

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bisoprolol-1 A Pharma 1,25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 1,25 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera laktozę (w postaci 1,26 mg laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Biała, okrągła tabletkę oznakowana „BIS 1,25” po jednej stronie.

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 naporstnicy (informacje dodatkowe – patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stabilna przewlekła niewydolność 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 naporstnicy. Leczenie bisoprololem należy rozpoczynać u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym (bez incydentów ostrej niewydolności serca).

Leczenie powinien prowadzić lekarz z doświadczeniem w zakresie metod postępowania w przewlekłej niewydolności serca.

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

W trakcie ustalania dawki zaleca się uważne monitorowanie parametrów życiowych pacjenta (tętno, ciśnienie tętnicze) oraz objawów nasilenia niewydolności serca. Objawy te mogą wystąpić już w pierwszym dniu leczenia.

Modyfikacja leczenia

Jeśli maksymalna zalecana dawka nie jest dobrze tolerowana, można rozważyć jej stopniowe zmniejszanie.

W przypadku przemijającego nasilenia niewydolności serca, niedociśnienia tętniczego lub bradykardii należy ponownie rozważyć dawkę jednocześnie podawanych leków. Może być również konieczne czasowe zmniejszenie dawki bisoprololu lub rozważenie jego odstawienia.

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

Czas trwania leczenia

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

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

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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zmiana dawkowania nie jest wymagana.

Populacja pediatryczna

Brak doświadczenia dotyczącego leczenia bisoprololem dzieci i młodzieży, dlatego nie można zalecić jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki bisoprololu należy przyjmować rano. Można je zażywać podczas posiłku. Tabletki należy połykać bez rozgryzania, popijając płynem.

4.3 Przeciwwskazania

Bisoprolol jest przeciwwskazany w przypadku:

- ostrej niewydolności serca lub podczas incydentów dekompensacji niewydolności serca wymagających stosowania dożylnych leków inotropowych
- wstrząsu kardiogenego

- bloku przedsionkowo-komorowego II° lub III°
- zespołu chorego węzła zatokowego
- bloku zatokowo-przedsionkowego
- objawowej bradykardii
- objawowego niedociśnienia tętniczego
- ciężkiej astmy oskrzelowej lub ciężkiej przewlekłej choroby obturacyjnej płuc
- ciężkich postaci zarostowej choroby tętnic obwodowych lub ciężkich postaci zespołu Raynauda
- nieleczzonego guza chromochłonnego (patrz punkt 4.4)
- kwasicy metabolicznej
- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie bisoprololem stabilnej, przewlekłej niewydolności serca trzeba rozpocząć od etapu dostosowania dawki (patrz punkt 4.2).

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

Rozpoczęcie i przerwanie leczenia bisoprololem pacjentów ze stabilną, przewlekłą niewydolnością serca wymaga regularnej kontroli ich stanu. Informacje na temat dawkowania i sposobu podawania, patrz punkt 4.2.

Bisoprolol trzeba stosować ostrożnie w przypadku:

- skurczu oskrzeli (astma oskrzelowa, obturacyjne choroby dróg oddechowych)
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.
- cukrzycy z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi; możliwe jest maskowanie objawów hipoglikemii (tj. tachykardia, kołatanie serca lub pocenie się).
- ścisłej głodówki
- trwającego leczenia odczulającego. Tak jak inne leki beta-adrenolityczne, bisoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergen, jak i nasilenie reakcji anafilaktycznych. Leczenie adrenaliną nie zawsze daje oczekiwany efekt terapeutyczny.
- bloku przedsionkowo-komorowego I°
- dławicy piersiowej Prinzmetala
- zarostowej choroby tętnic obwodowych; może wystąpić nasilenie objawów, zwłaszcza na początku leczenia
- znieczulenia ogólnego

U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu zablokowanie receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza częstość występowania zaburzeń rytmu i niedokrwienia mięśnia sercowego podczas wprowadzenia do znieczulenia i intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się kontynuowanie blokady receptora beta-adrenergicznego w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi być poinformowany o stosowaniu beta-adrenolityku ze względu na możliwość interakcji z innymi lekami, prowadzących do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii i zmniejszenia zdolności do kompensacji utraty krwi. Jeśli przed zabiegiem konieczne jest przerwanie leczenia beta-adrenolitykiem, produkt leczniczy należy odstawiać stopniowo tak, aby proces odstawiania zakończył się na około 48 godzin przed znieczuleniem.

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

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia bisoprololem pacjentów z niewydolnością serca, u których występują jednocześnie następujące choroby i stany:

- cukrzyca insulinozależna (typu I)
- ciężkie zaburzenia czynności nerek
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- kardiomiopatia restrykcyjna
- wrodzona wada serca
- organiczne wady zastawek powodujące istotne zaburzenia hemodynamiki
- zawał mięśnia sercowego w okresie ostatnich 3 miesięcy.

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone niezalecane

- Antagoniści kanału wapniowego typu werapamilu i w mniejszym stopniu typu diltiazemu: ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylne podanie werapamilu pacjentom otrzymującym leki beta-adrenolityczne może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze i blok przedsionkowo-komorowy.
- Leki przeciwaritmiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid; lidokaina, fenytoina; flekainid, propafenon): możliwe wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększenie ujemnego działania inotropowego.
- Ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe, takie jak klonidyna i inne (np. metylodopa, moksonodyna, rylmenidyna): jednoczesne stosowanie ośrodkowo działających leków przeciwnadciśnieniowych może nasilić niewydolność serca przez zmniejszenie aktywności współczulnej (zmniejszenie częstości tętna i pojemności wyrzutowej serca, rozszerzenie naczyń). Nagłe odstawienie tych leków, zwłaszcza przed przerwaniem stosowania beta-adrenolityku, może zwiększać ryzyko nadciśnienia „z odbicia”.

Leczenie skojarzone wymagające ostrożności

- Leki z grupy antagonistów kanału wapniowego typu dihydropirydyny, takie jak felodypina i amlodypina: jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego, a u pacjentów z niewydolnością serca nie można wykluczyć ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór.
- Leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron): możliwe wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.
- Działanie leków beta-adrenolitycznych do stosowania miejscowego (np. w kroplach ocznych do leczenia jaskry) może się sumować z układowym działaniem bisoprololu.
- Leki parasympatykomimetyczne: jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększać ryzyko bradykardii.
- Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi.
Zablokowanie receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.
- Leki stosowane do znieczulenia ogólnego: osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka niedociśnienia tętniczego (dalsze informacje na temat znieczulenia ogólnego, patrz także punkt 4.4).
- Glikozydy naparstnicy: zmniejszenie częstości tętna i wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): możliwe osłabienie działania hipotensyjnego bisoprololu.
- Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu leków.
- Sympatykomimetyki, które pobudzają receptory zarówno beta-, jak i alfa-adrenergiczne (np. noradrenalina, adrenalina): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może ujawniać ich działanie zwężające naczynia za pośrednictwem receptora alfa-adrenergicznego, które prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi i nasilenia chromania przestankowego. Uznaje się, że takie interakcje są bardziej prawdopodobne w przypadku nieselektywnych beta-adrenolityków.
- Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi oraz z innymi lekami zmniejszającymi ciśnienie tętnicze krwi (takimi jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny): może zwiększać ryzyko niedociśnienia.

Leczenie skojarzone do rozważenia

- Meflochina: zwiększone ryzyko bradykardii.
- Inhibitory monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B): nasilenie działania hipotensyjnego leków beta-adrenolitycznych, lecz także ryzyko przełomu nadciśnieniowego.
- Ryfampicyna: nieznaczne skrócenie okresu półtrwania bisoprololu w wyniku pobudzenia aktywności enzymów biorących udział w metabolizmie leku w wątrobie. Modyfikacja dawki nie jest zazwyczaj konieczna.
- Pochodne ergotaminy: nasilenie zaburzeń krążenia obwodowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ze względu na swoje działanie farmakologiczne bisoprolol może mieć szkodliwy wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój płodu lub noworodka. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co wiązało się z opóźnieniem wzrostu płodu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem. U płodu lub noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeżeli leczenie beta-adrenolitykami jest konieczne, korzystniej jest zastosować leki o selektywnym działaniu beta-1-adrenolitycznym.

Nie zaleca się stosowania bisoprololu w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli leczenie bisoprololem uznane zostało za niezbędne, zaleca się kontrolowanie przepływu maciczno-łożyskowego oraz rozwoju płodu. W razie szkodliwego działania na przebieg ciąży lub rozwój płodu zaleca się rozważenie innego leczenia. Noworodek musi pozostawać pod ścisłą obserwacją. Objawy hipoglikemii i bradykardii występują na ogół w ciągu pierwszych 3 dni po urodzeniu.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania bisoprololu do mleka kobiecego lub bezpieczeństwa dziecka narażonego na działanie bisoprololu. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania bisoprololu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca bisoprolol nie zaburzał zdolności prowadzenia pojazdów. Jednak w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie, zdolność kierowania pojazdami lub obsługiwanie maszyn może być zaburzona. Trzeba to brać pod uwagę zwłaszcza na początku leczenia, po zmianie leku lub w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano następująco: 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 (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 pochodzenia ośrodkowego, ból głowy

Rzadko: omdlenie

Zaburzenia oka

Rzadko: zmniejszone wydzielanie łez (co należy wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących soczewki kontaktowe)

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

Bardzo rzadko: ból w klatce piersiowej

Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie ziębnienia lub drętwienia kończyn, niedociśnienie tętnicze (zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca)

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub chorobą obturacyjną dróg oddechowych w wywiadzie

Rzadko: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcie

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd, zaczerwienienie skóry, wysypka

Bardzo rzadko: leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać lub nasilać objawy łuszczycy lub wywoływać wysypkę łuszczycopodobną, łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie siły mięśni, kurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia potencji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia, uczucie zmęczenia

Badania diagnostyczne

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

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania (np. przyjęcia dawki dobowej 15 mg zamiast 7,5 mg) opisywano wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III^o, bradykardii i zawrotów głowy. Najczęstszymi objawami, które mogą wystąpić po przedawkowaniu leku beta-adrenolitycznego, są bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Do tej pory opisano kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (maksymalnie 2000 mg) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą wieńcową, w których występowały bradykardia i (lub) niedociśnienie tętnicze. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia. Istnieją duże różnice osobnicze we wrażliwości na działanie pojedynczej, dużej dawki bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca wykazują prawdopodobnie dużą wrażliwość. Z tego względu obowiązkowe jest u nich stopniowe zwiększanie dawki na początku leczenia, zgodnie ze schematem podanym w punkcie 4.2.

Z reguły w razie przedawkowania należy przerwać podawanie bisoprololu i zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe. Ograniczone dane wskazują, że bisoprolol prawie wcale nie ulega dializie. Na podstawie oczekiwanego działania farmakologicznego oraz zaleceń dla innych leków beta-adrenolitycznych należy rozważyć zastosowanie następujących ogólnych działań, o ile jest to uzasadnione klinicznie.

Bradykardia: należy podać dożylnie atropinę. Jeśli reakcja nie jest wystarczająca, należy ostrożnie podawać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W pewnych sytuacjach konieczne może być wszczęcie stymulatora serca przez żyłę.

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

Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia): pacjenta należy uważnie obserwować i podać izoprenalinę w infuzji dożylniej lub wszczęć stymulator serca.

Ostre nasilenie niewydolności serca: należy podać dożylnie leki moczopędne, leki o działaniu inotropowym oraz leki rozszerzające naczynia.

Skurcz oskrzeli: należy podać leki rozszerzające oskrzela, tj. izoprenalina, beta-2-sympatykomimetyki i (lub) aminofilinę.

Hipoglikemia: należy podać dożylnie glukozę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki beta-adrenolityczne selektywne

Kod ATC: C07AB07

Mechanizm działania

Bisoprolol jest beta-1-adrenolitykiem o dużej wybiórczości, niewykazującym wewnętrznej aktywności i działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje tylko niewielkie powinowactwo do receptora beta-2-adrenergicznego w mięśniach gładkich oskrzeli i naczyń krwionośnych, a także do

receptorów beta-2-adrenergicznych biorących udział w regulacji metabolicznej. Z tego względu bisoprolol zazwyczaj nie wpływa na opory w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne zależne od receptorów beta-2-adrenergicznych. Jego wybiórcze działanie beta-1-adrenolityczne utrzymuje się również poza terapeutycznym przedziałem dawek.

Bisoprolol stosowany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dławicy piersiowej i niewydolności serca. Podobnie, jak w przypadku innych leków beta-1-adrenolitycznych, mechanizm działania w nadciśnieniu nie jest jasny. Wiadomo jednak, że bisoprolol znacząco zmniejsza aktywność reninową osocza.

Mechanizm działania przeciwdławicowego: Przez hamowanie receptorów beta w sercu bisoprolol hamuje odpowiedź na pobudzenie współczulne. Powoduje to zwolnienie akcji serca i kurczliwości, zmniejszając w ten sposób zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen.

Niewydolność serca, jako wskazanie do stosowania bisoprololu, oceniano w badaniu CIBIS II. W badaniu wzięło udział łącznie 2647 pacjentów, z których 83% (n=2202) kwalifikowało się do klasy III według NYHA, a 17% (n=445) do klasy IV. Byli to pacjenci ze stabilną, objawową niewydolnością skurczową serca (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ w oparciu o badanie echokardiograficzne). Umieralność ogólna zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (względne zmniejszenie o 34%). Zaobserwowano zmniejszenie częstości nagłych zgonów (3,6% vs. 6,3%, względne zmniejszenie o 44%) oraz zmniejszenie liczby epizodów niewydolności serca, wymagających hospitalizacji (12% vs. 17,6%, względne zmniejszenie o 36%). Ostatecznie wykazano znaczącą poprawę stanu czynnościowego według klasyfikacji NYHA. Podczas rozpoczynania leczenia bisoprololem i zwiększania jego dawki zdarzała się konieczność hospitalizacji z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia tętniczego (0,23%) i ostrej dekompensacji (4,97%), ale ich częstość była nie większa niż w grupie placebo (0%, 0,3% i 6,74%). Liczba udarów mózgu prowadzących do zgonu lub inwalidztwa podczas całego okresu badania wynosiła 20 w grupie leczonej bisoprololem i 15 w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu CIBIS III brało udział 1010 pacjentów w wieku ≥ 65 lat z łagodną do umiarkowanej, przewlekłą niewydolnością serca (klasa II lub III według NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$, którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami ACE, lekami beta-adrenolitycznymi lub antagonistami receptora angiotensyny. Po początkowym, 6-miesięcznym okresie leczenia bisoprololem lub enalaprylem, u pacjentów stosowano przez 6 do 24 miesięcy skojarzone leczenie bisoprololem z enalaprylem.

Stwierdzono zwiększoną skłonność do nasilenia przewlekłej niewydolności serca u pacjentów otrzymujących przez pierwszych 6 miesięcy bisoprolol. W analizie *per protocol* nie wykazano, aby leczenie bisoprololem podawanym w pierwszej fazie było gorsze w porównaniu z leczeniem enalaprylem, chociaż dla obydwu leków zastosowanych na początku leczenia niewydolności serca złożony punkt końcowy, jakim był zgon i hospitalizacja na koniec badania, występował ze zbliżoną częstością (32,4% w grupie otrzymującej na początku bisoprolol vs. 33,1% w grupie leczonej enalaprylem, w populacji *per protocol*). Badanie wykazuje, że bisoprolol może być również stosowany u osób w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Doraźnie zastosowany bisoprolol u pacjentów z chorobą wieńcową bez przewlekłej niewydolności serca zwalnia czynność serca i zmniejsza objętość wyrzutową, zmniejszając tym samym pojemność minutową i zużycie tlenu. Podczas stosowania przewlekłego początkowo zwiększony opór obwodowy zmniejsza się.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Bisoprolol wchłania się po podaniu doustnym, a jego dostępność biologiczna wynosi około 90%. Bisoprolol wiąże się z białkami osocza w około 30%. Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg mc.

Metabolizm i wydalanie

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

Bisoprolol wydalany jest z organizmu dwiema drogami: 50% jest przekształcane w wątrobie do nieczynnych metabolitów, które są następnie wydalane przez nerki, a pozostałe 50% wydalane jest przez nerki w postaci niezmienionej. Ponieważ proces eliminacji zachodzi w jednakowym stopniu w nerkach i w wątrobie, zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub niewydolnością nerek nie jest konieczna. Nie badano farmakokinetyki u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca i zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Liniowość/nieliniowość

Kinetyka bisoprololu ma charakter liniowy i nie zależy od wieku.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi. Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol stosowany w dużych dawkach powodował szkodliwe działania u ciężarnej samicy (zmniejszone przyjmowanie pokarmów i zmniejszenie masy ciała) oraz na zarodek i płód (zwiększona częstość resorpcji płodu, zmniejszona masa urodzeniowa potomstwa, opóźnienie rozwoju fizycznego), ale nie wykazywał działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan bezwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 5 lat
Butelka: 1 rok

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister: Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Butelka: Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 7, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 10x20, 10x30 tabletek powlekanych

Butelka polietylenowa (PE) z polietylenowym wieczkiem i pierścieniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 250 i 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
82041 Oberhaching, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15229

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

18.03.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.11.2012