

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BisoHEXAL 10 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*).
Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 2,48 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki mają dwa głębokie, krzyżujące się nacięcia, ułatwiające podział na cztery części.
W celu podzielenia tabletki należy ją ułożyć na twardym podłożu rowkami do góry i nacisnąć palcem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze.
- Choroba niedokrwienna serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę należy ustalać indywidualnie. Leczenie należy rozpocząć od najmniejszej możliwej dawki. U niektórych pacjentów dawka 5 mg na dobę może być wystarczająca. Zwykle stosuje się dawkę 10 mg raz na dobę, a dawka maksymalna wynosi 20 mg na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub nerek zmiana dawkowania nie jest na ogół wymagana. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min) i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować dawki większej niż 10 mg na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Zmiana dawkowania nie jest na ogół konieczna. Leczenie należy rozpoczynać od możliwie najmniejszej dawki.

Dzieci

Bisoprololu nie należy stosować u dzieci ze względu na brak doświadczenia dotyczącego stosowania w tej grupie wiekowej.

Sposób stosowania

Lek należy przyjmować rano na czczo lub podczas śniadania. Tabletki należy połykać bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu.

Długość leczenia bisoprololem zależy od wskazania i ciężkości choroby.

Leczenia bisoprololem nie należy przerywać nagle, zwłaszcza u pacjentów z dławicą piersiową. Produkt leczniczy należy odstawiać stopniowo, zmniejszając dawkę dobową przez 7 do 10 dni. Nagłe odstawienie bisoprololu może spowodować pogorszenie stanu pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na bisoprolol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ostra niewydolność serca lub incydenty dekompensacji niewydolności serca wymagające stosowania dożylnych leków inotropowych.
- Wstrząs kardiogeny.
- Blok przewodzenia przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia (bez rozrusznika serca).
- Zespół chorego węzła zatokowego.
- Blok zatokowo-predsionkowy.
- Objawowa bradykardia.
- Objawowe niedociśnienie tętnicze.
- Ciężka astma oskrzelowa lub ciężka przewlekła choroba obturacyjna płuc.
- Ciężka postać zarostowej choroby tętnic obwodowych lub ciężka postać zespołu Raynauda.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy (patrz punkt 4.4).
- Kwasica metaboliczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenia bisoprololem nie wolno przerywać w sposób nagły bez zdecydowanej konieczności, gdyż może to prowadzić do przemijającego pogorszenia czynności serca. Ostrzeżenie to dotyczy w szczególności pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (patrz punkt 4.2).

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

Bisoprolol trzeba stosować ostrożnie w przypadku:

- cukrzycy z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi ze względu na ryzyko maskowania objawów hipoglikemii (np. tachykardii, kołatania serca lub nadmiernego pocenia się);
- ścisłej głodówki;
- trwającego leczenia odczułającego. Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, bisoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny, jak i nasilenie reakcji anafilaktycznej. Leczenie adrenaliną może nie zawsze dać oczekiwany efekt terapeutyczny.
- bloku przedsionkowo-komorowego I stopnia;
- dławicy piersiowej Prinzmetala;
- zarostowej choroby tętnic obwodowych (możliwe nasilenie objawów, zwłaszcza na początku leczenia).

U pacjentów z łuszczycą (lub łuszczycą w wywiadzie) leki beta-adrenolityczne (np. bisoprolol) można stosować jedynie po uważnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Leczenie bisoprololem może maskować objawy nadczynności tarczycy.

Bisoprololu nie wolno stosować u pacjentów z guzem chromochłonnym bez uprzedniego zastosowania leku blokującego receptory alfa-adrenergiczne.

