

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CORECTIN, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 2,5 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z kreską dzielącą po jednej stronie i okrągłym wytłoczeniem po drugiej stronie.

Tabletkę 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.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W standardowym leczeniu stabilnej, przewlekłej niewydolności serca stosuje się inhibitory ACE (lub antagonistów receptora angiotensyny II, w przypadku stwierdzonej nietolerancji inhibitorów ACE), beta-adrenolityki, leki moczopędne oraz - w razie konieczności - glikozydy naparstnicy. Leczenie bisoprololem należy rozpoczynać u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym (bez incydentów ostrej niewydolności serca).

Zaleca się, aby leczenie prowadził lekarz z doświadczeniem w leczeniu stabilnej, przewlekłej niewydolności serca.

Dawkowanie

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca bisoprololem wymaga etapu dostosowywania dawki.

Dostosowywanie 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, można stosować mniejszą dawkę podtrzymującą.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę.

Podczas fazy dostosowywania dawki zaleca się ściśle monitorowanie parametrów życiowych (częstość rytmu serca, ciśnienie tętnicze) oraz obserwację pacjenta, aby nie przeoczyć objawów pogorszenia 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. Należy również rozważyć zakończenie leczenia beta-adrenolitykiem.

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

Czas trwania leczenia

Leczenie bisoprololem jest na ogół leczeniem długotrwałym.

Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia bisoprololem ze względu na możliwość przemijającego nasilenia objawów choroby. Zwłaszcza u pacjentów z chorobą wieńcową, nie należy nagle odstawiać produktu leczniczego. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki dobowej.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby lub nerek

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.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne modyfikowanie 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, podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. Należy je połknąć popijając płynem. Nie należy rozgryzać ani żuć tabletek.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na bisoprolol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostra niewydolność serca lub w okresy niewyrównania niewydolności serca, które wymagają dożylnego stosowania leków o działaniu inotropowym dodatnim.
- Wstrząs kardiogeny.
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.
- Zespół chorego węzła zatokowego.
- Blok zatokowo-predsionkowy.
- Objawowa bradykardia.
- Objawowe niedociśnienie tętnicze.
- Ciężka astma oskrzelowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Ciężka postać choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda.
- Nieleczony guz chromochłonny rdzenia nadnerczy (patrz punkt 4.4).
- Kwasica metaboliczna.

- Jednoczesne stosowanie floktafeniny lub sultoprydu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca bisoprololem wymaga rozpoczęcia 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 zaburzenie czynności nerek,
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby,
- kardiomiopatia restrykcyjna,
- wrodzona wada serca,
- hemodynamicznie istotna wada zastawek,
- zawał serca przebyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Poza ściśle określonymi wskazaniami, nie zaleca się nagłego przerywania leczenia bisoprololem, zwłaszcza u pacjentów z chorobą wieńcową, ze względu na możliwość przemijającego 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.
- w trakcie ścisłej diety.
- w trakcie leczenia odczuwającego. Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol może zarówno zwiększać wrażliwość na alergen, jak i nasilać reakcje anafilaktyczne. Leczenie adrenaliną nie zawsze daje oczekiwany skutek terapeutyczny.
- z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia.
- z dławicą Prinzmetala.
- z chorobą zarostową tętnic obwodowych. Może dochodzić do nasilenia objawów, zwłaszcza na początku leczenia.

U pacjentów z łuszczycą, również w wywiadzie, można 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-adrenergicznych.

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

Mimo że kardiowybiorcze beta₁-adrenolityki mogą mieć mniejszy wpływ na czynność płuc niż niewybiorcze beta-adrenolityki, podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, należy unikać ich stosowania u pacjentów z obturacyjnymi chorobami płuc, chyba że są do tego bezwzględnie wskazania kliniczne. Jeżeli istnieją takie wskazania, produkt Corectin 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 beta₂-adrenomimetyków.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

- Floktafenina: leki beta-adrenolityczne mogą hamować sercowo-naczyniowe mechanizmy kompensacyjne, związane z niedociśnieniem tętniczym lub wstrząsem wywołanym stosowaniem floktafeniny.
- Sultopryd: nie należy stosować bisoprololu z sultoprydem, ponieważ zwiększa się ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca.

Jednoczesne stosowanie niezalecane

- Leki przeciwyrytmiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon): czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego może ulec wydłużeniu, a ujemne działanie inotropowe może zostać nasilone (wymagana jest ścisła kontrola stanu klinicznego i zapisu EKG).
- Antagoniści wapnia z grupy werapamilu oraz w mniejszym stopniu z grupy diltiazemu: ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylne podanie werapamilu pacjentom leczonym beta-adrenolitykiem może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego.
- Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo (np. klonidyna, metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna): jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych 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”.

Jednoczesne stosowanie, podczas którego należy zachować ostrożność

- Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyny (np. felodypina i amlodypina): jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego; nie można także wykluczyć ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór serca u pacjentów z niewydolnością serca.
- Leki przeciwyrytmiczne klasy III (np. amiodaron): możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.
- Leki beta-adrenolityczne stosowane miejscowo (np. krople do oczu w leczeniu jaskry) 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. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.
- Leki stosowane w znieczuleniu ogólnym: osłabienie odruchowej tachykardii oraz zwiększenie ryzyka niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).
- Glikozydy naparstnicy: zmniejszenie częstości akcji serca, wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego (hamowanie naczyniorozszerzającego działania prostaglandyn przez NLPZ oraz retencja sodu i wody powodowane przez pirazolonowe NLPZ).
- Leki beta-sympatykomimetyczne (np. izoprenalina, orcyprenalina, dobutamina): w skojarzeniu z bisoprololem może dojść do osłabienia działania obu leków.
- Leki adrenomimetyczne, pobudzające zarówno receptory beta- jak i alfa-adrenergiczne

(np. noradrenalina, adrenalina): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może ujawniać ich działanie zwężające naczynia za pośrednictwem receptorów alfa-adrenergicznych, prowadząc do zwiększenia ciśnienia tętniczego oraz zaostrzenia chromania przestankowego. Powyższe interakcje uważa się za bardziej prawdopodobne w przypadku stosowania niewybiórczych beta-adrenolityków.

W przypadku leczenia reakcji alergicznych może być konieczne zwiększenie dawki adrenaliny.

- Jednoczesne stosowanie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, jak również z innymi lekami zmniejszającymi ciśnienie tętnicze (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, fenotiazyna) może zwiększać ryzyko niedociśnienia.
- Baklofen: nasila działanie przeciwnadciśnieniowe bisoprololu.
- Jodowe środki kontrastujące: leki beta-adrenolityczne mogą hamować sercowo-naczyniowe mechanizmy kompensacyjne, związane z niedociśnieniem tętniczym lub wstrząsem spowodowanymi przez jodowe środki kontrastujące.

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć

- Meflochina: zwiększone ryzyko wystąpienia bradykardii.
- Kortykosteroidy: osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego na skutek retencji sodu i wody.
- Inhibitory monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B); nasilenie działania hipotensyjnego leków beta-adrenolitycznych, ale także ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.
- Ryfampicyna: możliwość nieznacznego skrócenia okresu półtrwania bisoprololu w wyniku indukcji enzymów wątrobowych. Najczęściej nie ma konieczności zmiany dawkowania.
- Pochodne ergotaminy: nasilenie 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 beta₁-adrenolityków.

Nie zaleca się stosowania produktu Corectin 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 obsługiwanie maszyn

Podczas badania pacjentów z dławicą piersiową nie stwierdzono wpływu bisoprololu na zdolność prowadzenia pojazdów.

W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na lek nie można jednak wykluczyć jego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Bisoprolol może powodować uczucie zmęczenia, senność lub zawroty głowy. Takie działanie należy brać pod uwagę zwłaszcza na początku leczenia, podczas zmiany dawki leku lub innych jednocześnie stosowanych leków oraz w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz następującą częstością występowania:

- 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 ($< 1/10\ 000$),
- częstość nieznana (nie może być określana na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zaburzenia snu, depresja

Rzadko: koszmary senne, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy*, ból głowy*

Rzadko: omdlenie

Zaburzenia oka

Rzadko: zmniejszone wydzielanie łez (istotne, jeśli pacjent nosi soczewki kontaktowe)

Bardzo rzadko: zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

Bardzo często: bradykardia

Często: nasilenie istniejącej niewydolności serca

Niezbyt często: zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (blok przedsionkowo-komorowy)

Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie zimna lub drętwienia kończyn, choroba Raynauda, nasilenie istniejącego chromania przestankowego

Niezbyt często: niedociśnienie, szczególnie podczas zmiany pozycji z leżącej na stojącą (niedociśnienie ortostatyczne)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Rzadko: alergiczny nieżyt nosa (zapalenie błony śluzowej nosa)

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, ból brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje alergiczne (swędzenie, zaczerwienienie twarzy, wysypka)

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie mięśni, bolesne skurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia potencji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie (astenia), zmęczenie*

Badania diagnostyczne

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

*Objawy te występują głównie na początku leczenia. Zwykle są łagodne i 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

Objawy

Najczęściej występujące objawy przedawkowania beta-adrenolityków to: bradykardia, niedociśnienie, 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.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

W przypadku przedawkowania, należy przerwać leczenie bisoprololem i rozpocząć leczenie podtrzymujące i objawowe. Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy.

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

- 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 wszczęcie stymulatora serca.

- Niedociśnienie: należy podać dożylnie płyny i leki obkurczające naczynia. Pomocne może być dożylnie zastosowanie glukagonu.
- Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia): należy dokładnie monitorować stan 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 leki 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

Mechanizm działania

Bisoprolol jest wybiórczym lekiem blokującym receptory beta₁-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta₂ mięśni gładkich oskrzeli i naczyń krwionośnych 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 wykracza daleko poza zakres terapeutyczny.

Bisoprolol nie ma wyraźnego ujemnego działania inotropowego.

Jako mechanizm leżący u podstaw przeciwnadciśnieniowego działania beta-adrenolityków wymienia się między innymi hamowanie aktywności reninowej osocza.

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

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

Działanie farmakodynamiczne

W przypadku doraźnego podania pacjentom z dławicą piersiową, ale bez przewlekłej niewydolności krążenia, bisoprolol zmniejsza częstość skurczów serca i objętość wyrzutową serca, a co za tym idzie – pojemność minutową i zużycie tlenu. Podczas długotrwałego podawania początkowo zwiększony opór obwodowy maleje.

Bisoprolol hamuje reakcję 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

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. U wszystkich pacjentów występowała stabilna objawowa skurczowa 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. Podczas rozpoczynania stosowania i zwiększania dawki bisoprololu pacjenci byli przyjmowani do szpitala z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia (0,23%) i ostrej dekomensacji serca (4,97%), ale częstość hospitalizacji nie była większa niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 0%, 0,3% i 6,74%). W całym okresie badania u 20 pacjentów w grupie pacjentów przyjmujących bisoprolol i u 15 pacjentów w grupie pacjentów przyjmujących placebo doszło do udaru zakońzonego zgonem lub inwalidztwem.

W badaniu CIBIS III uczestniczyło 1010 pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z łagodną do umiarkowanej przewlekłą niewydolnością serca (klasa II lub III wg NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$, którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami lub antagonistami receptora angiotensyny II. Pacjenci byli leczeni bisoprololem i enalaprylem przez 6 do 24 miesięcy po 6-miesięcznym okresie monoterapii bisoprololem lub enalaprylem. Zauważono tendencję do większej częstości pogorszenia przewlekłej niewydolności serca w grupie leczonej przez początkowe 6 miesięcy bisoprololem.

W analizie *per protocol* nie udowodniono równoważności początkowego leczenia bisoprololem wobec leczenia enalaprylem, choć obie strategie rozpoczynania leczenia przewlekłej niewydolności serca miały na zakończenie badania podobny odsetek występowania złożonego punktu końcowego w postaci zgonu i hospitalizacji (32,4% w grupie leczonej początkowo bisoprololem wobec 33,1% w grupie leczonej początkowo enalaprylem, populacja *per protocol*). Wyniki badania wskazują, że bisoprolol może być stosowany także u osób w podeszłym wieku z łagodną do umiarkowanej przewlekłą niewydolnością serca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym bisoprolol wchłania się niemal w całości ($> 90\%$) z przewodu pokarmowego, a ponieważ efekt pierwszego przejścia inaktywuje $\leq 10\%$ dawki, całkowita biodostępność wynosi około 90%.

Wchłanianie nie zależy od przyjmowania pokarmu.

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

Bisoprolol jest usuwany z organizmu dwiema jednakowo wydajnymi drogami:

50% jest metabolizowane w wątrobie do nieczynnych metabolitów, które następnie są wydalone przez nerki; pozostałe 50% wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej.

Całkowity klirens bisoprololu wynosi 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 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 na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, genotoksyczności/mutagenności i potencjalnego działania rakotwórczego nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi.

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

Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol 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

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krospowidon, typ A
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Skład otoczki AquaPolish white 010.12C:

Hypromelozą
Makrogol 6000
Polisorbat 20
Talk
Wapnia węglan
Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

10 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
120 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

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

Pozwolenie nr 24826

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10/07/2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO