

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 *Bisoprololi fumaras* (fumaranu bisoprololu).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna 135,20 mg (Bisoratio 5); 130 mg (Bisoratio 10).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Okragłe, obustronnie wypukłe z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi).

Leczenie przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej.

Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z ograniczoną czynnością skurczową komór (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ 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

Nadciśnienie tętnicze i przewlekła stabilna dławica piersiowa

Dawkowanie należy dostosować do skuteczności leczenia i częstości tętna pacjenta. Zalecana dawka początkowa podawana raz na dobę, która u niektórych pacjentów jest dawką skuteczną, wynosi 5 mg. W razie konieczności dawkę początkową należy stopniowo zwiększać. Najczęściej stosowana dawka podtrzymująca podawana raz na dobę wynosi 10 mg. Maksymalna dawka dobową wynosi 20 mg. W każdym przypadku należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

U pacjentów z niewielkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) nie należy przekraczać dawki 10 mg na dobę. Dawkę dobową można podać w dwóch dawkach podzielonych.

Dane dotyczące stosowania u pacjentów poddawanych dializie są ograniczone, ale nie ma dowodów wskazujących na konieczność dostosowania dawki u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów z niewielkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawkowania zaleca się jednak ścisłą kontrolę.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od możliwie najmniejszej dawki.

Dzieci do 12 lat oraz młodzież do 18 lat:

Brak wyników badań z zastosowaniem preparatu w tej grupie wiekowej, dlatego nie zaleca się stosowania preparatu.

Zakończenie leczenia

Nie należy nagle przerywać leczenia preparatem 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.

Sposób stosowania

Tabletki polykać codziennie rano na czczo lub w czasie śniadania; nie rozgryzać; popijać odpowiednią ilością płynu.

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 ostatnie 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 - razie konieczności – glikozydem nasercowym.

Zalecenie:

Lekarz prowadzący powinien mieć doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

Uwaga

Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca bisoprololem należy rozpocząć od małej dawki, a następnie zwiększać ją stopniowo zgodnie ze schematem zamieszczonym poniżej.

- 1,25 mg raz na dobę przez 1 tydzień (do tego dawkowania dostępne są preparaty 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 preparaty 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.

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

Tabletki należy stosować rano. Mogą być podawane podczas jedzenia. Należy je popić niewielką ilością płynu, nie rozgryzać.

Niewydolność 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki

Dzieci

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na bisoprolol lub na pozostałe składniki preparatu
- Ostra niewydolność serca lub przewlekła niewyrównana niewydolność serca
- wstrząs kardiogenny
- Blok przedsionkowo-komorowy 2. lub 3. stopnia, z wyjątkiem pacjentów z wszczepionym rozrusznikiem serca
- Zespół chorego węzła zatokowego
- Blok zatokowo-predsionkowy
- Bradykardia z czynnością skurczową serca poniżej 60 przed rozpoczęciem leczenia
- Niedociśnienie (ciśnienie skurczowe krwi poniżej 100 mmHg)
- Ciężka astma oskrzelowa lub ciężka przewlekła choroba obturacyjna płuc
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych oraz zespół Raynauda
- Kwasicca metaboliczna
- Nieleczony chromochłonny guz nadnercza, patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność stosując bisoprolol:

- u pacjentów z wydłużonym odcinkiem P-R w zapisie elektrokardiograficznym;
- u pacjentów ze skłonnością do skurczu oskrzeli (choroby obturacyjne dróg oddechowych, astma oskrzelowa, także w wywiadzie rodzinnym). U niektórych pacjentów z astmą oskrzelową może wystąpić klinicznie istotne zwiększenie oporu dróg oddechowych. W takich przypadkach konieczne jest stosowanie uzupełniającego leczenia rozszerzającego oskrzela i rozważyć odstawienie bisoprololu.

Przed rozpoczęciem leczenia bisoprololem zaleca się przeprowadzenie badań czynnościowych układu oddechowego u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia skurczu oskrzeli.

- u pacjentów stosujących wziewne środki anestetyczne. O stosowaniu bisoprololu należy poinformować anestezjologa.
- w cukrzycy z dużymi wahaniami stężenia cukru we krwi; lek może maskować objawy hipoglikemii. W trakcie leczenia bisoprololem należy kontrolować poziom glukozy we krwi.
- w nadczynności tarczycy – objawy pobudzenia układu współczulnego mogą pozostać niezauważone;
- u osób stosujących ścisłą dietę;
- podczas leczenia odczulającego;
- w bloku komorowym I stopnia;
- w dławicy Prinzmetala;
- w zarostowych chorobach tętnic obwodowych;
- w zaburzeniach krążenia obwodowego (np. zespół Raynauda, chromanie przestankowe);
- u pacjentów z łuszczycą.

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);
- zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w osoczu $\geq 300 \mu\text{mol/l}$ lub $\geq 3,4 \text{ mg/dl}$);
- zaburzenia czynności wątroby;
- pacjenci powyżej 80. roku życia;
- kardiomiopatia restrykcyjna;
- wrodzone choroby serca;
- istotne hemodynamicznie wady zastawkowe;
- zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Bisoprolol może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub nasilać ich objawy. Może osłabiać działanie stosowanej w takich przypadkach adrenaliny (epinefryny).

U pacjentów z chromochłonnym guzem rdzenia nadnerczy (*phaeochromocytoma*), patrz punkt 4.3., bisoprolol można podawać po farmakologicznym zablokowaniu aktywności receptorów adrenergicznych typu alfa.

Bisoprolol może maskować objawy tyreotoksykozy.

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. 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 i ryzyka w związku z leczeniem bisoprololem.

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

Preparat zawiera odpowiednio 135,20 mg (Bisoratio 5) lub 130 mg (Bisoratio 10) laktozy jednowodnej. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Bisoprolol nasila działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Nie zaleca się stosowania bisoprololu w następujących skojarzeniach:

Floktafenina:

beta-blokery mogą osłabiać kompensacyjne reakcje sercowo-naczyniowe w wypadku obniżenia ciśnienia tętniczego krwi lub wstrząsu wywołanego podaniem floktafeniny.

Sultopryd:

Bisoprololu nie należy stosować wraz z sultoprydem z uwagi na istniejące ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu.

Antagoniści wapnia (werapamil, diltiazem):

Ujemny wpływ na kurczliwość, przewodzenie przedsionkowo-komorowe, jak również ciśnienie tętnicze krwi.

Klonidyna i inne leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi o działaniu ośrodkowym, np. metyldopa, guanfacyna, moksonidyna, rylmenidyna:

Zwiększone ryzyko nadciśnienia z „odbicia”, nadmierne zwolnienie czynności serca i zmniejszenia przewodnictwa. Może to prowadzić do zwiększenia niewydolności serca.

Inhibitory monoaminoooksydazy (poza inhibitorami MAO-B):

Nasilenie przeciwnadciśnieniowego działania leków beta-adrenolitycznych, a także zagrożenie wystąpieniem przelomu nadciśnieniowego.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania w następujących skojarzeniach

Leki antyarytmiczne klasy I (np. dyzopiramid, chinidyna):

Może wydłużyć się czas przewodzenia przedsionkowego oraz zwiększyć ujemne działanie inotropowe (konieczny jest ścisły nadzór kliniczny i monitorowanie zapisu EKG).

Leki antyarytmiczne klasy III (np. amiodaron):

Może wydłużyć się czas przewodzenia przedsionkowego

Antagoniści kanałów wapniowych (pochodne dihydropirydyny):

Wzrost ryzyka obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. U pacjentów z utajoną niewydolnością serca równoczesne podawanie beta-blokerów może prowadzić do pełnoobjawowej niewydolności serca.

Inhibitory acetylocholinesterazy (włączając takrynę):

Możliwość wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego i (lub) nasilenie bradykardii

Pozostałe beta-adrenolityki, w tym stosowane w kroplach do oczu:

sumowanie się działania.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe:

Nasilenie działania hipoglikemizującego. Zablokowanie receptorów beta może maskować objawy hipoglikemii.

Leki do znieczulenia ogólnego:

Oslabienie odruchowej tachykardii i zwiększone ryzyko obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Glikozydy naparstnicy:

Zwolnienie czynności serca, wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki hamujące syntezę prostaglandynową (cyklooksygenazę):

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):

Oslabienie przeciwnadciśnieniowego działania bisoprololu poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn rozszerzających naczynia krwionośne oraz retencję sodu i wody przez NLPZ z grupy pochodnych pirazolonu.

Pochodne ergotaminy:

Nasilenie zaburzeń krążenia obwodowego.

Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina):

Jednoczesne stosowanie z bisoprololem może powodować osłabienie działania obydwu substancji czynnych.

Trójpierścieniowe antydepresanty, barbiturany, pochodne fenotiazyny oraz inne leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi:

Nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Ryfampicyna:

Możliwe niewielkie skrócenie okresu półtrwania bisoprololu.

Baklofen:

Nasilenie obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Amifostyna:

Nasilenie działania hipotensyjnego.

Należy z rozważą stosować bisoprolol w następujących skojarzeniach:

Meflochina:

Zwiększone ryzyko wystąpienia bradykardii.

Kortykosteroidy:

Oslabienie działania przeciwnadciśnieniowego spowodowane zwiększeniem objętości krwi krążącej (retencja sodu i wody).

Bisoprolol zwiększa ryzyko wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości w przypadku stosowania kontrastowych preparatów radiologicznych zawierających jod.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Bisoprolol może zaburzać prawidłowy przebieg ciąży i (lub) powodować zaburzenia u płodu lub noworodka. Leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może powodować obumarcie wewnątrzmaciczne płodu, poronienie lub przedwczesny poród. U płodu i noworodka bisoprolol może powodować hipoglikemię, bradykardię.

Preparatu Bisoratio nie należy stosować u kobiet w ciąży z wyjątkiem sytuacji, gdy zastosowanie innego rodzaju leczenia jest niemożliwe lub inne leczenie jest nieskuteczne.

W wypadku wystąpienia niekorzystnego oddziaływania na przebieg ciąży lub na płód należy rozważyć alternatywne metody leczenia. Niezbędna jest ścisła obserwacja noworodka. Objawy hipoglikemii lub bradykardii zdarzają się najczęściej w ciągu pierwszych trzech dni życia.

Laktacja

Nie wiadomo czy bisoprolol przenika do mleka kobiecego. Kobiety leczone bisoprololem nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca bisoprolol nie wpływał na zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych. Jednak u niektórych pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane (np. zawroty głowy, uczucie nadmiernego zmęczenia), które upośledzają zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Działania takie zwykle występują na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki bisoprololu, a ich nasilenie zwiększa jednocześnie spożyty alkohol.

4.8 Działania niepożądane

Zdarzenia niepożądane wymienione poniżej zostały zestawione według klasyfikacji MedDRA oraz częstości 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 ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia układu nerwowego

Często:

uczucie zmęczenia i (lub) wyczerpania, zawroty głowy, bóle głowy (częściej zgłaszane na początku leczenia, zwykle o umiarkowanym nasileniu, przemijające bez specjalnego leczenia po 1 do 2 tygodni leczenia bisoprololem).

Zaburzenia naczyniowe

Często:

uczucie zimna lub drętwienia w kończynach, choroba Raynouda, wystąpienie lub nasilenie chromania przestankowego.

Niezbyt często:

niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:

mdłości, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zaparcie.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często:

zaburzenia snu, depresja.

Rzadko:

koszmary senne, halucynacje.

Zaburzenia serca

Niezbyt często:

bradykardia, zaburzenia przewodnictwa (spowolnione przewodzenie przedsionkowo-komorowe lub nasilenie istniejącego bloku przedsionkowo-komorowego), nasilenie niewydolności serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często:

skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych w wywiadzie.

Rzadko:

alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często:
osłabienie siły mięśni, kurcze mięśni, artropatia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko:
zaburzenia słuchu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko:
reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie skóry, wysypka).

Bardzo rzadko:

Leki beta-adrenolityczne mogą powodować nawroty łuszczycy lub nasilać jej objawy oraz spowodować łuszczycopodobne zmiany skórne, wypadanie włosów.

Zaburzenia oka

Rzadko:
zmniejszenie wydzielania łez (może utrudnić lub uniemożliwić używanie soczewek kontaktowych).

Bardzo rzadko:

zapalenie spojówek.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko:

Zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi (aminotransferazy alaninowej - AlAT, aminotransferazy asparaginowej - AspAT), zapalenie wątroby.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko:

Zwiększone stężenia triglicerydów w surowicy, hipoglikemia.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko:

zaburzenia potencji.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko:

alergiczny nieżyt nosa, pojawienie się przeciwciał przeciwjądrowych z rzadkimi zespolami klinicznymi takimi jak zespół toczniowy, które ustępują wraz z zakończeniem leczenia.

4.9 Przedawkowanie

Najczęstsze objawy występujące w przypadku przedawkowania bisoprololu to: bradykardia, hipotonia, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia.

W przypadku przedawkowania, podawanie bisoprololu należy przerwać i zastosować leczenie objawowe. Wykonanie wkrótce po przedawkowaniu płukania żołądka, podanie środków adsorpcyjnych (np. węgiel aktywowany) i środków przeczyszczających (np. siarczan sodu) może zapobiec lub zmniejszyć wchłanianie bisoprololu z przewodu pokarmowego.

Należy kontrolować czynność układu oddechowego, w przypadku skurczu oskrzeli należy zastosować leki rozszerzające oskrzela (np. izoprenalina, agoniści receptora adrenergicznego beta₂), w razie konieczności wspomagania czynności oddechowej.

Należy kontrolować czynność układu krążenia. W przypadku wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego (2. lub 3. stopnia), bradykardii należy zastosować odpowiednie leczenie farmakologiczne (np. podanie we wlewie dożylnym roztworu izoprenaliny, atropiny). Gdy leczenie farmakologiczne bradykardii jest nieskuteczne należy rozważyć okresową elektrostymulację serca.

W przypadku znacznej hipotonii należy zwiększyć objętość krwi krążącej podając we wlewie dożylnym izotoniczny roztwór chlorku sodu lub leki zwężające naczynia krwionośne.

Hipoglikemię należy leczyć poprzez dożylne podanie glukozy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne beta-adrenolityki.

Kod ATC: C07AB07.

Bisoprolol specyficznie hamuje aktywność receptorów adrenergicznych typu β_1 , głównie w sercu (kardioselektywność), nie wykazuje sympatykomimetycznej aktywności wewnętrznej. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego bisoprololu i innych leków beta-adrenolitycznych nie jest dokładnie znany, wiadomo jednak, że zmniejszają one aktywność reniny w osoczu i pojemność wyrzutową serca.

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca zablokowanie receptorów adrenergicznych typu beta zwalnia czynność serca, zmniejsza zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, poprawia jego ukrwienie zmniejszając częstość i nasilenie bólów dławicowych.

Bisoprolol podobnie jak propranolol działa miejscowo znieczulająco.

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 $\leq 35\%$ 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 znamienne 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 znamienne 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.

Bisoprolol stosowany w ostrych stanach u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca bez przewlekłej niewydolności serca zwalnia czynność serca oraz zmniejsza objętość wyrzutową, co prowadzi do spadku pojemności minutowej serca oraz zużycia tlenu w mięśniu sercowym. Podczas długotrwałego stosowania początkowo zwiększony opór obwodowy zmniejsza się.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bisoprolol prawie całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. W związku z bardzo małym efektem pierwszego przejścia przez wątrobę jego biodostępność jest duża i wynosi około 90%. Wiąże się z białkami osocza w około 30%. Objętość dystrybucji około 3,5 l/kg mc., całkowity klirens około 15 l/godzinę.

Okres półtrwania w osoczu wynosi 10-12 godzin, dlatego bisoprolol podawany raz na dobę działa przez 24 godziny.

Bisoprolol wydalany jest z organizmu dwiema drogami: 50% ulega metabolizmowi w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, które są potem wydalane przez nerki; pozostałe 50% wydalane jest przez nerki w nie zmienionej postaci. Ponieważ wydalanie przez nerki i metabolizm w wątrobie jest równie intensywne, nie ma konieczności dostosowania dawki bisoprololu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i niezależna od wieku.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasa III wg NYHA) stężenie bisoprololu w osoczu jest większe i okres półtrwania jest dłuższy niż u zdrowych ochotników. Maksymalne stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym po podaniu jednorazowej dawki dobowej wynoszącej 10 mg w tej grupie pacjentów wynosi 64 (+/-21) ng/ml, zaś okres półtrwania wynosi 17 (+/-5) godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań przedklinicznych, w których badano toksyczność bisoprololu po dawkach wielokrotnych, właściwości genotoksyczne i rakotwórcze, nie wykazały innych właściwości toksycznych poza tymi, które są typowe dla innych leków beta-adrenolitycznych. Tak jak inne leki beta-adrenolityczne bisoprolol powoduje zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała samic zwierząt doświadczalnych, zaburza prawidłowy przebieg ciąży i rozwój płodu lub noworodka (zwiększona częstość resorpcji płodu, zmniejszona masa urodzeniowa, opóźniony rozwój fizyczny). Po podawaniu dużych dawek bisoprololu nie stwierdzono działania teratogennego.

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 przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych 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

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10150, 10151

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

09.01.2004 r.

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

2008-06-27