U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu zablokowanie receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza częstość zaburzeń rytmu serca i niedokrwienia mięśnia sercowego podczas indukcji znieczulenia i intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się kontynuowanie blokady receptora beta-adrenergicznego w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi być poinformowany o przyjmowaniu przez pacjenta leku beta-adrenolitycznego ze względu na możliwość interakcji z innymi lekami prowadzących do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii i zmniejszenia zdolności do kompensacji utraty krwi. Jeśli przez operacją konieczne jest przerwanie leczenia beta-

adrenolitykiem, lek należy odstawiać stopniowo w taki sposób, aby proces ten zakończył się około 48 godzin przed znieczuleniem.

Pacjentom z astmą oskrzelową lub innymi przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc, które mogą przebiegać objawowo, należy podawać jednocześnie leki rozszerzające oskrzela. Sporadycznie u pacjentów z astmą może wystąpić zwiększenie oporów w drogach oddechowych, dlatego może być konieczne zwiększenie dawki beta-2-mimetyków.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie następujących leków z bisoprololem nie jest zalecane:

- Antagoniści wapnia typu werapamilu i w mniejszym stopniu typu diltiazemu: ujemny wpływ na kurczliwość i przewodnictwo przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie werapamilu pacjentom otrzymującym leki beta-adrenolityczne może spowodować głębokie niedociśnienie tętnicze i blok przedsionkow-komorowy.
- Ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe (np. klonidyna, metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna): stosowane jednocześnie z bisoprololem mogą nasilać niewydolność serca przez zmniejszenie aktywności współczulnej (zmniejszenie częstości tętna i pojemności wyrzutowej serca, rozszerzenie naczyń). Nagłe odstawienie tych leków może zwiększać ryzyko nadciśnienia „z odbicia”, zwłaszcza jeśli nastąpiło ono przed zaprzestaniem stosowania beta-adrenolityku.

Jednoczesne stosowanie następujących leków z bisoprololem wymaga zachowania ostrożności:

- Leki przeciwaritmiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon): możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększenie ujemnego działania inotropowego.
- Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny (np. felodypina i amlodypina): stosowane jednocześnie z bisoprololem mogą zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego, a u pacjentów z niewydolnością serca nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór.
- Leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron): mogą nasilać wpływ na czas przewodzenia przedsionkowego.
- Leki parasympatykomimetyczne: mogą wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększać ryzyko bradykardii.
- Beta-adrenolityki do stosowania miejscowego (np. w kroplach do oczu do leczenia jaskry): ich działanie może się sumować z układowym działaniem bisoprololu.
- Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: bisoprolol może zwiększać działanie hipoglikemizujące. Zablokowanie receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.
- Środki do znieczulenia ogólnego: osłabiają odruchową tachykardię i zwiększają ryzyko niedociśnienia tętniczego (dalsze informacje na temat znieczulenia ogólnego, patrz punkt 4.4).
- Glikozydy naparstnicy: wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zmniejszają częstość tętna.
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): mogą osłabiać hipotensyjne działanie bisoprololu.
- Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina): skojarzone stosowanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu leków.
- Sympatykomimetyki, które aktywują zarówno receptory beta-, jak i alfa-adrenergiczne (np. noradrenalina, adrenalina): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może ujawniać ich działanie zwężające naczynia za pośrednictwem receptora alfa-adrenergicznego, które prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi i pogorszenia chromania przestankowego. Uznaje się, że takie interakcje są bardziej prawdopodobne w przypadku niewybiórczych beta-adrenolityków.
- Leki przeciwnadciśnieniowe oraz inne leki zmniejszające ciśnienie tętnicze krwi (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny): mogą zwiększyć

ryzyko niedociśnienia tętniczego.

Jednoczesne stosowanie następujących leków z bisoprololem wymaga rozważenia:

- Meflochina: zwiększone ryzyko bradykardii.
- Inhibitory monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B): nasilenie hipotensyjnego działania leków beta-adrenolitycznych, lecz także ryzyko przełomu nadciśnieniowego.
- Ryfampicyna: nieznaczne skrócenie okresu półtrwania bisoprololu, prawdopodobnie na skutek indukcji enzymów biorących udział w metabolizmie leku w wątrobie. Dostosowanie dawki nie jest zazwyczaj konieczne.
- Pochodne sporyszu: nasilenie zaburzeń krążenia obwodowego.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Działania farmakologiczne bisoprololu mogą mieć szkodliwy wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój płodu lub noworodka. Generalnie leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może spowodować opóźnienie wzrastania płodu, zgon wewnątrzmaciczny, poronienie lub przedwczesny poród. U płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeśli leczenie beta-adrenolitykami jest konieczne, należy raczej zastosować wybiórcze beta-1-adrenolityki.

Stosowanie produktu BisoHEXAL 10 nie jest zalecane w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli leczenie bisoprololem uznane zostało za niezbędne, należy monitorować przepływ łożyskowy oraz rozwój płodu. W razie szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu należy rozważyć alternatywne leczenie. Noworodek musi pozostawać pod ścisłą obserwacją. Objawy hipoglikemii i bradykardia u noworodka występują na ogół w ciągu pierwszych 3 dni życia.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania bisoprololu do mleka kobiecego lub bezpieczeństwa niemowlęcia w przypadku narażenia na bisoprolol. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania produktu BisoHEXAL 10.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

W badaniu z udziałem pacjentów z chorobą niedokrwinną serca bisoprolol nie zaburzał zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak ze względu na indywidualne reakcje na lek nie można wykluczyć takiego wpływu. Należy to brać pod uwagę, zwłaszcza na początku leczenia, podczas zmiany leku lub w razie jednoczesnego spożycia alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane mogą występować z następującą częstością:

bardzo często ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$), niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$), rzadko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$), bardzo rzadko ($< 0,01\%$).

Badania diagnostyczne

Rzadko: zwiększone stężenie triglicerydów, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT)

Zaburzenia serca

Bardzo często: bradykardia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca)

Często: nasilenie niewydolności serca (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca)

Niezbyt często: zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, nasilenie 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 wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących 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 dróg oddechowych w wywiadzie

Rzadko: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcie

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje nadwrażliwości (takie jak świąd, nagłe zaczerwienienie skóry, wysypka)

Bardzo rzadko: łysienie. Beta-adrenolityki mogą wywoływać lub zaostrzać przebieg łuszczycy lub wywoływać wysypkę łuszczycopodobną.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie mięśni, kurcze mięśni

Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie ziębnienia lub drętwienia kończyn, niedociśnienie tętnicze (zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca)

Zaburzenia ogólne

Często: astenia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca), uczucie zmęczenia*

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: depresja, zaburzenia snu

Rzadko: koszmary senne, omamy

* Te objawy występują zwłaszcza na początku leczenia. Mają z reguły łagodny przebieg i zazwyczaj ustępują w ciągu 1-2 tygodni.

4.9 Przedawkowanie

Najczęstszymi objawami, które mogą wystąpić po przedawkowaniu leku beta-adrenolitycznego, są bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Doświadczenie dotyczące przedawkowania bisoprololu jest ograniczone - opisano tylko kilka takich przypadków. Występowały w nich bradykardia i (lub) niedociśnienie tętnicze. Wszyscy pacjenci

powrócili do zdrowia. Istnieją duże różnice osobnicze we wrażliwości na działanie pojedynczej, dużej dawki bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca wykazują prawdopodobnie dużą wrażliwość.

W razie przedawkowania zaleca się na ogół przerwanie podawania bisoprololu i zastosowanie leczenia podtrzymującego i objawowego.

Na podstawie oczekiwanego działania farmakologicznego oraz zaleceń dla innych leków beta-adrenolitycznych można rozważyć zastosowanie następujących ogólnych działań, jeśli jest to uzasadnione klinicznie:

- Bradykardia
Należy podać dożylnie atropinę. Jeśli odpowiedź nie jest wystarczająca, należy ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W pewnych sytuacjach konieczne może być założenie przez żyłę rozrusznika serca.
- Niedociśnienie tętnicze
Należy podać dożylnie płyny i leki kurczące naczynia. Korzystne może być dożylnie podanie glukagonu.
- Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia)
Pacjenta należy starannie monitorować i leczyć izoprenalina podawaną w infuzji lub przez założenie rozrusznika serca przez żyłę.
- Ostre nasilenie niewydolności serca
Należy podać dożylnie leki moczopędne, leki o działaniu inotropowym oraz leki rozszerzające naczynia krwionośne.
- Skurcz oskrzeli
Należy zastosować leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, beta-2-sympatykomimetyki i (lub) aminofilinę.
- Hipoglikemia
Należy podać dożylnie glukozę.

Ograniczone dane wskazują, że bisoprolol prawie nie ulega dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki beta-1-adrenolityczne.
Kod ATC: C07AB07

Bisoprolol jest wysoce selektywnym lekiem beta-1-adrenolitycznym, nie wykazującym wewnętrznej aktywności pobudzającej układ współczulny i działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje tylko niewielkie powinowactwo do receptora beta-2-adrenergicznego w mięśniach gładkich oskrzeli i naczyń krwionośnych, jak również receptorów beta-2-adrenergicznych biorących udział w regulacji metabolicznej. Dlatego bisoprolol na ogół nie wpływa na opory w drogach oddechowych i na procesy metaboliczne zależne od receptorów beta-2-adrenergicznych. Jego wybiórcze działanie beta-1-adrenergiczne utrzymuje się również poza terapeutycznym przedziałem dawek. Mechanizm działania w nadciśnieniu tętniczym jest niejasny. Wiadomo, że bisoprolol znacząco zmniejsza aktywność reninową osocza.

U pacjentów z dławicą piersiową blokada receptorów beta zmniejsza częstość skurczów serca i dlatego zmniejsza się zapotrzebowanie na tlen.

Bisoprolol, podobnie jak propranolol, wywołuje miejscowe działanie znieczulające.

Doraźne zastosowanie bisoprololu u pacjentów z chorobą wieńcową bez przewlekłej niewydolności serca zwalnia czynność serca i zmniejsza objętość wyrzutową, zmniejszając tym samym pojemność minutową i zużycie tlenu. Podczas stosowania przewlekłego początkowo podwyższony opór obwodowy zmniejsza się.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bisoprolol wchłania się po podaniu doustnym, a jego dostępność biologiczna wynosi około 90%. Wiązanie bisoprololu z białkami osocza wynosi około 30%. Objętość dystrybucji ma wartość 3,5 l/kg. Całkowity klirens wynosi około 15 l/h. Przy dawkowaniu raz na dobę okres półtrwania w osoczu (10-12 godzin) zapewnia 24-godzinne działanie. Bisoprolol wydalaný jest z organizmu dwiema drogami: 50% ulega przemianie w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, które są następnie wydalone przez nerki, a pozostałe 50% wydalané jest przez nerki w postaci niezmienionej. Ponieważ proces eliminacji zachodzi w jednakowym stopniu w wątrobie i w nerkach, zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie jest konieczna. Nie prowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca i zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Kinetyka bisoprololu ma charakter liniowy i nie zależy od wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi. Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol stosowany w dużych dawkach powodował szkodliwe działania u matki (zmniejszone spożycie pokarmu i zmniejszenie masy ciała) i zarodka lub płodu (zwiększona częstość resorpcji, zmniejszony ciężar urodzeniowy potomstwa, opóźnienie rozwoju fizycznego), ale nie wykazywał działania teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan bezwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Kroscarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian.

Otoczka:

Opadry (laktoza jednowodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171, makrogol 4000)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Informacja dla chorych na cukrzycę

Jedna tabletką powlekana zawiera mniej niż 0,01 wymiennika węglowodanowego.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.
30 tabletek powlekanych (3 blistry po 10 szt.)

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9692

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

16.12.2002/07.03.2005/07.09.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO