CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Blocard, 5 mg, tabletki powlekane
Blocard, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKLAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Blocard, 5 mg: każda tabletka zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu.
Blocard, 10 mg: każda tabletka zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Blocard, 5 mg: biało-żółte tabletki powlekane, w kształcie serca, z kreską dzielącą po obu stronach.
Blocard, 10 mg: jasnopomarańczowe tabletki powlekane, w kształcie serca, z kreską dzielącą po obu stronach.

Tabletkę z kreską 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.
- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Leczenie dławicy piersiowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca

Standardowe leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca obejmuje inhibitory ACE (lub, w przypadku nietolerancji leków z tej grupy, antagonistów receptora AT_1 dla angiotensyny II), beta-adrenolityki, leki moczopędne, a jeśli jest to wskazane, także glikozydy nasercowe.
W chwili rozpoczynania leczenia bisoprololem pacjent powinien być w stanie stabilnym (bez objawów ostrej niewydolności serca).

Zaleca się, aby leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca było prowadzone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu tej choroby.

Dawkowanie

Faza dostosowania dawki

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca bisoprololem wymaga fazy dostosowania 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, mniejsza dawka może być dawką podtrzymującą. Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę.
Podczas fazy dostosowania dawki zaleca się ścisłe monitorowanie parametrów życiowych (częstość rytmu serca, ciśnienie krwi) i 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 lub rozważyć należy zakończenie leczenia beta-adrenolitykiem.

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

Leczenie nadciśnienia tętniczego i dławicy piersiowej

Dorośli: w obu wskazaniach 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 we wszystkich wskazaniach

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 dławicą piersiową, nie należy nagle odstawiać produktu leczniczego. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki dobowej.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby lub nerek

Leczenie nadciśnienia tętniczego i dławicy piersiowej
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub nerek zwykle nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klierens 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.

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca
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 Blocard należy zażywać rano, z posiłkiem lub bez posiłku. Należy je połknąć popijając płynem bez rozgryzania.

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;
- z ciężką postacią choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda;
- z nieleczonym guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy (patrz punkt 4.4);
- z kwasicą metaboliczną.

Blocard 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

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca bisoprololem musi być rozpoczęte 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.

Leczenie nadciśnienia tętniczego i dławicy piersiowej
Bisoprolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową i towarzyszącą niewydolnością serca.

Leczenie we wszystkich wskazaniach
Poza ściśle określonymi wskazaniami, nie zaleca się nagłego przerywania leczenia bisoprololem, zwłaszcza u pacjentów z dławicą piersiową, 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. 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;
- 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 zaburzeń 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 okołooperacyjnym. Anestezjolog musi zostać 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 ich 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 leczniczy Blocard 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone niezalecane

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca

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

Leczenie we wszystkich wskazaniach
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

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

Leczenie we wszystkich wskazaniach
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 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: jednoczesne stosowanie z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi może nasilać działanie tych leków zmniejszające stężenie cukru we krwi. Jednoczesne stosowanie leków beta-adrenolitycznych z pochodnymi sulfonylomocznika może zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii. Leki beta-adrenolityczne mogą 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 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 inhibitorów 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 leczniczego Blocard 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 produktu leczniczego, jak również w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe określenia dotyczą stosowanej terminologii 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)
częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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

Zaburzenia układu nerwowego
Często: zawroty głowy*, ból głowy*.
Rzadko: omdlenie.

Zaburzenia oka
Rzadko: zmniejszone wydzielanie 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, zaparcie.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie twarzy, wysypka).
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: astenia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca), zmęczenie*.
Niezbyt często: astenia (u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Rzadko: zapalenie wątroby.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Rzadko: zaburzenia potencji.

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

Dotyczy tylko pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową:
* Objawy te występują głównie na początku leczenia. Są zwykle 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

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 $beta_2$-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 leczniczego 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

Nadciśnienie i dławica piersiowa
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.

Stabilna, przewlekła niewydolność serca
Do badania CIBIS II włączono ogółem 2647 pacjentów. 83% pacjentów (11=2202) miało niewydolność serca klasy III wg NYHA, a 17% (n=445) klasy IV wg NYHA. Wszyscy pacjenci

mieli stabilną objawową niewydolność serca (frakcja wyrzutowa określona w echokardiografii ≤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. W okresie włączania bisoprololu i zwiększania dawki pacjenci byli przyjmowani do szpitala z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia (0,23%) i ostrej dekompensacji niewydolności serca (4,97%), ale częstość hospitalizacji w grupie pacjentów przyjmujących bisoprolol nie była większa niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 0%, 0,3% i 6,74%).

Badanie CIBIS III obejmowało 1010 pacjentów w wieku ≥65 lat z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa II lub III wg NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory 35%, którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami oraz antagonistami receptora angiotensyny. W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo wstępnej 6-miesięcznej monoterapii bisoprololem (dawka docelowa 10 mg raz na dobę), do której dodawano leczenie inhibitorem ACE - enalaprylem (dawka docelowa 10 mg dwa razy na dobę) przez kolejne 6 do 24 miesięcy, z odwrotną kolejnością rozpoczynania leczenia. Każda grupa składała się z 505 pacjentów.
Dwie strategie leczenia porównywano w warunkach ślepej próby w odniesieniu do złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego badania obejmującego śmiertelność całkowitą lub liczbę hospitalizacji oraz każdego z tych składników oddzielnie. W populacji *intention-to-treat*, główny punkt końcowy badania wystąpił u 178 pacjentów (35,2%) w grupie leczonej najpierw bisoprololem w porównaniu z 186 pacjentami (36,8%) w grupie leczonej najpierw enalaprylem. Skuteczność leczenia najpierw bisoprololem była porównywalna z leczeniem najpierw enalaprylem. W grupie leczonej najpierw bisoprololem zmarło 65 pacjentów w porównaniu z 73 pacjentami w grupie leczonej najpierw enalaprylem (różnica pomiędzy grupami p=0,44), a hospitalizowano odpowiednio 151 i 157 pacjentów (p=0,66). Liczba poważnych oraz suma wszystkich zdarzeń niepożądanych była zbliżona w obu grupach.
Analiza danych z pierwszego roku badania wykazała nieznamienny trend zmniejszenia śmiertelności ogólnej o 31% we wstępnej monoterapii bisoprololem w porównaniu ze wstępną monoterapią enalaprylem. Głównie statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu o 46% (p=0,049) w ciągu pierwszego roku przyczyniało się do poprawy przeżywalności w grupie leczonej najpierw bisoprololem.
Dwie strategie rozpoczynania leczenia przewlekłej niewydolności serca miały na zakończenie badania podobny odsetek występowania złożonego punktu końcowego w postaci zgonu i hospitalizacji, zaś trend w kierunku dłuższego okresu przeżywalności, zwłaszcza poprzez zmniejszenie liczby nagłych zgonów, był obserwowany w grupie leczonej najpierw bisoprololem. Wyniki badania wskazują, że rozpoczynanie leczenia przewlekłej niewydolności serca bisoprololem jest równie skuteczne i bezpieczne jak enalaprylem.

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 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 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

Blocard 5 mg
Celuloza mikrokrystaliczna (PH-112), skrobia kukurydziana, krospowidon (typ B), krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.
Otoczka: Opadry White: OY58900: hypromeloza, makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172).

Blocard 10 mg
Celuloza mikrokrystaliczna (PH-112), skrobia kukurydziana, krospowidon (typ B), krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.
Otoczka: Opadry White: OY58900: hypromeloza, makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84 i 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg: Pozwolenie nr 24466
10 mg: Pozwolenie nr 24467

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.12.2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.01.2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.11.2026 r.