CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bisoratio 5; 5 mg, tabletki
Bisoratio 10; 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 5 mg lub 10 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*).

Substancje pomcnicze o znanym działaniu:
Każda tabletka Bisoratio 5 zawiera 135,7 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka Bisoratio 10 zawiera 130,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Okrągłe, obustronnie wypukłe z linią podziału po jednej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Leczenie choroby niedokrwiennej serca (*angina pectoris*).

Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z ograniczoną czynnością skurczową komór (frakcja wyrzutowa ≤35% w ocenie echokardiograficznej) w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi oraz – w razie konieczności - glikozydami nasercowymi (informacje dodatkowe patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli: we wskazaniach leczenie nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca zalecana dawka to 5 mg bisoprololu fumaranu raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 10 mg raz na dobę.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę.

We wszystkich przypadkach dawkowanie jest ustalane indywidualnie w zależności od częstości rytmu serca i reakcji na leczenie.

Czas trwania leczenia
Leczenie bisoprololem jest na ogół leczeniem długotrwałym.

Nie należy nagle przerywać leczenia produktem Bisoratio (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania leku, należy dokonywać tego stopniowo, zmniejszając dawkę o połowę co tydzień.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek we wskazaniu leczenie nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca
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.

Osoby w podeszłym wieku
Nie jest konieczne modyfikowanie dawki. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od możliwie najmniejszej dawki.

Dzieci i młodzież
Ze względu na brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem bisoprololu u dzieci i młodzieży, nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania
Tabletki należy zażywać rano, z posiłkiem lub bez posiłku. Należy je połknąć popijając płynem, bez rozgryzania.

Przewlekła stabilna niewydolność serca o stopniu umiarkowanym do ciężkiego

Lek stosuje się u pacjentów z rozpoznaną przewlekłą stabilną niewydolnością serca, u których nie występowała ostra niewydolność w ciągu ostatnich sześciu tygodni, oraz u których przez co najmniej dwa ostanie tygodnie nie dokonywano zmian w sposobie leczenia choroby podstawowej.
Przed rozpoczęciem leczenia bisoprololem pacjenci powinni być leczeni inhibitorem konwertazy angiotensyny w dawce optymalnej (lub innym lekiem rozszerzającym naczynia w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE), lekiem moczopędnym oraz – w razie konieczności – glikozydem nasercowym.
Zalecenie:
Lekarz prowadzący powinien mieć doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

Faza doboru dawki
Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca bisoprololem wymaga fazy doboru dawki. Leczenie należy rozpocząć od małej dawki, a następnie zwiększać ją stopniowo zgodnie ze schematem zamieszczonym poniżej. Dawek koniecznych do stosowania w początkowej fazie leczenia (1,25 mg, 3,75 mg) nie można uzyskać stosując ten produkt leczniczy.

- 1,25 mg raz na dobę przez 1 tydzień (do tego dawkowania dostępne są produkty o innej zawartości leku). Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:
- 2,5 mg raz na dobę przez 1 tydzień.
  Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:
- 3,75 mg raz na dobę przez 1 tydzień (do tego dawkowania dostępne są produkty o innej zawartości leku). Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:
- 5 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.
  Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:
- 7,5 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.
  Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do:
- 10 mg raz na dobę (dawka podtrzymująca).

Po pierwszym zastosowaniu dawki 1,25 mg należy obserwować pacjenta przez 4 godziny; należy zwracać szczególną uwagę na ciśnienie tętnicze, tętno, zaburzenia przewodnictwa, objawy nasilenia niewydolności serca.

Maksymalna zalecana dawka bisoprololu wynosi 10 mg raz na dobę.

Wystąpienie działań niepożądanych może uniemożliwić leczenie niektórych pacjentów maksymalnymi zalecanymi dawkami. Jeśli jest to konieczne, osiągnięta już dawka może być stopniowo zmniejszana. W razie konieczności leczenie można przerwać i rozpocząć ponownie. Jeśli w okresie dostosowywania dawkowania nastąpi nasilenie objawów niewydolności serca lub wystąpią objawy nietolerancji, zaleca się najpierw zmniejszenie dawki bisoprololu lub, jeśli to konieczne, przerwanie jego stosowania (zwłaszcza w przypadku wystąpienia ciężkiej hipotonii, w nasileniu się objawów niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsem kardiogennym, objawową bradykardią lub blokiem przedsionkowo-komorowym).

Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca bisoprololem jest z reguły długotrwałe.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek
Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki bisoprololu u osób z przewlekłą niewydolnością serca i z niewydolnością nerek lub wątroby. U osób tych dawkę należy dobierać ze szczególną ostrożnością.

Nie należy nagle przerywać stosowania bisoprololu, ponieważ może to prowadzić do przemijającego nasilenia niewydolności serca. Jeśli konieczne jest zakończenie leczenia, dawka leku powinna być stopniowo zmniejszana (np. zmniejszanie dawki o połowę co tydzień).

4.3 Przeciwwskazania

Bisoprolol jest przeciwwskazany u pacjentów:
- z ostrą niewydolnością serca lub w okresach niewyrównania niewydolności serca, które wymagają dożylnego stosowania leków o działaniu inotropowym dodatnim;
- we wstrząsie kardiogennym;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia (bez stosowania rozrusznika serca);
- z zespołem chorego węzła zatokowego;
- z blokiem zatokowo-przedsionkowym;
- z objawową bradykardią;
- z objawowym niedociśnieniem tętniczym;
- z ciężką astmą oskrzelową lub ciężką przewlekłą chorobą obturacyjną płuc;
- z ciężką postacią choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda;
- z nieleczonym guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy (patrz punkt 4.4);
- z kwasicą metaboliczną.

Produkt leczniczy Bisoratio jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na bisoprolol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bisoprolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową i towarzyszącą niewydolnością serca.

Poza ściśle określonymi wskazaniami, nie zaleca się nagłego przerywania leczenia bisoprololem, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, ze względu na możliwość przejściowego pogorszenia czynności serca (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów:
- z cukrzycą z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi. Objawy hipoglikemii (np. tachykardia, kołatanie serca, pocenie się) mogą być maskowane; leki beta-adrenolityczne mogą dodatkowo

zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania z pochodnymi sulfonylomocznika. Pacjentom z cukrzycą należy zalecić uważne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.5);
- w trakcie ścisłej głodówki;
- w trakcie leczenia odczulającego. Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol może zarówno zwiększać wrażliwość na alergeny, jak i nasilać reakcje anafilaktyczne. Leczenie adrenaliną nie zawsze daje oczekiwany skutek terapeutyczny;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia,
- z dławicą Prinzmetala. Obserwowano przypadki skurczu naczyń wieńcowych. Pomimo wysokiej selektywności bisoprololu względem receptorów $beta_1$ nie można całkowicie wykluczyć napadów bólu dławicowego podczas stosowania u pacjentów z dławicą Prinzmetala;
- z chorobą zarostową tętnic obwodowych. Może dochodzić do nasilenia objawów, zwłaszcza na początku leczenia.

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

Leczenie bisoprololem może maskować objawy tyreotoksykozy.

U pacjentów z guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy *(phaeochromocytoma*) bisoprolol można podawać dopiero po uprzednim zablokowaniu receptorów alfa.

U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu, beta-adrenolityki zmniejszają częstość występowania zburzeń rytmu serca oraz niedokrwienia mięśnia sercowego w trakcie indukcji znieczulenia, podczas intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się kontynuowanie podawania beta-adrenolityków w okresie okołoopracyjnym. Anestezjolog musi być poinformowany o podawaniu beta-adrenolityków ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji z innymi produktami leczniczymi, co może prowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii oraz zmniejszonej zdolności kompensacyjnej układu krążenia w przypadku utraty krwi. Jeśli przed znieczuleniem zachodzi konieczność przerwania stosowania beta-adrenolityków, należy stopniowo zmniejszać dawkę, a leczenie zakończyć na 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

Mimo że kardiowybiórcze $beta_1$-adrenolityki mogą mieć mniejszy wpływ na czynność płuc niż niewybiórcze beta-adrenolityki, podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, należy unikać ich stosowania u pacjentów z obturacyjnymi chorobami płuc, chyba że są do tego bezwzględne wskazania kliniczne. Jeżeli istnieją takie wskazania, produkt Bisoratio należy stosować z zachowaniem ostrożności. U pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, należy jednocześnie podawać leki rozszerzające oskrzela. Niekiedy, u pacjentów z astmą może dochodzić do zwiększenia oporu w drogach oddechowych, dlatego może być konieczne zwiększenie dawki $beta_2$-adrenomimetyków.

<u>Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca bisoprololem musi być rozpoczęte od fazy doboru dawki.</u>

Rozpoczynanie i przerwanie leczenia przewlekłej stabilnej niewydolności serca bisoprololem wymaga regularnego monitorowania.
Brak wystarczających doświadczeń ze stosowaniem bisoprololu u pacjentów z niewydolnością serca oraz z chorobami/stanami towarzyszącymi, takimi jak:
- niewydolność serca II stopnia NYHA;
- cukrzyca insulinozależna (typ I);
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w osoczu ≥300 µmol/l lub ≥3,4 mg/dl);
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- pacjenci powyżej 80. roku życia;
- kardiomiopatia restrykcyjna;
- wrodzone wady serca;
- istotne hemodynamicznie wady zastawkowe;

– zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Na początku leczenia bisoprololem konieczne jest regularne monitorowanie pacjenta.

W czasie leczenia bisoprololem należy odpowiednio często kontrolować czynność układu krążenia, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Leczenia bisoprololem nie należy przerywać w sposób nagły zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Nagłe przerwanie leczenia u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca związane jest ze zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia serca i nagłego zgonu (patrz punkt 4.2. Dawkowanie i sposób podawania).

U pacjentów z ciężką chorobą niedokrwienną serca należy szczególnie krytycznie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka w związku z leczeniem bisoprololem.

Produkt zawiera substancję czynną, która daje pozytywny wynik w przypadku kontroli antydopingowej.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.
Produkt zawiera odpowiednio 135,7 mg (Bisoratio 5) lub 130,4 mg (Bisoratio 10) laktozy jednowodnej.
Produkt leczniczy 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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone niezalecane

Leki przeciwarytmiczne klasy I (leczenie bisoprololem z powodu przewlekłej stabilnej niewydolności serca):
Możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i nasilenie negatywnego działania inotropowego.

Antagoniści wapnia typu werapamilu, i w mniejszym stopniu, typu diltiazemu: ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Podawanie dożylne werapamilu u pacjentów, którzy leczeni są beta-adrenolitykami, może prowadzić do znacznego niedociśnienia oraz bloku przedsionkowo-komorowego.

Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo (np. klonidyna, metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna): stosowanie jednocześnie z lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowym może spowodować nasilenie niewydolności serca wskutek zmniejszenia ośrodkowego napięcia współczulnego (zwolnienie czynności serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych). Nagłe ich odstawienie, szczególnie przed odstawieniem beta-adrenolityków, może zwiększyć ryzyko „nadciśnienia z odbicia”.

Leczenie skojarzone, które należy stosować z ostrożnością

Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny (np. felodypina i amlodypina): jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia i nie można wykluczyć dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór u pacjentów z niewydolnością serca.

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

Leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron): może nasilić się wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

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

Leki parasympatykomimetyczne: jednoczesne podawanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększyć ryzyko bradykardii.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: nasilenie działania hipoglikemizującego. Jednoczesne stosowanie leków beta-adrenolitycznych z pochodnymi sulfonylomocznika może zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Środki stosowane w znieczuleniu ogólnym: osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Glikozydy naparstnicy: wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zwolnienie czynności serca.

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

Beta-adrenomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina): jednoczesne podawanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu produktów leczniczych.

Leki adrenomimetyczne działające agonistycznie zarówno na receptory alfa- i beta-adrenergiczne (np. noradrenalina, adrenalina): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może ujawnić działanie zwężające naczynia krwionośne, zależne od receptorów alfa-adrenergicznych, prowadząc do zwiększenia ciśnienia tętniczego i nasilenia chromania przestankowego. Uważa się, że takie interakcje są bardziej prawdopodobne w przypadku niewybiórczych beta-adrenolityków.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych, a także innych leków obniżających ciśnienie tętnicze (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) może zwiększać ryzyko niedociśnienia.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć

Meflochina: zwiększone ryzyko bradykardii.

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

Ryfampicyna: w wyniku indukcji enzymów wątrobowych, możliwe jest nieznaczne skrócenie okresu półtrwania bisoprololu. Najczęściej, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Pochodne ergotaminy: zaostrzenie zaburzeń krążenia obwodowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Bisoprolol, ze względu na swoje działanie farmakologiczne, może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód lub noworodka. Ogólnie beta-adrenolityki zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co jest związane z opóźnieniem wzrostu płodu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub porodem przedwczesnym. U płodu lub noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia lub bradykardia). Jeśli leczenie beta-adrenolitykami jest konieczne, zaleca się stosowanie wybiórczych $beta_1$-adrenolityków.

Nie zaleca się stosowania produktu Bisoratio w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Należy wówczas monitorować przepływ maciczno-łożyskowy i wzrost płodu. W razie

niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu, należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. Noworodek musi pozostać pod ścisłą obserwacją. Objawy hipoglikemii i bradykardii u noworodków zazwyczaj występują w pierwszych trzech dobach życia.

Karmienie piersią
Brak danych dotyczących przenikania bisoprololu do mleka ludzkiego, dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania tego produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą wieńcową bisoprolol nie wywierał wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów. Jednak, ze względu na indywidualną zmienność reakcji na produkt leczniczy, zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania 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

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały zestawione według klasyfikacji MedDRA oraz następującej częstości występowania:
Bardzo często (≥ 1/10)
Często (≥ 1/100 do < 1/10),
Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100),
Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000),
Bardzo rzadko (< 1/10 000; w tym pojedyncze przypadki),
Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Badania diagnostyczne
Rzadko: zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej - AlAT, aminotransferazy asparaginowej - AspAT).

Zaburzenia serca
Bardzo często: bradykardia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca).
Często: nasilenie istniejącej niewydolności serca (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca).
Niezbyt często: zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, pogorszenie istniejącej niewydolności serca (u pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową), bradykardia (u pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową).

Zaburzenia układu nerwowego
Często: zawroty głowy*, bóle głowy*.
Rzadko: omdlenia.

Zaburzenia oka
Rzadko: zmniejszenie wydzielania łez (należy uwzględnić, jeśli pacjent stosuje soczewki kontaktowe).
Bardzo rzadko: zapalenie spojówek.

Zaburzenia ucha i błędnika
Rzadko: zaburzenia słuchu.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.
Rzadko: alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie twarzy, wysypka i obrzęk naczynioruchowy).
Bardzo rzadko: łysienie. Beta-adrenolityki mogą wywoływać lub nasilać objawy łuszczycy lub wywoływać wysypkę łuszczycopodobną.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Niezbyt często: osłabienie mięśni, kurcze mięśni.

Zaburzenia naczyniowe
Często: uczucie zimna lub drętwienia kończyn, niedociśnienie **(**zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca).
Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia ogólne
Często: zmęczenie*.
Niezbyt często: astenia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Rzadko: zapalenie wątroby.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Rzadko: zaburzenia erekcji.

Zaburzenia psychiczne
Niezbyt często: zaburzenia snu, depresja.
Rzadko: koszmary senne, omamy.

* Objawy te występują głównie na początku leczenia. Są zwykle łagodne i najczęściej ustępują w ciągu 1-2 tygodni.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,
tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Najczęściej występującymi objawami przedawkowania beta-adrenolityków są: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Doświadczenia dotyczące przedawkowania bisoprololu są ograniczone; zgłoszono tylko kilka przypadków przedawkowania bisoprololu. U tych pacjentów występowała bradykardia i (lub) niedociśnienie. U wszystkich pacjentów objawy przedawkowania ustąpiły. Istnieje duża zmienność osobnicza w zakresie wrażliwości na pojedynczą, dużą dawkę bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca wykazują prawdopodobnie bardzo dużą wrażliwość.

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie bisoprololem i rozpocząć leczenie podtrzymujące oraz objawowe.

Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy.

Na podstawie oczekiwanych działań farmakologicznych oraz zaleceń dotyczących innych beta-adrenolityków, jeśli jest to klinicznie uzasadnione, należy rozważyć ogólne postępowanie opisane poniżej.

Bradykardia: należy podać dożylnie atropinę. Jeżeli reakcja jest niewystarczająca, można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W niektórych przypadkach może okazać się konieczne wszczepienie stymulatora serca.

Niedociśnienie: należy podać dożylnie płyny i leki obkurczające naczynia. Pomocne może być dożylne zastosowanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia): należy dokładnie monitorować pacjenta oraz podać dożylnie izoprenalinę we wlewie lub wszczepić stymulator serca.

Ostre nasilenie niewydolności serca: należy podać dożylnie leki moczopędne, leki działające inotropowo dodatnio oraz rozszerzające naczynia krwionośne.

Skurcz oskrzeli: należy podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak beta2-adrenomimetyki i (lub) teofilinę.

Hipoglikemia: należy dożylnie podać glukozę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki.
Kod ATC: C07AB07.

Bisoprolol jest wysoce wybiórczym lekiem blokującym receptory $beta_1$-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów $beta_2$ mięśni gładkich oskrzeli i naczyń oraz do receptorów $beta_2$ związanych z regulacją metabolizmu. Dlatego, na ogół bisoprolol nie wpływa na opór oskrzelowy i efekty metaboliczne zależne od receptorów $beta_2$. Jego wybiórczość względem receptorów $beta_1$-adrenergicznych wykracza daleko poza zakres terapeutyczny.

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 utrzymuje się przez ponad 24 godziny, co umożliwia podawanie produktu raz na dobę.

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

W przypadku doraźnego podania pacjentom z chorobą wieńcową, ale bez przewlekłej niewydolności serca, bisoprolol zmniejsza częstość skurczów serca i objętość wyrzutową serca, a co za tym idzie pojemność minutową i zużycie tlenu. Podczas długotrwałego podawania początkowo podwyższony opór obwodowy maleje. Jako mechanizm leżący u podstaw przeciwnadciśnieniowego działania beta-adrenolityków wymienia się między innymi hamowanie aktywności reninowej osocza. Bisoprolol hamuje odpowiedź na pobudzenie układu współczulnego poprzez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych. Wywołuje to zwolnienie czynności serca i zmniejszenie jego kurczliwości, a

przez to zmniejszenie zużycia tlenu przez mięsień sercowy, co jest pożądane w dławicy piersiowej w przebiegu choroby wieńcowej.

Skuteczność kliniczna
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.

W badaniu CIBIS II brało udział 2647 pacjentów. 83% (n=2202) z nich miało niewydolność serca klasy III wg NYHA, a 17% (n=445) klasy IV wg NYHA. Wszyscy pacjenci mieli stabilną objawową niewydolność serca (frakcja wyrzutowa ≤ 35% w badaniu echokardiograficznym). Umieralność wyniosła 17,3% w grupie placebo oraz 11,8% w grupie z bisoprololem (zmniejszenie względne 34%).
W grupie pacjentów stosujących bisoprolol stwierdzono zmniejszenie liczby nagłych zgonów (z 6,3% do 3,6%, zmniejszenie względne 44%) oraz zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca (z 17% do 12%, zmniejszenie względne 36%). Stwierdzono znamienną poprawę stanu czynnościowego wg klasyfikacji NYHA. Na początku leczenia bisoprololem wystąpiło zwiększenie liczby hospitalizacji z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia (0,23%) lub ostrej dekompensacji krążeniowej (4,97%). Częstość tych zdarzeń w grupie pacjentów stosujących bisoprolol nie była jednak znamiennie wyższa niż w grupie placebo (0,3% oraz 6,74%). W okresie badania 20 pacjentów w grupie bisoprololu oraz 15 w grupie placebo doznało udaru mózgu zakończonego zgonem lub niepełnosprawnością.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym bisoprolol jest wchłaniany niemal w całości (> 90%) z przewodu pokarmowego, a ponieważ efekt pierwszego przejścia inaktywuje tylko około 10% dawki, całkowita biodostępność wynosi około 90%.

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

Metabolizm i eliminacja
Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwiema jednakowo wydajnymi drogami. W 50% jest metabolizowany w wątrobie do nieczynnych metabolitów, wydalanych z organizmu przez nerki. Pozostałe 50% jest wydalane przez nerki w postaci niezmienionej. Dlatego na ogół nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Całkowity klirens wynosi około 15 l/h. Okres półtrwania w osoczu wynosi 10-12 godzin.

Liniowość
Kinetyka bisoprololu jest liniowa i nie zależy od wieku pacjenta.

Szczególne grupy pacjentów
Na ogół nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i nerek, ponieważ eliminacja zachodzi w takim samym stopniu przez wątrobę i nerki. Nie badano farmakokinetyki u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca oraz zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, genotoksyczności/mutagenności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wpływ na rozrodczość
W badaniach toksycznego wpływu na rozrodczość bisoprolol nie wpływał na płodność ani ogólny wynik rozmnażania.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Krospowidon

Tabletki Bisoratio 5 zawierają dodatkowo barwnik PB 22812 (laktoza jednowodna, żelaza tlenek żółty (E 172)).

Tabletki Bisoratio 10 zawierają dodatkowo barwnik PB 27215 (laktoza jednowodna, żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172)).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Al w tekturowym pudełku.
30 tabletek lub 60 tabletek (3 blistry po 10 szt.)

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,

Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10150, 10151

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
Bisoratio 5 mg: 09.01.2004 r.
Bisoratio 10 mg: 09.01.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.09.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.09.2026 r.