

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKU LECZNICZEGO

Concor Cor 1,25 1,25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 1,25 mg bisoprololu fumaranu.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe, okrągłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z osłabieniem czynności skurczowej lewej komory, w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) i lekami moczopędnymi oraz (ewentualnie) z glikozydami naparstnicy (dodatkowe informacje znajdują się w punkcie 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Standardowe leczenie przewlekłej niewydolności serca obejmuje inhibitory ACE (lub – w przypadku nietolerancji leków z tej grupy – antagonistów receptora angiotensyny II), beta-adrenolityki, leki moczopędne, a tam gdzie jest to wskazane, także glikozydy nasercowe. Podczas rozpoczynania terapii bisoprololem stan pacjenta powinien być ustabilizowany (bez ostrej niewydolności serca).

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

W okresie ustalania dawki i w trakcie dalszego leczenia może dojść do przejściowego nasilenia niewydolności serca, obniżenia ciśnienia lub bradykardii.

Faza doboru dawki

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca bisoprololem wymaga fazy doboru dawki. Leczenie bisoprololem rozpoczyna się stopniowo zwiększając dawkę według poniższego schematu:

- 1,25 mg raz na dobę przez tydzień. W przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększa się do
- 2,5 mg raz na dobę przez następny tydzień. W przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększa się do
- 3,75 mg raz na dobę przez kolejny tydzień. W przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększa się do
- 5 mg raz na dobę przez następne cztery tygodnie. W przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększa się do
- 7,5 mg raz na dobę przez kolejne cztery tygodnie. W przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększa się do
- 10 mg raz na dobę, co stanowi leczenie podtrzymujące.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę.

Podczas fazy doboru dawki zaleca się ściśle monitorowanie parametrów czynności życiowych (czynność serca, ciśnienie krwi) i objawów nasilenia niewydolności serca.

Modyfikacja leczenia

Jeśli maksymalna zalecana dawka jest źle tolerowana, można rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki.

W przypadku przejściowego nasilenia niewydolności serca, niedociśnienia tętniczego lub bradykardii, zaleca się ponowne rozważenie dawek jednocześnie stosowanych leków. Może także zaistnieć konieczność czasowego zmniejszenia dawki bisoprololu lub rozważenia przerwania leczenia.

Ponowne rozpoczęcie leczenia i (lub) stopniowe zwiększenie dawki bisoprololu można jedynie rozważyć po ponownym uzyskaniu stabilizacji stanu pacjenta.

Jeśli rozważane jest zakończenie leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, ponieważ nagłe odstawienie leku może prowadzić do ostrego pogorszenia stanu pacjenta.

Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca bisoprololem jest zwykle leczeniem długotrwałym.

Sposób podawania

Tabletki bisoprololu należy zażywać rano, mogą być przyjmowane podczas posiłku. Należy je połknąć popijając płynem. Nie należy żuć tabletek.

Specjalna grupa pacjentów

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie ma informacji dotyczących farmakokinetyki bisoprololu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i współistniejącą niewydolnością wątroby lub nerek. U takich pacjentów należy więc zachować szczególną ostrożność w czasie zwiększania dawki leku.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Dzieci

Ze względu na brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem bisoprololu u dzieci, preparatu nie zaleca się w tej populacji.

4.3 Przeciwwskazania

Bisoprolol stosowany w celu terapii przewlekłej stabilnej niewydolności serca jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z ostrą niewydolnością serca lub w okresach dekompensacji niewydolności serca, które wymagają stosowania dożylnych terapii inotropowej;
- we wstrząsie kardiogenym;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia (bez stosowania rozrusznika serca);
- z zespołem chorego węzła zatokowego;
- z blokiem węzłowo-przedsionkowym;

- z bradykardią z czynnością serca poniżej 60 skurczów/min przed rozpoczęciem leczenia
- z niedociśnieniem (skurczowe ciśnienie < 100 mmHg)
- z ciężką astmą oskrzelową lub ciężkimi przewlekłymi obturacyjnymi zaburzeniami czynności płuc;
- w późnym stadium choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda;
- z nie leczonym guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy (patrz punkt 4.4);
- w kwasicy metabolicznej;
- z nadwrażliwością na bisoprolol lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność stosując bisoprolol u pacjentów:

- ze skurczem oskrzeli (astmą oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc)
- chorych na cukrzycę z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi, gdyż mogą być maskowane objawy hipoglikemii
- w trakcie ścisłej głodówki
- w trakcie leczenia odczułającego
- z blokiem przedsionkowo-komorowym 1 stopnia
- z anginą Prinzmetala
- z chorobą zarostową tętnic obwodowych (może dochodzić do nasilenia dolegliwości, zwłaszcza na początku leczenia)
- którzy mają zostać poddani znieczuleniu ogólnemu

U pacjentów planowanych do znieczulenia ogólnego blokada receptorów beta zmniejsza częstość występowania arytmii i niedokrwienia mięśnia sercowego w trakcie indukcji znieczulenia, przy intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się utrzymywanie takiej blokady w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi być świadomy przyjmowania przez chorego beta-blokerów, ze względu na możliwość ich interakcji z innymi lekami, co może prowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii oraz zmniejszonej zdolności kompensacyjnej układu krążenia w odpowiedzi na utratę krwi. Jeżeli uzna się za konieczne przerwanie leczenia beta-blokerami przed zabiegiem operacyjnym, należy stopniowo zmniejszać dawkę i odstawić preparat całkowicie na 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

Nie ma dotychczas wystarczającego doświadczenia terapeutycznego ze stosowaniem bisoprololu w niewydolności serca u chorych 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 przeżyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy

Ogólnie nie zaleca się stosowania bisoprololu jednocześnie z antagonistami wapnia typu werapamilu i diltiazemu, lekami przeciwarytmicznymi klasy I i lekami hipotensyjnymi o działaniu ośrodkowym; dokładne informacje znajdują się w punkcie 4.5.

W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych zaburzeniach czynności płuc, należy równocześnie podawać leki rozszerzające oskrzela. Sporadycznie u pacjentów chorych

na astmę może dochodzić do zwiększonego oporu w drogach oddechowych, co wymaga zastosowania większej dawki, β_2 -sympatykomimetyku.

Podobnie jak inne beta-blokery, bisoprolol może zarówno zwiększać wrażliwość na alergen, jak i nasilać reakcje anafilaktyczne. Leczenie adrenaliną nie zawsze daje oczekiwany efekt terapeutyczny.

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

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

Leczenie bisoprololem może maskować objawy tyreotoksykozy.

Włączenie leczenia bisoprololem wymaga regularnej obserwacji pacjentów. Dawkowanie i sposób podawania opisano w punkcie 4.2.

Leczenia bisoprololem nie należy przerywać nagle, chyba że są wyraźne wskazania. Dodatkowe informacje znajdują się w punkcie 4.2.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Połączenia niezalecane

Antagoniści wapnia z grupy werapamilu i – w mniejszym stopniu – z grupy diltiazemu, ze względu na negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie antagonistów wapnia typu werapamilu pacjentom leczonym beta-blokerami, może prowadzić do głębokiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego.

Leki przeciwartmyczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid; lidokaina, fenytoina; flekainid, propafenon) – ze względu na możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i nasilenie negatywnego działania inotropowego.

Leki przeciwnadciśnieniowe o ośrodkowym mechanizmie działania, takie jak klonidyna oraz inne (np. metyldopa, moksonidyna, rilmenidyna) – skojarzona terapia z ośrodkowo działającymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może doprowadzić do pogorszenia niewydolności serca wskutek zmniejszenia ośrodkowej impulsacji współczulnej (zmniejszenie częstości tętna oraz frakcji wyrzutowej, rozszerzenie naczyń). Nagłe przerwanie leczenia, zwłaszcza przed zakończeniem blokady receptorów beta, może zwiększać ryzyko powstania tzw. "nadcisnienia z odbicia".

Połączenia, które należy stosować z ostrożnością

Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyny takie jak felodypina i amlodypina – jednoczesne stosowanie może podwyższać ryzyko niedociśnienia i nie można wykluczyć dalszego pogorszenia wydolności komór u chorych z niewydolnością serca.

Leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron) – ze względu na możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

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

Leki parasympatykomimetyczne – jednoczesne stosowanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększyć ryzyko bradykardii.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe- ze względu na nasilenia działania hipoglikemizującego. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.

Środki stosowane do znieczulenia- ze względu na osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka niedociśnienia (dodatkowe informacje na temat znieczulenia ogólnego znajdują się w punkcie 4.4).

Glikozydy nasercowe-ze względu na wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego i przez to zwolnienie czynności serca.

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

Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina)-jednoczesne podawanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu stosowanych preparatów.

Leki sympatykomimetyczne pobudzające zarówno adrenoreceptory alfa i beta (np. noradrenalina, adrenalina)- połączenie z bisoprololem może ujawnić naczyniozwężające działanie tych leków za pośrednictwem adrenoreceptorów, co z kolei może prowadzić do wzrostu ciśnienia i nasilenia chromania przestankowego. Uważa się, że tego typu reakcje są częstsze przy stosowaniu nioselektywnych beta-blokerów.

Jednoczesne stosowanie z lekami obniżającymi ciśnienie (np.trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny a także inne leki przeciwnadciśnieniowe może zwiększyć ryzyko niedociśnienia.

Połączenia do rozważenia

Meflochina-nasila ryzyko bradykardii.

Inhibitory monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B)-nasilają obniżanie ciśnienia przez beta-adrenolityki ale jednocześnie zwiększają ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża:

Bisoprolol ma działanie farmakologiczne, które może szkodliwie wpływać na ciążę i (lub) płód lub noworodka. Na ogół blokery receptorów beta-adrenergicznych zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub porodami przedwczesnymi. Bisoprolol może powodować hipoglikemię lub bradykardię u płodu lub noworodka. Jeśli leczenie beta-blokerami jest konieczne, zaleca się selektywne blokery beta₁.

Bisoprololu nie wolno stosować w ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W takich przypadkach należy monitorować przepływ krwi przez łożysko i wzrost płodu.

W razie niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu, należy rozważyć inne metody terapii.

Noworodki matek leczonych beta-blokerami powinny być ściśle nadzorowane przez lekarza.

Objawy hipoglikemii i bradykardii u noworodków występują w pierwszych trzech dobach życia.

Laktacja:

Ze względu na brak danych odnośnie przenikania bisoprololu do mleka kobiecego, nie jest zalecane karmienie piersią w trakcie leczenia bisoprololem.

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

W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca bisoprolol nie wywierał wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów. Ze względu na indywidualną zmienność reakcji na

lek, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi maszyn może być upośledzona. Należy brać to pod uwagę zwłaszcza na początku leczenia i przy zmianie preparatu, jak również w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe określenia dotyczą stosowanej terminologii częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10.000$)

Zaburzenia serca

Bardzo często: bradykardia

Często: pogorszenie niewydolności serca

Niezbyt często: zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego

Badania

Rzadko: podwyższony poziom triglicerydów, podwyższony poziom enzymów wątrobowych (ALAT, ASPAT)

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy*, ból głowy*

Rzadko: omdlenia

Zaburzenia oka

Rzadko: zmniejszony wpływ łez (istotne gdy pacjent nosi soczewki kontaktowe)

Bardzo rzadko: zapalenie spojówek.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: upośledzenie słuchu.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub wywiadem wskazującym na obturacyjne choroby płuc.

Rzadko: alergiczny nieżyt nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje alergiczne (swędzenie, przejściowe nagłe zaczerwienienie, wysypka)

Bardzo rzadko: beta- blokery mogą wywoływać lub nasilać objawy

łuszczycy lub wywoływać łuszczycopodobną wysypkę oraz powodować wypadanie włosów.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

Niezbyt często: skurcze i osłabienie mięśni.

Zaburzenia naczyń

Często: uczucie chłodu lub drętwienia kończyn, niedociśnienie

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia ogólne:

Często: astenia, zmęczenie

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zapalenie wątroby.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Rzadko: zaburzenia potencji.

Zaburzenia psychiatryczne:

Niezbyt często: zaburzenia snu, depresja

Rzadko: koszmary, omamy

4.9. Przedawkowanie

Zgłaszano przypadki bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia, bradykardię i zawroty głowy po przedawkowaniu (np. zamiast 7,5 mg przyjęcie dziennej dawki 15 mg). Ogólnie najczęstszymi, spodziewanymi oznakami przedawkowania betablokerów są: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dotychczas zgłoszono kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (największe-2000mg) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) choroba wieńcowa. U takich pacjentów występowała bradykardia i (lub) niedociśnienie. U wszystkich pacjentów objawy przedawkowania ustąpiły. Istnieje duża zmienność międzypersoniczna w zakresie wrażliwości na pojedynczą, dużą dawkę bisoprololu, a chorzy z niewydolnością serca wykazują prawdopodobnie bardzo dużą wrażliwość. W związku z tym u tych chorych konieczne jest rozpoczynanie leczenia od stopniowego zwiększania dawki zgodnie ze schematem podanym w punkcie 4.2.

W przypadku, gdy dojdzie do przedawkowania należy przerwać leczenie bisoprololem i rozpocząć leczenie wspomagające i 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-blokerów, w razie istnienia wymienionych klinicznych wskazań powinno się zastosować następujące ogólne środki:

Bradykardia- podać dożylnie atropinę. W przypadku braku odpowiedniej reakcji można ostrożnie podać orcyprenalinę lub inny środek wywierający dodatnie działanie chronotropowe. W pewnych warunkach może okazać się konieczne tymczasowe zastosowanie rozrusznika serca.

Niedociśnienie- dożylnie uzupełnienie płynów oraz podanie środków wazopresyjnych. Również pomocne może okazać się dożylnie zastosowanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia) – należy dokładnie monitorować pacjentów i leczyć dożylnymi wlewami orcyprenaliny. W razie konieczności należy tymczasowo zastosować rozrusznik serca.

Ostre pogorszenie niewydolności serca- podać dożylnie leki moczopędne, leki działające dodatnio inotropowo oraz rozszerzające naczynia.

Skurcz oskrzeli- podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak orcyprenalina, β_2 -sympatykomimetyki i (lub) aminofilinę.

Hipoglikemia- należy dożylnie podać glukozę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki blokujące receptory beta adrenolityczne, selektywne.
Kod ATC: C07AB07

Bisoprolol jest selektywnym blokerem receptorów β_1 - adrenergicznych, pozbawionym wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe.

Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów β_2 mięśni gładkich oskrzeli i naczyń oraz do receptorów β_2 związanych z regulacją metabolizmu. Dlatego na ogół bisoprolol nie wpływa na opór oskrzelowy i efekty metaboliczne zależne od receptorów β_2 . Jego selektywność względem receptorów β_1 - adrenergicznych wykracza daleko poza zakres terapeutyczny.

Do badania CIBIS II włączono ogółem 2647 pacjentów. 83% chorych (n=2202) miało niewydolność serca klasy III wg NYHA a 17% (n=445) klasy IV wg NYHA. Wszyscy chorzy mieli stabilną objawową niewydolność serca (frakcja wyrzutowa określona w echokardiografii $\leq 35\%$). Całkowita śmiertelność zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (względne obniżenie 34%). Zaobserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (3,6% w porównaniu z 6,3%, względne obniżenie 44%) i liczby epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (12% w porównaniu z 17,6%, względne obniżenie 36%). Wykazano także istotną poprawę klinicznego stanu chorych 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 bisoprololu nie była większa niż w grupie placebo (odpowiednio 0%, 0,3% i 6,74%). W całym okresie trwania badania u 20 chorych w grupie bisoprololu i u 15 chorych w grupie placebo doszło do udaru zakończonego zgonem lub inwalidztwem.

Badanie CIBIS III obejmowało 1010 pacjentów w wieku ≥ 65 lat z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (CHF; NYHA klasa II lub III) i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$, którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami oraz antagonistami receptora angiotensyny. Pacjenci byli leczeni bisoprololem i enalaprylem przez 6 do 24 miesięcy po 6-miesięcznym okresie monoterapii bądź to bisoprololem, bądź też enalaprylem. Zauważono tendencję do większej częstości pogorszenia przewlekłej niewydolności serca w grupie leczonej przez początkowych 6 miesięcy bisoprololem. W analizie *per protocol* nie udowodniono równoważności początkowej terapii bisoprololem vs. 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 vs. 33,1% w grupie rozpoczynającej terapię od enalaprylu, populacja *per protocol*). Wyniki badania wskazują, że bisoprolol może być stosowany także u osób w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca o niewielkim lub średnim nasileniu.

Bisoprolol jest ponadto stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej.

Przy „ostрым” podaniu pacjentom z chorobą wieńcową ale bez przewlekłej niewydolności krążenia, bisoprolol zwalnia częstość skurczów serca i zmniejsza rzut skurczowy, a co za tym idzie-objętość minutową i zużycie tlenu. Przy długotrwałym podawaniu początkowo podwyższony opór obwodowy maleje.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym bisoprolol jest wchłaniany niemal w całości z przewodu pokarmowego a jego biodostępność wynosi około 90%.

Wiązanie z białkami zachodzi w ok. 30%. Objętość dystrybucji wynosi 3,5l/kg a całkowity klirens 15l/h. Okres półtrwania w osoczu rzędu 10-12 godzin zapewnia działanie leku przez całą dobę przy podawaniu raz dziennie.

Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwiema drogami. W 50% jest metabolizowany w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, wydalanych z organizmu przez nerki. Pozostałe 50% jest wydalone przez nerki w postaci niezmienionej. Ponieważ eliminacja zachodzi w takim samym stopniu przez wątrobę i nerki, na ogół nie potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i nerek. Nie badano farmakokinetyki u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca oraz uszkodzoną czynnością wątroby lub nerek.

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i nie zależy od wieku pacjenta.

U chorych z przewlekłą niewydolnością serca (klasa III wg NYHA) stężenia bisoprololu w osoczu są większe, a okres półtrwania dłuższy niż u zdrowych ochotników. Przy dobowej dawce bisoprololu 10 mg maksymalne stężenie leku 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 farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podobnie jak inne beta-blokery, bisoprolol w wysokich dawkach był toksyczny dla ciężarnych zwierząt (zmniejszał przyjmowanie pokarmu i przyrost 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: Krzemionka koloidalna bezwodna, Magnezu stearynian, Krospowidon, Skrobia żelowana, Skrobia kukurydziana, Celuloza mikrokrystaliczna, Wapnia wodorofosforan bezwodny.

Skład otoczki: Dimetykon, Talk, Makrogol 400, Tytanu dwutlenek (E171), Hypromeloza.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie blistrowe, wykonane z polichlorku winylu, powlekane folią i aluminium.

Wielkości opakowań: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 i 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck KGaA, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8589

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.2001r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 2007 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO