipoglikemii (np. tachykardia, kołatanie serca czy pocenie się);
- 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. Podanie adrenaliny nie zawsze daje oczekiwany efekt terapeutyczny;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia;
- z dławicą Prinzmetala. Obserwowano przypadki skurczu naczyń wieńcowych. Pomimo wysokiej selektywności bisoprololu względem receptorów β_1 nie można całkowicie

wykluczyć napadów bólu dławicowego podczas stosowania u pacjentów z dławicą Prinzmetala;

- z chorobą zarostową tętnic obwodowych (może dochodzić do nasilenia dolegliwości, zwłaszcza na początku leczenia).

Mimo że kardiowybiorcze β_1 -adrenolityki mogą mieć mniejszy wpływ na czynność płuc niż niewybiorcze β -adrenolityki, podobnie jak w przypadku innych β -adrenolityków, należy unikać ich stosowania u pacjentów z obturacyjnymi chorobami płuc, chyba że są do tego bezwzględne wskazania kliniczne. Jeżeli istnieją takie wskazania, bisoprolol należy stosować z zachowaniem ostrożności.

W astmie oskrzelowej lub przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, należy równocześnie podawać leki rozszerzające oskrzela. Sporadycznie, u pacjentów chorych na astmę może dochodzić do zwiększenia oporu w drogach oddechowych, co wymaga zastosowania większej dawki β_2 -sympatykomimetyku.

U chorych poddanych znieczuleniu ogólnemu, β -adrenolityki zmniejszają ryzyko powstania arytmii i niedotlenienia mięśnia sercowego podczas wprowadzania znieczulenia, intubacji i w okresie pooperacyjnym. Zgodnie z obecnymi zaleceniami, leczenia β -adrenolitykami nie powinno się przerywać w przypadku zabiegu chirurgicznego. Należy poinformować anestezjologa o prowadzonym leczeniu β -adrenolitykami, ponieważ mogą wystąpić interakcje z innymi lekami, takie jak: bradyarytmia, osłabienie odruchowej tachykardii i zdolności do kompensacji utraty krwi, jako skutek osłabionych reakcji odruchowych. Jeżeli uzna się za stosowne przerwanie leczenia β -adrenolitykami przed zabiegiem chirurgicznym, należy stopniowo zmniejszać dawkę i całkowicie odstawić produkt na 48 godzin przed planowanym zabiegiem i znieczuleniem.

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

U pacjentów z guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy (*pheochromocytoma*) bisoprolol można podawać dopiero po uprzednim podaniu leków alfa-adrenolitycznych.

Leczenie bisoprololem może maskować objawy tyreotoksykozy.

Produkt leczniczy zawiera laktozę

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się podawania bisoprololu razem z:

- antagonistami kanałów wapniowych z grupy werapamilu i - w mniejszym stopniu - z grupy diltiazemu, ze względu na negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie leków typu werapamilu może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego;
- lekami przeciwnadciśnieniowymi o ośrodkowym mechanizmie działania (np. klonidyna, metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna), ponieważ skojarzona terapia z lekami o takim działaniu może doprowadzić do pogorszenia niewydolności serca wskutek zmniejszenia ośrodkowej impulsacji współczulnej (zwolnienie czynności serca i zmniejszenie objętości minutowej oraz rozszerzenie naczyń). Nagłe przerwanie leczenia, w szczególności przed zakończeniem blokady receptorów β , może zwiększać ryzyko powstania tzw. "nadciśnienia z odbicia";

- lekami przeciwyrtmicznymi klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon): może nasilić się wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i ujemne działanie inotropowe (w leczeniu stabilnej, przewlekłej niewydolności serca).

Bisoprolol należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z:

- antagonistami kanałów wapniowych z grupy dihydropirydyny (np. nifedypina) – ze względu na możliwy wzrost ryzyka niedociśnienia i dalszego pogorszenia czynności skurczowej lewej komory u chorych z niewydolnością serca (takie negatywne interakcje dotyczą głównie starszych leków z obu grup: mało selektywnych antagonistów receptora beta oraz inhibitorów kanału wapniowego jak werapamil czy diltiazem);
- lekami przeciwyrtmicznymi klasy III (np. amiodaron) - ze względu na możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego;
- lekami parasympatykomimetycznymi, ponieważ jednocześnie stosowanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększyć ryzyko wystąpienia bradykardii;
- beta-adrenolitykami stosowanymi miejscowo (np. krople do oczu stosowane w jaskrze), które mogą nasilać ogólnoustrojowe działanie bisoprololu;
- insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, ze względu na nasilenie działania hipoglikemizującego; blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii;
- środkami używanymi do znieczulenia ogólnego; mogą osłabiać odruchową tachykardię i zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia (patrz też punkt 4.4);
- glikozydami nasercowymi; mogą wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego, (co prowadzi do bradykardii);
- niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ); mogą osłabiać hipotensyjne działanie bisoprololu;
- beta-sympatykomimetykami (np. orcyprenalina, dobutamina); jednocześnie podawanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu stosowanych produktów. W leczeniu odczynów alergicznych może być konieczne stosowanie większych dawek adrenaliny;
- lekami sympatykomimetycznymi pobudzającymi zarówno adrenoreceptory alfa i beta (np. adrenalina, noradrenalina); podawane równocześnie z bisoprololem mogą wywołać wzrost ciśnienia i nasilenie objawów chromania przestankowego. Uważa się, że tego typu interakcje są częstsze przy stosowaniu nieselektywnych beta-adrenolityków;
- trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi; barbituranami, pochodnymi fenotiazyny, jak również innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi wzmagającymi działanie hipotensyjne bisoprololu;
- lekami przeciwyrtmicznymi klasy I (np. chinidyna, dyzopyramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon) - ze względu na możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i nasilenie ujemnego działania inotropowego (w leczeniu nadciśnienia tętniczego i dławicy piersiowej).

Zaleca się rozważenie zastosowania bisoprololu w skojarzeniu z:

- meflochiną, która zwiększa ryzyko wystąpienia bradykardii;
- inhibitorami monoaminoooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B), które nasilają wpływ hipotensyjny beta-adrenolityków, ale jednocześnie zwiększają ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego;
- ryfampicyną – w wyniku indukcji enzymów wątrobowych, możliwe jest nieznaczne skrócenie okresu półtrwania bisoprololu. Najczęściej, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.
- pochodnymi ergotaminy – zaostrzenie zaburzeń krążenia obwodowego.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bisoprolol może wpływać szkodliwie na ciążę i (lub) płód lub noworodka. Wszystkie beta-adrenolityki zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu, śmiercią

wewnątrzmaciczną, poronieniami lub porodami przedwczesnymi. Bisoprolol może powodować hipoglikemię lub bradykardię u płodu lub noworodka. Jeśli leczenie ciężarnej beta-adrenolitykami jest konieczne, zaleca się zastosowanie selektywnych antagonistów receptorów β_1 .

Bisoprololu nie wolno podawać kobietom w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W takich przypadkach należy monitorować przepływ krwi przez łożysko i wzrost płodu. W razie niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu, należy rozważyć inne metody terapii. Noworodki matek leczonych beta-adrenolitykami powinny być ściśle nadzorowane przez lekarza. Objawy hipoglikemii i bradykardii u noworodków występują w pierwszych trzech dobach życia.

Karmienie piersią

Brak danych odnośnie przenikania bisoprololu do mleka kobiecego, 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 lek, bisoprolol może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Takie działanie należy brać pod uwagę zwłaszcza na początku leczenia, przy zmianie produktu leczniczego, jak również u osób spożywających alkohol.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją MedDRA: 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 ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Badania diagnostyczne

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy*, bóle głowy*.

Rzadko: omdlenie.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zaburzenia snu, depresja.

Rzadko: koszmary senne, omamy.

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia wydzielania łez (istotne, jeśli pacjent nosi soczewki kontaktowe).

Bardzo rzadko: zapalenie spojówek.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zaburzenia słuchu.

Zaburzenia serca

Dotyczy tylko pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową:

* Objawy występują głównie na początku leczenia, są zwykle łagodne i ustępują w ciągu 1-2 tygodni.

Bardzo często: bradykardia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca).
Często: nasilenie istniejącej niewydolności serca (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca).
Niezbyst często: zwolnienie czynności serca (bradykardia), zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (blok przedsionkowo-komorowy), nasilenie istniejącej niewydolności serca (u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową).

Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie zimna lub drętwienia kończyn, niedociśnienie, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca.
Niezbyst często: niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyst często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub wywiadem wskazującym na obturacyjną chorobę płuc.
Rzadko: alergiczny nieżyt nosa (zapalenie błony śluzowej nosa).

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje alergiczne (świąd, przejściowe nagłe zaczerwienienie, wysypka i obrzęk naczynioruchowy).
Bardzo rzadko: utrata włosów. Beta-adrenolityki mogą wywołać lub nasilać objawy łuszczycy lub wywoływać łuszczycopodobną wysypkę.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyst często: osłabienie mięśni, kurcze mięśni.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia erekcji.

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:

Aleje 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 przedawkowania

Najczęściej występującymi objawami przedawkowania beta-adrenolityków są: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dotychczas zgłoszono kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (najwyższa odnotowana dawka 2000 mg) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą niedokrwinną serca, u których stwierdzano bradykardię i niedociśnienie.

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

Leczenie przedawkowania

Należy przerwać podawanie bisoprololu i rozpocząć leczenie wspomagające 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 postępowania przy przedawkowaniu innych beta-adrenolityków, w razie istnienia wymienionych klinicznych wskazań powinno się zastosować następujące środki:

Bradykardia - podać dożylnie atropinę. W przypadku braku odpowiedniej reakcji można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny środek wywierający dodatnie działanie chronotropowe. Niekiedy konieczne jest zastosowanie czasowej stymulacji serca.

Niedociśnienie - konieczne jest dożylnie uzupełnienie płynów oraz podanie środków wazopresyjnych. Pomocne może okazać się również dożylnie zastosowanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia) - należy dokładnie monitorować pacjentów i leczyć dożylnymi wlewami izoprenaliny. W razie konieczności należy tymczasowo zastosować czasową stymulację serca.

Zaostrzenie niewydolności serca - podać dożylnie leki moczopędne, leki działające dodatnio inotropowo oraz rozszerzające naczynia.

Skurcz oskrzeli - podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak orcyprenalina, beta₂-sympatykomimetyki i (lub) aminofilinę.

Hipoglikemia - należy dożylnie podać glukozę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego, leki beta-adrenolityczne, selektywne (beta₁-adrenolityczne), kod ATC: C07AB07

Bisoprolol jest selektywnym antagonistą receptorów beta₁-adrenergicznych, pozbawionym wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta₂ mięśni gładkich oskrzeli i naczyń oraz do receptorów beta₂ związanych z regulacją metabolizmu. Dlatego na ogół bisoprolol nie wpływa na opór oskrzelowy i efekty metaboliczne zależne od receptorów beta₂. Jego selektywność względem receptorów beta₁-adrenergicznych utrzymuje się nawet po przekroczeniu dawek terapeutycznych.

Bisoprolol nie ma wyraźnego ujemnego działania inotropowego.

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

Maksymalne działanie hipotensyjne po podaniu bisoprololu jest na ogół osiągane po 2 tygodniach leczenia.

Przy doraźnym podaniu pacjentom z chorobą niedokrwinną serca, ale bez przewlekłej niewydolności krążenia, bisoprolol zwalnia częstość skurczową serca i zmniejsza rzut skurczowy, a co za tym idzie - pojemność minutową i zużycie tlenu. Przy długotrwałym podawaniu początkowo podwyższony opór obwodowy maleje. Mechanizm hipotensyjnego działania beta-adrenolityków wynika między innymi z hamowania aktywności reninowej osocza.

Bisoprolol hamuje odpowiedź na pobudzenie układu współczulnego poprzez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych. Dochodzi do zwolnienia czynności serca i obniżenia jego kurczliwości, a przez to zmniejszenia zużycia tlenu przez mięsień sercowy, co jest pożądane w dusznicy bolesnej w przebiegu choroby niedokrwiennej serca.

Skuteczność kliniczna

Nadciśnienie i dławica piersiowa

Kontrolowane badania kliniczne z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub chorobą wieńcową wykazały, że skuteczność 10 mg bisoprololu na dobę jest porównywalna ze skutecznością 100 mg atenololu lub 100 mg metoprololu na dobę.

Stabilna, przewlekła niewydolność 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 $\leq 35\%$). Całkowita śmiertelność zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (bezwzględne zmniejszenie o 5,5%, względne zmniejszenie o 34%). Zaobserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (3,6% w porównaniu z 6,3%, względne zmniejszenie o 44%) i liczby epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (12% w porównaniu z 17,6%, względne zmniejszenie o 36%). Wykazano także istotną poprawę stanu klinicznego pacjentów, ocenianego według klasyfikacji NYHA. W okresie włączania bisoprololu i zwiększania dawki pacjenci byli przyjmowani do szpitala z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia (0,23%) i ostrej dekompensacji niewydolności serca (4,97%), ale częstość hospitalizacji w grupie pacjentów przyjmujących bisoprolol nie była większa niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 0%, 0,3% i 6,74%).

Badanie CIBIS III obejmowało 1010 pacjentów w wieku ≥ 65 lat z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa II lub III wg NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$, którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami oraz antagonistami receptora angiotensyny. W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo wstępnej 6-miesięcznej monoterapii bisoprololem (dawka docelowa 10 mg raz na dobę), do której dodawano leczenie inhibitorem ACE - enalaprylem (dawka docelowa 10 mg dwa razy na dobę) przez kolejne 6 do 24 miesięcy, z odwrotną kolejnością rozpoczynania leczenia. Każda grupa składała się z 505 pacjentów.

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

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

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym bisoprolol wchłania się niemal w całości (>90%) z przewodu pokarmowego. Ponieważ efekt pierwszego przejścia inaktywuje $\leq 10\%$ dawki, całkowita biodostępność wynosi około 90%. Wchłanianie nie zależy od przyjmowania pokarmu.

Dystrybucja

Bisoprolol w około 30% wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg, a całkowity klirens - 15 l/h.

Metabolizm i eliminacja

Bisoprolol jest usuwany z organizmu dwiema jednakowo wydajnymi drogami: 50% jest metabolizowane w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, które następnie są wydalone przez nerki; pozostałe 50% wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej. Ponieważ w takim samym stopniu eliminowany jest przez nerki i wątrobę, zazwyczaj nie ma potrzeby modyfikacji u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek.

Liniowość lub nieliniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane podczas badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie wskazują by bisoprolol powodował szczególne zagrożenia dla człowieka.

Wyniki badań wpływu bisoprololu na rozrodczość nie wskazują, aby bisoprolol niekorzystnie wpływał na płodność lub na rozmnażanie.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Skład otoczki Opadry II Orange 85G23568:
Alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol (PEG 3350)
Lecytyna sojowa
Lak glinowy żółcieni chinolinowej
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

4 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku. Jedno opakowanie leku zawiera 30, 60 lub 90 tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.
51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E
tel.: +48 (71) 352 95 22
faks: +48 (71) 352 76 36

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17396

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 października 2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 maja 2015 r.

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