

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Concor 5, 5 mg tabletki powlekane

Concor 10, 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Concor 5: jedna tabletka powlekana zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*).

Concor 10: jedna tabletka powlekana zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Concor 5: żółtawobiałe tabletki w kształcie serca z rowkiem dzielącym.

Concor 10: jasnopomarańczowe tabletki w kształcie serca z rowkiem dzielącym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze
- Choroba niedokrwienna serca (*angina pectoris*)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli: w obu wskazaniach zaleca się 5 mg bisoprololu na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 10 mg bisoprololu na dobę.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę.

We wszystkich przypadkach dawkowanie jest ustalane indywidualnie, zależnie od częstości skurczów serca i odpowiedzi terapeutycznej.

Długość leczenia

Leczenie bisoprololem jest na ogół leczeniem długotrwałym.

Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia bisoprololem ze względu na możliwość przejściowego nasilenia objawów choroby. Zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca nie należy nagle odstawiać preparatu. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Specjalne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby lub nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek od łagodnych do średnio ciężkich zwykle nie zachodzi potrzeba modyfikacji dawkowania. U chorych z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) oraz u chorych z ciężką niewydolnością wątroby zaleca się nie przekraczać dawki 10 mg bisoprololu na dobę.

Doświadczenie ze stosowaniem bisoprololu u pacjentów poddawanych dializie jest ograniczone; brak jest jednak dowodów na konieczność modyfikacji dawkowania

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Dzieci

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

Sposób podania

Tabletki powlekane należy zażywać rano, z posiłkiem lub bez posiłku. Należy je połknąć nie rozgryzając i popić płynem.

4.3. Przeciwwskazania

Bisoprolol jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z ostrą niewydolnością serca lub w okresach dekompensacji niewydolności serca, które wymagają stosowania dożyłnej terapii inotropowej;
- we wstrząsie kardiogenym;
- z blokiem przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (bez stosowania rozrusznika serca);
- z zespołem chorego węzła zatokowego;
- z blokiem węzłowo-predsionkowym;
- z objawową bradykardią
- z objawowym niedociśnieniem
- z ciężką astmą oskrzelową lub ciężkimi przewlekłymi obturacyjnym zaburzeniem 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;
- ze znaną nadwrażliwością na bisoprolol lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Poza ściśle określonymi wskazaniami nie zaleca się nagłego przerywania leczenia bisoprololem, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, ze względu na możliwość przejściowego nasilenia objawów choroby (patrz punkt 4.2.)

Bisoprolol trzeba stosować ostrożnie u chorych z nadciśnieniem lub dławicą piersiową przy towarzyszącej niewydolności krążenia.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów:

- chorych na cukrzycę z dużymi wahaniami stężenia glukozy we krwi, gdyż preparat może maskować objawy hipoglikemii (np. tachykardia, palpacje czy pocenie się);
- w trakcie ścisłej głodówki;
- w trakcie leczenia odczulającego. 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;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia;
- z anginą Prinzmetala;
- z chorobą zarostową tętnic obwodowych (może dochodzić do nasilenia dolegliwości, zwłaszcza na początku leczenia).

Pacjenci z łuszczycą, również w wywiadzie, powinni stosować beta-blokery (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 chorych znieczulanych ogólne, anestezjolog musi być świadomy istnienia blokady receptorów beta-adrenergicznych. Jeśli uzna się za stosowne przerwanie leczenia beta-blokerem przed zabiegiem operacyjnym, należy stopniowo zmniejszać dawkę odstawić preparat całkowicie na 48 godzin przed planowanym zabiegiem ze znieczuleniem.

W astmie objawowej oskrzelowej i innych schorzeniach z wążających drogi oddechowe, należy równolegle podawać leki rozszerzające oskrzela. Niekiedy u chorych z astmą może dochodzić do zwiększenia oporu w drogach oddechowych, dlatego może być konieczne przejściowe zwiększenie dawek środków pobudzających receptory beta₂.

4.5 Interakcje z innymi lekami oraz 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 może prowadzić do głębokiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego.

Leki przeciwnadciśnieniowe o ośrodkowym mechanizmie działania (np. klonidyna, metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna)- ze względu na możliwość zwolnienia czynności serca i zmniejszenia objętości minutowej oraz rozszerzenia naczyń. Nagłe odstawienie tych leków może zwiększać ryzyko. „nadciśnienia z odbicia”.

Połączenia, które należy stosować z ostrożnością

Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyny (np. nifedypina) - ze względu na możliwy wzrost ryzyka niedociśnienia i dalszego pogorszenia wydolności komór u chorych z niewydolnością krążenia

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

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

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

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

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

Środki używane do znieczulenia - ze względu na osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka niedociśnienia (patrz też punkt 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, jak i beta – połączenie z bisoprololem może wywołać wzrost ciśnienia i nasilenie objawów chromania przestankowego. Uważa się, że tego typu interakcje są częstsze przy stosowaniu nioselektywnych beta-blokerów.

Stosowanie bisoprololu jednocześnie z lekami przeciwnadciśnieniowymi i innymi lekami, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, barbituranami, czy pochodnymi fenotiazyny) może nasilać ryzyko niedociśnienia.

Połączenia do rozważenia

Meflochina - nasila ryzyko bradykardii.

Inhibitory monoaminooksydazy (MAOI), poza inhibitorami MAO-B – nasilają obniżanie ciśnienia przez beta-blokery, ale jednocześnie zwiększają ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Bisoprololu fumaran 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, poronieniami lub porodami przedwczesnymi. Bisoprolol może powodować hipoglikemię lub bradykardię u płodu lub noworodka. Jeśli leczenie beta-blokerami jest konieczne, zaleca się selektywne blokery receptorów β_1 .

Preparatu Concor 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

Brak danych odnośnie przenikania bisoprololu do mleka kobiecego ani bezpieczeństwa w przypadku narażenia niemowląt na bisoprolol.

Z tego względu nie należy karmić piersią podczas stosowania bisoprololu.

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

W badaniu u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca bisoprololu fumaran nie wywierał wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów. Jednak 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:

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

Badania:

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

Zaburzenia serca

Niezbyt często: zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, nasilenie wcześniej istniejącej niewydolności serca, bradykardia

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy*, bóle głowy*

Rzadko: omdlenia

Zaburzenia oka

Rzadko: zmniejszony wpływ łez (istotne, jeśli pacjent nosi 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 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: utrata włosów. Beta-blokery mogą wywołać lub nasilać objawy łuszczycy lub wywoływać łuszczycopodobną wysypkę.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie mięśni, kurcze mięśni

Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie zimna lub drętwienia kończyn.

Niezbyt często: niedociśnienie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie*

Niezbyt często: astenia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby

.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia potencji

Zaburzenia psychiatryczne

Niezbyt często: depresja, zaburzenia snu

Rzadko: koszmary, omamy

*Te objawy występują głównie na początku leczenia. Są zwykle łagodne i ustępują w ciągu 1-2 tygodni.

4.9 Przedawkowanie

Najczęściej opisywanymi objawami przedawkowania β -blokerów są: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Istnieje duża osobnicza zmienność w reakcji na pojedynczą wysoką dawkę bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością krążenia są prawdopodobnie bardzo wrażliwi na preparat.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, selektywne

Kod ATC: C07AB07

Bisoprolol jest selektywnym blokerem receptorów beta₁-adrenergicznych, pozbawionym wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta₂ mięśni gładkich oskrzeli i naczyń oraz do receptorów beta₂. Jego selektywność względem receptorów beta₁-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 raz na dobę.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe bisoprololu jest na ogół osiągane po 2 tygodniach leczenia. Przy „ostym” 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. Jako mechanizm leżący u podstaw przeciwnadciśnieniowego działania beta-blokerów 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 spadek jego kurczliwości, a przez to zmniejszenie zużycia tlenu przez mięsień sercowy, co jest pożądane w dławicy piersiowej w przebiegu choroby wieńcowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg. Wiązanie z białkami wynosi około 30 %.

Metabolizm i wydalanie

Bisoprolol jest usuwany z organizmu dwiema jednakowo wydajnymi drogami: 50% jest metabolizowane w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, które następnie są wydalone przez nerki; pozostałe 50% wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej. Dlatego na ogół nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnym lub średnio nasilonym zaburzeniem czynności wątroby lub nerek.

Całkowity klirens wynosi w przybliżeniu 15l/h. Okres półtrwania w osoczu wynosi 10-12 godzin.

Kinetyka bisoprololu jest liniowa i nie zależy od wieku pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa leku

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie wykazują występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Rozród

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

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
Magnezu stearynian
Krospowidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Wapnia wodorofosforan

Skład otoczki:

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Dimetykon
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)
Hypromeloza

Concor 10 zawiera dodatkowo:
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

5.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowań

Blistry z folii PVC/Al w tekturowym pudełku.
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck KGaA
Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt
Niemcy

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

Concor 5: Pozwolenie nr 6457, R/3734
Concor 10: Pozwolenie nr 6458, R/3735

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

Concor 5: 16.11.1995 r./ 23.11.2000 r./ 27.10.2005 r./ 06.11.2006 r./20.12.2007.
Concor 10: 16.11.1995 r./ 23.11.2000 r./ 27.10.2005 r./ 06.11.2006 r./20.12.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO