

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bisoratio, 2,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 2,5 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 68 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletkce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała, podłużna, niepowlekana tabletką, z linią podziału po obu stronach na wierzchu i spodzie oraz z wytłoczeniem „BI” i „2,5” po obu stronach linii podziału na wierzchu tabletki.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Standardowe leczenie przewlekłej niewydolności serca polega na podawaniu inhibitora ACE (lub antagonisty receptora angiotensyny w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE), beta-adrenolityków, leków moczopędnych i kiedy jest to właściwe glikozydów naporstnicy. Podczas rozpoczynania leczenia bisoprololem pacjent powinien być stabilny (bez objawów ostrej niewydolności).

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

Podczas dostosowywania dawki produktu leczniczego i w okresie późniejszym może wystąpić przemijające nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie lub bradykardia.

Dawkowanie

Okres dostosowywania dawki

Leczenie przewlekłej niewydolności serca bisoprololem wymaga dostosowania dawki.

Leczenie bisoprololem jest rozpoczynane od stopniowego zwiększania dawki w następujący sposób:

- 1,25 mg raz na dobę przez pierwszy tydzień, jeśli dawka jest dobrze tolerowana, zwiększyć ją do
- 2,5 mg raz na dobę przez następny tydzień, jeśli dawka jest dobrze tolerowana, zwiększyć ją do

- 3,75 mg raz na dobę przez następny tydzień, jeśli dawka jest dobrze tolerowana, zwiększyć ją do
- 5 mg raz na dobę przez kolejne 4 tygodnie, jeśli dawka jest dobrze tolerowana, zwiększyć ją do
- 7,5 mg raz na dobę przez kolejne 4 tygodnie, jeśli dawka jest dobrze tolerowana, zwiększyć ją do
- 10 mg raz na dobę jako dawka podtrzymująca.

Maksymalna zalecana dawka bisoprololu wynosi 10 mg na dobę.

Podczas zwiększania dawki zalecana jest ścisła obserwacja czynności życiowych (częstość pracy serca, ciśnienie tętnicze krwi) i objawów pogorszenia niewydolności serca. Objawy mogą wystąpić zwykle podczas pierwszego dnia po rozpoczęciu leczenia.

Modyfikacja leczenia

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

W przypadku przejściowego nasilenia niewydolności serca, niedociśnienia tętniczego krwi lub bradykardii, zaleca się ponowną ocenę dawkowania jednocześnie stosowanych leków. Może także okazać się konieczne czasowe zmniejszenie dawki bisoprololu lub rozważenie przerwania leczenia. Ponowne rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego i (lub) dostosowywanie dawki bisoprololu powinno być zawsze rozważane, jeśli pacjent ponownie stał się stabilny. W przypadku rozważania przerwania leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, ponieważ gwałtowne odstawienie produktu leczniczego może prowadzić do poważnego pogorszenia stanu zdrowia pacjenta.

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca bisoprololem jest zwykle leczeniem długotrwałym.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Brak jest danych dotyczących farmakokinetyki bisoprololu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

W tej grupie pacjentów zwiększanie dawki powinno być przeprowadzane ze szczególną ostrożnością.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania bisoprololu u dzieci i młodzieży, ze względu na brak danych dotyczących stosowania bisoprololu u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Tabletki bisoprololu należy przyjmować rano i mogą być one stosowane z jedzeniem. Tabletki należy połykać, popijając płynem i nie należy ich żuć.

4.3 Przeciwwskazania

Bisoprolol jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku wymienioną w punkcie 6.1
- z ostrą niewydolnością serca lub w okresach dekompensacji niewydolności serca wymagających dożylnego stosowania leków inotropowych
- we wstrząsie kardiogenym

- z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia (bez stymulatora serca)
- z zespołem chorego węzła zatokowego
- z blokiem zatokowo-predsionkowym
- z objawową bradykardią
- z objawowym niedociśnieniem tętniczym
- z ciężką astmą oskrzelową lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc
- w ciężkich postaciach zarostowej choroby tętnic obwodowych lub w ciężkich postaciach zespołu Raynauda
- z nieleczonym guzem chromochłonnym nadnercza (patrz punkt 4.4.),
- z kwasicą metaboliczną

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

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

Nie wolno nagle przerywać leczenia bisoprololem, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, chyba że jest to wyraźnie wskazane, ponieważ może to prowadzić do przejściowego nasilenia niedokrwienia serca (patrz punkt 4.2).

Środki ostrożności

Rozpoczynanie i kończenie leczenia stabilnej przewlekłej niewydolności serca bisoprololem wymaga regularnego monitorowania. Dawkowanie i sposób podawania, patrz punkt 4.2.

Brak doświadczeń terapeutycznych ze stosowaniem bisoprololu w niewydolności serca u pacjentów z następującymi schorzeniami i chorobami współistniejącymi:

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

Bisoprolol musi być stosowany z ostrożnością:

- u pacjentów z cukrzycą ze znacznymi wahaniami stężenia glukozy we krwi; mogą być maskowane objawy hipoglikemii (np. tachykardia, palpacje lub pocenie się)
- u pacjentów stosujących ścisłą dietę
- podczas leczenia odczulającego. Tak jak w przypadku innych beta-adrenolityków, bisoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergen jak i ciężkość reakcji anafilaktycznych; leczenie adrenaliną nie zawsze daje oczekiwany skutek terapeutyczny
- u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym I°
- u pacjentów z dławicą Prinzmetala. Obserwowano przypadki skurczu naczyń wieńcowych. Pomimo wysokiej selektywności receptorów beta₁, nie można całkowicie wykluczyć napadów dławicy piersiowej podczas podawania bisoprololu pacjentom z dławicą Prinzmetala.
- w zarostowych chorobach tętnic obwodowych; może dojść do nasilenia dolegliwości, zwłaszcza na początku leczenia.

U pacjentów chorych na łuszczycę lub z łuszczycą w wywiadzie, beta-adrenolityki (np. bisoprolol) można stosować jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Leczenie bisoprololem może maskować objawy tyreotoksykozy.

U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy bisoprolol można stosować po uprzednim zablokowaniu receptorów alfa.

U pacjentów otrzymujących znieczulenie ogólne beta-adrenolityki zmniejszają ryzyko powstania arytmii i niedotlenienia mięśnia sercowego podczas wprowadzania znieczulenia, intubacji i w okresie pooperacyjnym. Zgodnie z obecnymi zaleceniami leczenia beta-adrenolitykami nie powinno się przerywać w przypadku operacji chirurgicznej. Należy poinformować anestezjologa o leczeniu beta-adrenolitykami, ponieważ mogą wystąpić interakcje z innymi lekami w postaci bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii i kompensacji utraty krwi. Jeżeli uzna się za stosowne przerwanie leczenia beta-adrenolitykami przed zabiegiem chirurgicznym, należy to zrobić przez stopniowe zmniejszenie dawki i odstawienie produktu leczniczego całkowicie na 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

Chociaż kardioselektywne (β_1) beta-adrenolityki mogą mieć mniejszy wpływ na czynność płuc niż nieselektywne beta- adrenolityki, podobnie jak w przypadku wszystkich beta- adrenolityków, należy ich unikać u pacjentów z obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych, chyba że istnieją istotne kliniczne przesłanki uzasadniające ich stosowanie. W takich przypadkach bisoprolol można stosować ostrożnie. U pacjentów z obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych leczenie bisoprololem należy rozpocząć od najniższej możliwej dawki, a pacjentów należy uważnie kontrolować pod kątem nowych objawów (np. duszności, nietolerancji wysiłku, kaszlu). W przypadku astmy oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych chorób płuc, które mogą wywoływać objawy, zaleca się jednoczesne stosowanie leków rozszerzających oskrzela. U chorych z astmą może sporadycznie występować zwiększenie oporów w drogach oddechowych i dlatego może być konieczne zwiększenie dawki β_2 -adrenomimetyków.

Substancje pomocnicze

Laktoza:

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Połączenia leków niezalecane

Leki przeciwarytmiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon):

Może wystąpić nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i nasilenie ujemnego działania inotropowego.

Antagoniści kanału wapniowego typu werapamil i w mniejszym stopniu typu diltiazem:

Niekorzystny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie werapamilu u pacjentów leczonych beta-adrenolitykiem może prowadzić do głębokiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego.

Ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe (np. klonitydyna, metyldopa, moksonidyna, rylmenidyna):

Jednoczesne stosowanie z ośrodkowo działającymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może zmniejszyć napięcie układu współczulnego i doprowadzić do zmniejszenia częstości tętna i frakcji wyrzutowej oraz rozszerzenia naczyń. Nagłe przerwanie leczenia, zwłaszcza przed zakończeniem blokady receptorów beta, może zwiększać ryzyko powstania tzw. „nadciśnienia z odbicia”.

Połączenia, które należy stosować z ostrożnością

Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyny (np. felodypina i amlodypina):

Nie można wykluczyć, że jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia i dalszego pogorszenia wydolności komór u chorych z niewydolnością serca.

Leki przeciwyrytmiczne klasy III (np. amiodaron):
Wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego może być nasilony.

Leki parasympatykomimetyczne:
Jednoczesne stosowanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększyć ryzyko bradykardii.

Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w jaskrze):
Mogą nasilać ogólnoustrojowe działanie bisoprololu.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe:
Zwiększone działanie hipoglikemizujące. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.

Środki stosowane w znieczuleniu:
Osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka niedociśnienia (dalsze informacje na temat znieczulenia ogólnego, patrz punkt 4.4).

Glikozydy nasercowe:
Wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwolnienie częstości pracy serca.

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

Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina):
Jednoczesne podawanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu stosowanych produktów.

Leki sympatykomimetyczne pobudzające zarówno adrenoreceptory alfa i beta (np. noradrenalina, adrenalina):
Jednoczesne stosowanie z bisoprololem może ujawniać działania, w których pośredniczą alfa-adrenoreceptory, polegające na zwężeniu naczyń, co wywołuje wzrost ciśnienia i nasilenie objawów chromania przestankowego. Uważa się, że tego typu interakcje są częstsze przy stosowaniu nieselektywnych beta-adrenolityków.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych jak również innych leków nasilających działanie przeciwnadciśnieniowe (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) może zwiększać ryzyko hipotensji.

Skojarzenia leków do rozważenia

Meflochina: Nasila ryzyko bradykardii.

Inhibitory monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B): Nasilają działanie obniżające ciśnienie beta-adrenolityków, ale jednocześnie zwiększają ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

Ryfampicyna: Niewielkie zmniejszenie okresu półtrwania bisoprololu, prawdopodobnie z powodu hamowania enzymów metabolizujących leki w wątrobie. W normalnych warunkach nie jest konieczne dostosowania dawkowania.

Pochodne ergotaminy: Nasilenie zaburzeń krążenia obwodowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bisoprolol wykazuje działania farmakologiczne które mogą mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód/norododka. Ogólnie leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ łożyskowy, co wiąże

się z zahamowaniem wzrostu płodu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem. Mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia) u płodu i noworodka. W razie konieczności leczenia beta-adrenolitykami należy stosować selektywne beta₁-adrenolityki.

Nie zaleca się stosowania bisoprololu podczas ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku konieczności leczenia bisoprololem zaleca się monitorowanie przepływu łożyskowego i wzrostu płodu. W przypadku szkodliwego wpływu na ciążę lub płód należy rozważyć inne leczenie. Noworodki muszą być uważnie obserwowane. Objawów hipoglikemii i bradykardii należy się spodziewać w ciągu pierwszych 3 dni życia.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania bisoprololu do mleka ludzkiego lub bezpieczeństwa noworodków narażonych na bisoprolol. Dlatego też nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania bisoprololu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W badaniach u pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych, bisoprolol nie zaburzał zdolności do prowadzenia pojazdów. Jednak, ze względu na indywidualne reakcje pacjentów na lek, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mogą być zaburzone. Należy to rozważyć szczególnie na początku leczenia, po zmianie leku oraz w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

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 ($< 1/10\ 000$).

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja, zaburzenie snu

Rzadko: koszmary senne, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, bóle głowy

Rzadko: omdlenie

Zaburzenia oka

Rzadko: zmniejszenie wydzielania łez (należy to uwzględnić w przypadku pacjenta stosującego soczewki kontaktowe)

Bardzo rzadko: zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

Bardzo często: zwolnienie czynności serca (bradykardia)

Często: pogorszenie istniejącej niewydolności serca

Niezbyt często: zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego

Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie chłodu lub cierpięcia kończyn, niedociśnienie

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjna choroba dróg oddechowych w wywiadzie

Rzadko: alergiczny nieżyt 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 nadwrażliwości, takie jak: świąd, zaczerwienienie, wysypka i obrzęk naczynioruchowy

Bardzo rzadko: łysienie. Beta-adrenolityki mogą wywołać lub nasilać objawy łuszczycy lub wywoływać wysypkę łuszczycopodobną.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie siły mięśni, skurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zmęczenie

Badania diagnostyczne

Rzadko: zwiększenie stężenia triglicerydów, zwiększenie aktywności 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

Najczęściej występujące objawy przedawkowania beta-adrenolityków to bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia dotyczące przedawkowania bisoprololu - zgłoszono tylko kilka przypadków przedawkowania bisoprololu. Odnotowano bradykardię i (lub) niedociśnienie. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia. Istnieje duża zmienność międzyosobnicza w zakresie wrażliwości na pojedynczą, dużą dawkę bisoprololu i chorzy z niewydolnością serca wykazują prawdopodobnie bardzo dużą wrażliwość.

Leczenie

Ogólnie, w przypadku gdy dojdzie do przedawkowania, należy przerwać leczenie bisoprololem i rozpocząć leczenie wspomagające i objawowe.

Na podstawie oczekiwanych działań farmakologicznych oraz zaleceń dotyczących innych beta-adrenolityków, w razie istnienia wymienionych klinicznych wskazań powinno się zastosować następujące ogólne środki.

Bradykardia: Podać dożylnie atropinę. W przypadku braku odpowiedniej reakcji można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny środek wywierający dodatnie działanie chronotropowe. W pewnych okolicznościach może okazać się konieczne tymczasowe zastosowanie stymulatora serca.

Niedociśnienie: Dożylnie uzupełnienie płynów oraz podanie środków wazopresyjnych. Również pomocne może okazać się dożylnie zastosowanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia): Należy dokładnie monitorować pacjentów i leczyć dożylnymi wlewami izoprenaliny lub przezżylnym wszczepieniem stymulatora serca.

Ostre pogorszenie niewydolności serca: Podać dożylnie leki moczopędne, leki działające dodatnio inotropowo, leki rozszerzające naczynia.

Skurcz oskrzeli: Podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, beta₂-sympatykomimetyki i (lub) aminofilinę.

Hipoglikemia: Należy dożylnie podać glukozę.

Ograniczone dane wskazują, że bisoprolol trudno usunąć za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki selektywnie blokujące receptory β ,
Kod ATC: C07AB07

Mechanizm działania

Bisoprolol jest wysoko selektywnym beta₁-adrenolitykiem, bez wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje tylko nieznaczne powinowactwo do receptorów beta₂ mięśni gładkich oskrzeli i naczyń, a także do receptorów beta₂ biorących udział w regulacji procesów metabolicznych. Dlatego też bisoprolol w zasadzie nie wpływa na opory w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne regulowane przez receptory beta₂. Jego selektywność wobec receptora beta₁ utrzymuje się nawet po przekroczeniu dawek terapeutycznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu CIBIS II brało udział łącznie 2647 pacjentów. 83% (n=2202) miało niewydolność krążenia klasy III wg NYHA a 17% (n=445) - klasy IV wg NYHA.

Stwierdzono u nich objawową stabilną niewydolność skurczową serca (frakcja wyrzutowa <35% wg danych z echokardiografii). Całkowita śmiertelność zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (zmniejszenie względne 34%).

U pacjentów otrzymujących bisoprolol zaobserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (z 6,3% do 3,6%, zmniejszenie względne 44%) i zmniejszenie liczby epizodów niewydolności serca, w których konieczna była hospitalizacja (z 17,6% do 12%, zmniejszenie względne 36%).

Ostatecznie stwierdzono znaczącą poprawę stanu czynnościowego wg klasyfikacji NYHA. Podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki bisoprololu obserwowano potrzebę hospitalizacji z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia (0,23%) oraz ostrej dekomensacji (4,97%), ale nie

występowała ona znamiennej częściej niż w grupie placebo (odpowiednio 0%, 0,3% i 6,74%). W okresie badania u 20 pacjentów w grupie leczonej bisoprololem i 15 w grupie otrzymującej placebo wystąpił udar zakończony zgonem lub inwalidztwem.

W badaniu CIBIS III brało udział 1010 pacjentów w wieku ≥ 65 roku życia z łagodną lub średnio nasiloną przewlekłą niewydolnością serca (CHF; klasy II lub III wg NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory serca $\leq 35\%$, którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami lub antagonistami receptora angiotensyny. Pacjentom podawano jednocześnie bisoprolol i enalapryl przez 6 do 24 miesięcy po początkowym 6-miesięcznym leczeniu, albo bisoprololem albo enalaprylem.

Kiedy bisoprolol był stosowany na początku 6-miesięcznego okresu leczenia, zaobserwowano trend w kierunku zwiększonej częstości występowania pogorszenia niewydolności serca. W analizie zgodnej z protokołem badania w grupie nie udowodniono, aby rozpoczęcie od leczenia bisoprololem było mniej skuteczne niż rozpoczęcie od leczenia enalaprylem; obie metody rozpoczęcia leczenia przewlekłej niewydolności serca wykazały podobny pierwszorzędowy złożony punkt końcowy zgonu lub hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny do chwili zakończenia badania (32,4% w grupie bisoprololu w stosunku do 33,1% w grupie enalaprylu, populacja zgodna z protokołem). Badanie wykazało, że bisoprolol może być także stosowany u pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca o łagodnym lub średnio nasilonym przebiegu.

Bisoprolol jest również stosowany w leczeniu nadciśnienia i dławicy piersiowej.

Bisoprolol stosowany w ostrych stanach u pacjentów z chorobą wieńcową bez przewlekłej niewydolności serca zwalnia częstość skurczów serca i zmniejsza rzut skurczowy i co za tym idzie, zmniejsza objętość wyrzutową i zużycie tlenu. Podczas długotrwałego podawania początkowo zwiększony opór obwodowy zmniejsza się.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bisoprolol wchłania się po podaniu doustnym i biodostępność wynosi około 90%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 3,5 l/kg. Wiąże się z białkami osocza w około 30%.

Metabolizm i eliminacja

Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwiema drogami, 50% jest metabolizowane w wątrobie do nieczynnego metabolitu, który jest potem wydalany przez nerki. Pozostałe 50% jest wydalane w postaci niezmienionej przez nerki.

Klirens całkowity wynosi około 15 l/h. Okres półtrwania w osoczu wynosi 10-12 h, dzięki czemu lek podawany raz na dobę działa przez 24 godziny.

Liniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Ponieważ eliminacja leku zachodzi w takim samym stopniu przez nerki i wątrobę, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z niewydolnością nerek. Nie badano farmakokinetyki bisoprololu u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca i z zaburzeniami czynności wątroby lub z niewydolnością nerek.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasa III wg NYHA) stężenia bisoprololu w osoczu są wyższe i okres półtrwania jest dłuższy niż u zdrowych ochotników. Maksymalne stężenie leku

w osoczu w stanie stacjonarnym u osób otrzymujących bisoprolol w dawce 10 mg na dobę wynosi 64 ± 21 ng/ml, zaś okres półtrwania 17 ± 5 h.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku, toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczności czy rakotwórczości, nie wskazują na istnienie szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol podawany w dużych dawkach działał toksycznie na samice ciężarne (powodował zmniejszenie przyjmowania pokarmu i spadek masy ciała) oraz na zarodki i płody (zwiększona częstość resorpcji, zmniejszona urodzeniowa masa ciała, opóźnienie rozwoju fizycznego), ale nie działał teratogenicznie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Krospowidon (Typ B)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (μ PVC/PVDC/Aluminium) umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być wprowadzone do obrotu.

6.6 Instrukcja dotycząca usuwania jego pozostałości

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1, 220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16897

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.06.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.03.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.08.2025 r.