

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BOREZ 2,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține bisoprolol fumarat 2,5 mg, echivalent cu bisoprolol 2,12 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Borez 2,5 mg comprimate filmate : comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu o linie mediană pe una dintre fețe. Dimensiunea fiecărui comprimat filmat este de 7,0 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Tratamentul insuficienței cardiace cronice stabile cu funcție sistolică redusă a ventriculului stâng, ca adjuvant la tratamentul cu inhibitori ai ECA și diuretice și, opțional, cu glicozide digitale (pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1).

Borez este indicat pentru tratamentul la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze:

Tratamentul insuficienței cardiace cronice stabile

Tratamentul standard al insuficienței cardiace cronice constă în administrarea unui inhibitor al ECA (sau un blocant al receptorilor angiotensinei, în cazul intoleranței la inhibitorii ECA), unui medicament beta-blocant, utilizarea de diuretice și, atunci când este cazul, glicozide cardiace. Atunci când se inițiază tratamentul cu bisoprolol, pacienții trebuie să fie stabilizați (fără insuficiență cardiacă acută).

Este recomandat ca medicul curant să aibă experiență în tratamentul insuficienței cardiace cronice.

În perioada de stabilire treptată a dozei și ulterior pot apare agravare tranzitorie a insuficienței cardiace, hipotensiune arterială sau bradicardie.

Faza de stabilire treptată a dozei

Tratamentul insuficienței cardiace cronice stabile cu bisoprolol necesită o fază de stabilire treptată a dozei.

Tratamentul cu bisoprolol trebuie început cu o creștere progresivă a dozei, la următoarele intervale:

- 1,25 mg o dată pe zi, timp de o săptămână - dacă doza este bine tolerată, se crește la
- 2,5 mg o dată pe zi, timp de încă o săptămână - dacă doza este bine tolerată, se crește la
- 3,75 mg o dată pe zi, timp de încă o săptămână - dacă doza este bine tolerată, se crește la
- 5 mg o dată pe zi, timp de alte 4 săptămâni - dacă doza este bine tolerată, se crește la
- 7,5 mg o dată pe zi, timp de alte 4 săptămâni - dacă doza este bine tolerată, se crește la
- 10 mg o dată pe zi, ca tratament de întreținere.

Doza maximă recomandată este de 10 mg o dată pe zi.

Pentru faza inițială de stabilire treptată a dozei (1,25 - 3,75 mg pe zi) sunt disponibile comprimate divizibile de Borez 2,5 mg.

În timpul fazei de stabilire treptată a dozei se recomandă monitorizarea atentă a semnelor vitale (frecvență cardiacă, tensiune arterială) și a simptomelor de agravare a insuficienței cardiace. Simptomele pot apare încă din prima zi a inițierii tratamentului.

Modificarea tratamentului

Dacă doza maximă recomandată nu este bine tolerată, trebuie luată în considerare reducerea progresivă a dozei.

În cazul agravării tranzitorii a insuficienței cardiace, apariției hipotensiunii arteriale sau bradicardiei, trebuie luată în considerare ajustarea dozei medicamentelor administrate concomitent. De asemenea, trebuie să se ia în considerare reducerea temporară a dozei de bisoprolol sau întreruperea tratamentului. Reintroducerea și/sau creșterea treptată a dozei de bisoprolol trebuie avute întotdeauna în vedere după reechilibrarea pacientului.

Durata tratamentului

În general, tratamentul insuficienței cardiace cronice stabile cu bisoprolol este de lungă durată.

Nu se recomandă întreruperea bruscă a tratamentului cu bisoprolol, deoarece aceasta ar putea duce la agravarea tranzitorie a stării pacientului. În special la pacienții cu cardiopatie ischemică, tratamentul nu trebuie întrerupt brusc. Se recomandă reducerea treptată a dozei zilnice.

Insuficiență renală sau hepatică

Nu există informații cu privire la farmacocinetica bisoprololului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și insuficiență hepatică sau renală. Prin urmare, creșterea treptată a dozei la aceste grupe de pacienți trebuie realizată cu mai multă prudență.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Borez la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare:

Comprimatele filmate de Borez trebuie administrate dimineața și pot fi luate împreună cu alimente. Doza recomandată (comprimatul întreg și/sau o jumătate de comprimat) trebuie înghițită întreagă, cu lichid; comprimatele nu trebuie mestecate sau zdrobite.

4.3 Contraindicații

Bisoprololul este contraindicat în:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Insuficiență cardiacă acută sau agravare a insuficienței cardiace, care necesită tratament inotrop administrat pe cale i.v.;

- Șoc cardiogen;
- Bloc AV de gradul doi sau trei (fără pacemaker);
- Sindrom de sinus bolnav;
- Bloc sinoatrial;
- Bradicardie simptomatică;
- Hipotensiune arterială simptomatică;
- Astm bronșic sever;
- Forme severe ale bolii arteriale ocluzive periferice și sindrom Raynaud;
- Feocromocitom netratat (vezi pct. 4.4);
- Acidoză metabolică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul insuficienței cardiace cronice stabile cu bisoprolol trebuie inițiat cu o fază specială de creștere treptată a dozei (vezi pct. 4.2).

În special la pacienții cu cardiopatie ischemică, oprirea tratamentului cu bisoprolol nu trebuie efectuată brusc, cu excepția cazului în care există indicații clare în acest sens, deoarece acest lucru poate duce la agravarea tranzitorie a afecțiunii cardiace (vezi pct. 4.2).

Inițierea tratamentului insuficienței cardiace cronice stabile cu bisoprolol necesită monitorizarea periodică. Pentru doze și mod de administrare, vezi pct. 4.2.

Bisoprololul trebuie utilizat cu prudență în:

- bronhospasm (astm bronșic, boli obstructive ale căilor respiratorii). Deși beta-blocantele cardioselective (beta1) pot avea un efect mai redus asupra funcției pulmonare decât beta-blocantele neselective, ca în cazul tuturor beta-blocanților, acestea trebuie evitate la pacienții cu afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii, cu excepția cazului în care există motive clinice convingătoare pentru utilizarea lor. Dacă există astfel de motive, Borez poate fi folosit cu prudență. La pacienții cu afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii, tratamentul cu bisoprolol trebuie început cu doza cea mai mică posibil și pacienții trebuie atent monitorizați pentru noi simptome (de exemplu, dispnee, intoleranță la efort, tuse). În astmul bronșic sau alte boli obstructive cronice ale căilor respiratorii, care pot fi manifeste clinic, tratamentul bronhodilatator trebuie administrat concomitent. Pacienții cu astm bronșic pot prezenta ocazional o creștere a rezistenței căilor aeriene, care poate necesita creșterea dozelor medicamentelor beta-2 agoniste.
- diabet zaharat cu variații mari ale valorilor glicemiei. Simptomele hipoglicemiei (de exemplu tahicardie, palpitații sau transpirații) pot fi mascate;
- repaus alimentar strict
- terapie de desensibilizare în desfășurare. Similar altor beta-blocante, bisoprololul poate crește deopotrivă sensibilitatea la alergenii și severitatea reacțiilor anafilactice. Tratamentul cu adrenalină nu determină întotdeauna efectul terapeutic anticipat.
- bloc AV de gradul întâi
- angină Prinzmetal
- boală arterială ocluzivă periferică (poate avea loc agravarea simptomelor, în special la începutul tratamentului)
- anestezie generală

La pacienții cărora li se efectuează o anestezie generală, beta-blocantele reduc incidența aritmiilor și ischemiei miocardice în timpul inducerii anesteziei, intubării și în perioada post-operatorie. În prezent se recomandă continuarea tratamentului cu beta-blocante în perioada peri-operatorie. Medicul anestezist trebuie să aibă în vedere blocarea beta-adrenergică determinată de posibilele interacțiuni cu alte medicamente, care poate duce la bradiaritmii, atenuare a tahicardiei reflexe și scădere a reflexului de compensare a depleției volemică. Dacă se consideră necesară întreruperea tratamentului cu beta-blocante înaintea intervenției chirurgicale, aceasta trebuie efectuată treptat și terminată cu aproximativ 48 ore înaintea anesteziei.

În prezent nu există experiență terapeutică privind tratamentul cu bisoprolol la pacienții cu insuficiență cardiacă cu următoarele afecțiuni concomitente și în următoarele situații:

- diabet zaharat insulino-dependent (de tip I);
- insuficiență renală severă;
- insuficiență hepatică severă;
- cardiomiopatie restrictivă;
- cardiopatie congenitală;
- valvulopatie organică, semnificativă din punct de vedere hemodinamic;
- infarct miocardic în cursul ultimelor trei luni.

Pacienților cu psoriazis sau cu antecedente de psoriazis trebuie să li se administreze medicamente beta-blocante (de exemplu bisoprolol) numai după evaluarea atentă a raportului dintre beneficii și riscuri. La pacienții cu feocromocitom, bisoprololul nu trebuie administrat până nu se realizează blocarea receptorilor alfa.

Simptomele tireotoxicozei pot fi mascate în timpul tratamentului cu bisoprolol.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrare concomitentă nerecomandată

Blocantele canalelor de calciu de tipul verapamilului și, într-o măsură mai mică, de tipul diltiazemului: influență negativă asupra contractilității și conducerii atrio-ventriculare. Administrarea intravenoasă a verapamilului la pacienții tratați cu beta-blocante poate determina hipotensiune arterială marcată și bloc atrio-ventricular.

Medicamentele antiaritmice din clasa I (de exemplu chinidina, disopiramida, lidocaina, fenitoina, flecainida, propafenona): efectele asupra timpului de conducere atrioventriculară pot fi potențate și efectul inotrop negativ poate fi crescut.

Medicamentele antihipertensive cu acțiune centrală, cum sunt clonidina și alte medicamente (de exemplu metildopa, moxonidina, rilmenidina): administrarea concomitentă a medicamentelor antihipertensive cu acțiune centrală poate determina reducerea suplimentară a tonusului simpatic central (reducerea frecvenței cardiace, a debitului cardiac, vasodilatație), determinând agravarea insuficienței cardiace. Întreruperea bruscă a tratamentului, în special dacă se realizează înaintea întreruperii tratamentului cu beta-blocante, poate crește riscul de hipertensiune arterială de rebound.

Administrare concomitentă care necesită măsuri de precauție

Blocantele canalelor de calciu de tipul dihidropiridinelor, cum sunt felodipina și amlodipina: administrarea concomitentă poate crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale și nu poate fi exclus riscul de deteriorare suplimentară a funcției de pompă ventriculară la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Medicamentele antiaritmice de clasa III (de exemplu amiodarona): efectele asupra conducerii atrio-ventriculare pot fi potențate.

Medicamentele beta-blocante topice (de exemplu picăturile oftalmice pentru tratamentul glaucomului) pot accentua efectele sistemice ale bisoprololului.

Medicamente parasimpatomimetice: administrarea concomitentă poate prelungi timpul de conducere atrio-ventriculară și poate crește riscul de bradicardie.

Insulina și medicamentele anti-diabetice orale: intensificare a efectului hipoglicemiant. Blocarea receptorilor beta-adrenergici poate masca simptomele de hipoglicemie.

Medicamentele anestezice: atenuare a tahicardiei reflexe și creștere a riscului de hipotensiune arterială (pentru informații suplimentare privind anestezia generală, vezi pct. 4.4).

Glicozide digitalice: scădere a frecvenței cardiace și creștere a timpului de conducere atrio-ventriculară.

Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS): AINS pot reduce efectul hipotensiv al bisoprololului.

Medicamentele beta-simpatomimetice (de exemplu izoprenalina, dobutamina): administrarea concomitentă a bisoprololului poate atenua efectele ambelor medicamente.

Medicamentele simpatomimetice care activează deopotrivă receptorii alfa- și beta-adrenergici (de exemplu noradrenalina, adrenalina): administrarea concomitentă cu bisoprololul poate augmenta efectele vasoconstrictoare mediate de receptorii alfa-adrenergici ale acestor medicamente, determinând creșterea tensiunii arteriale și exacerbarea claudicației intermitente. Aceste interacțiuni sunt mai probabile în cazul beta-blocanților neselectivi.

Administrarea concomitentă cu medicamente antihipertensive și cu alte medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu antidepressive triciclice, barbiturice, fenotiazine) poate crește riscul de hipotensiune arterială.

Administrare concomitentă care trebuie luată în considerare

Meflochina: risc crescut de bradicardie

Inhibitori de monoaminoxidază (cu excepția inhibitorilor MAO-B): creștere a efectului hipotensiv al medicamentelor beta-blocante dar și risc de criză hipertensivă.

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Efectele farmacologice ale bisoprololului pot fi nocive asupra sarcinii și/sau asupra fătului/nou-născutului. În general, medicamentele blocante beta-adrenergice reduc perfuzia placentară, care a fost asociată cu un retard al creșterii, deces intrauterin, avort sau naștere prematură. Reacțiile adverse (de exemplu hipoglicemie și bradicardie) pot apărea la făt și la nou-născut. Dacă tratamentul cu medicamente blocante beta-adrenergice este necesar, sunt de preferat medicamentele blocante beta₁ selective.

Bisoprololul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este strict necesar. Dacă tratamentul cu bisoprolol este considerat necesar, fluxul sanguin utero-placentar și creșterea fetală trebuie monitorizate. În cazul unor efecte nocive asupra sarcinii sau fătului, trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Nou-născutul trebuie monitorizat cu atenție. Simptomele de hipoglicemie și bradicardie apar, în general, în decursul primelor 3 zile de viață.

Alăptarea

Nu există date cu privire la excreția bisoprololului în laptele uman sau la siguranța expunerii sugarilor la bisoprolol. Prin urmare, nu se recomandă alăptarea în timpul administrării bisoprololului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Un studiu efectuat asupra bolnavilor cu boală ischemică coronariană nu a demonstrat afectarea capacității de conducere a vehiculelor. Și totuși, datorită răspunsului individual al pacienților la tratament, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată. Acest fenomen este mai probabil la începutul tratamentului, la schimbarea medicației sau în cazul consumului de alcool.

4.8. Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse specificate la acest punct este clasificată după cum urmează:
Foarte frecvente ($\geq 1/10$),

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),
Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),
Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),
Foarte rare ($< 1/10000$),
Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări psihice:

Mai puțin frecvente: tulburări ale somnului, depresie.
Rare: coșmaruri, halucinații.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, cefalee.
Rare: sincopă.

Tulburări oculare:

Rare: flux lacrimal redus (acest lucru trebuie avut în vedere dacă pacientul utilizează lentile de contact).
Foarte rare: conjunctivită.

Tulburări acustice și vestibulare:

Rare: tulburări auditive.

Tulburări cardiace:

Foarte frecvente: bradicardie la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.
Frecvente: exacerbare a insuficienței cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.
Mai puțin frecvente: tulburări de conducere AV.

Tulburări vasculare:

Frecvente: senzație de răceală și furnicături la nivelul extremităților, hipotensiune arterială.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Mai puțin frecvente: bronhospasm la pacienții cu astm bronșic sau cu antecedente de boală obstructivă a căilor respiratorii.
Rare: rinită alergică.

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: tulburări gastrointestinale cum sunt greață, vărsături, diaree și constipație.

Tulburări hepatobiliare:

Rare: hepatită.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Rare: reacții de hipersensibilitate (prurit, eritem, erupție cutanată tranzitorie).
Foarte rare: medicamentele beta-blocante pot provoca sau agrava psoriazisul sau pot induce erupții cutanate de tip psoriaziform, alopecie.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Mai puțin frecvente: slăbiciune și crampe musculare

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

Rare: tulburări ale potenței

Tulburări generale:

Frecvente: astenie, oboseală.

Investigații diagnostice:

Rare: concentrații plasmatice crescute ale trigliceridelor, concentrații plasmatice crescute ale enzimelor hepatice (ALAT; ASAT).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

În general, cele mai frecvente semne anticipate în cazul supradozajului cu medicamente beta-blocante sunt bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm, insuficiență cardiacă acută și hipoglicemie. Până în prezent s-au raportat câteva cazuri de supradozaj cu bisoprolol la pacienți cu hipertensiune arterială și/sau coronaropatie, care au prezentat bradicardie și/sau hipotensiune arterială; toți pacienții s-au recuperat. Există mari variații inter-individuale ale sensibilității la o doză unică crescută de bisoprolol, iar pacienții cu insuficiență cardiacă sunt, probabil, foarte sensibili. Prin urmare, este obligatoriu faptul ca la acești pacienți să se inițieze tratamentul cu o creștere progresivă a dozei, conform schemei terapeutice prezentate la pct. 4.2.

Administrare

În caz de supradozaj, tratamentul cu bisoprolol trebuie întrerupt și trebuie instituit tratament de susținere a funcțiilor vitale și simptomatic. Datele limitate sugerează că bisoprololul este greu dializabil. Pe baza acțiunilor farmacologice anticipate și recomandărilor pentru alte medicamente beta-blocante, trebuie luate în considerare următoarele măsuri generale, atunci când acestea sunt justificate din punct de vedere clinic.

Bradicardie: se administrează atropină pe cale intravenoasă. Dacă răspunsul este inadecvat, se poate administra cu prudență izoprenalina sau un alt medicament cronotrop pozitiv. În unele situații, poate fi necesară introducerea transvenoasă a unui pacemaker.

Hipotensiune arterială: trebuie administrate lichide și medicamente vasopresoare pe cale intravenoasă. Poate fi utilă administrarea intravenoasă de glucagon.

Bloc AV (de gradul doi sau trei): pacienții trebuie monitorizați atent și tratați cu perfuzie cu izoprenalină sau prin introducerea pe cale intravenoasă a unui pacemaker cardiac.

Acutizarea insuficienței cardiace: administrare intravenoasă de diuretice, medicamente inotrope, medicamente vasodilatatoare.

Bronhospasm: administrare de medicamente bronhodilatatoare, cum sunt izoprenalină, medicamente beta₂-simpatomimetice și/sau aminofilină.

Hipoglicemie: administrare de glucoză pe cale intravenoasă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente beta-blocante selective, codul ATC: C07AB07

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Bisoprololul este un medicament cu selectivitate crescută pentru receptorii beta-1 adrenergici, fără activitate simpatomimetică intrinsecă și fără activitate de stabilizare a membranei, relevantă clinic. Acesta prezintă numai o afinitate scăzută atât pentru receptorii beta-2 adrenergici de la nivelul mușchilor netezi bronșici și vasculari, cât și pentru receptorii beta-2 adrenergici responsabili de reglarea metabolică. Prin urmare, în general, nu se anticipează ca bisoprololul să influențeze rezistența căilor aeriene sau efectele metabolice mediate de receptorii beta-2 adrenergici. Selectivitatea pentru receptorii beta-1 adrenergici depășește limitele dozelor terapeutice.

Similar altor medicamente beta-1 blocante, mecanismul efectului antihipertensiv al bisoprololului nu este clar. Cu toate acestea, se cunoaște că bisoprololul reduce marcant activitatea reninei plasmatică.

Mecanismul antianginos: prin inhibarea receptorilor beta adrenergici cardiaci, bisoprololul inhibă răspunsul activării simpatice. Aceasta determină scăderea frecvenței cardiace și a contractilității, ceea ce duce la scăderea necesarului de oxigen al miocardului.

Eficacitate și siguranță clinică

Bisoprololul este utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale, anginei pectorale și insuficienței cardiace. Indicația de administrare în insuficiența cardiacă a fost investigată în studiul CIBIS II. În total, au fost incluși 2647 pacienți, 83% (N = 2202) cu insuficiență cardiacă clasa NYHA III și 17% (N = 445) cu insuficiență cardiacă clasa NYHA IV. Aceștia prezentau insuficiență cardiacă sistolică stabilă simptomatică (fracția de ejeție $\leq 35\%$, pe baza ecocardiografiei). Mortalitatea totală a scăzut de la 17,3% la 11,8% (scădere relativă de 34%). S-a observat o scădere a incidenței morții subite (3,6% față de 6,3%, scădere relativă de 44%) și o reducere a numărului episoadelor de insuficiență cardiacă ce au necesitat spitalizare (12% față de 17,6%, scădere relativă de 36%). În final, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a statusului funcțional, în funcție de clasificarea NYHA. În timpul inițierii și stabilirii treptate a dozei de bisoprolol, s-a constatat necesitatea spitalizării determinată de apariția bradicardiei (0,53%), hipotensiunii arteriale (0,23%), decompensării acute (4,97%), dar acestea nu au fost mai frecvente decât la grupul la care s-a administrat placebo (0%, 0,3% și 6,74%). Numărul accidentelor vasculare cerebrale, letale și cu sechele, pe parcursul întregii perioade de studiu a fost de 20 cazuri în grupul tratat cu bisoprolol și 15 cazuri în grupul la care s-a administrat placebo.

Studiul CIBIS III a investigat 1010 pacienți cu vârsta ≥ 65 ani, cu insuficiență cardiacă cronică ușoară până la moderată (ICC NYHA clasa II sau III) și fracție de ejeție a ventriculului stâng $\leq 35\%$, cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu inhibitori ai ECA, medicamente beta-blocante sau blocante ale receptorilor angiotensinei. Pacienții au fost tratați cu o asociere de bisoprolol și enalapril timp de 6 - 24 luni, după un tratament inițial de 6 luni, fie cu bisoprolol, fie cu enalapril, administrate în monoterapie.

S-a observat tendința crescătoare a agravării insuficienței cardiace atunci când bisoprololul a fost utilizat în primele 6 luni de tratament. În analiza per-protocol nu s-a dovedit non-inferioritatea tratamentului inițial cu bisoprolol comparativ cu tratamentul inițial cu enalapril, deși cele două scheme terapeutice pentru inițierea tratamentului ICC au evidențiat rezultate similare în ceea ce privește criteriul principal de evaluare combinat, reprezentat de deces și spitalizare la sfârșitul studiului (32,4% în grupul cu tratament inițial cu bisoprolol, comparativ cu 33,1% în grupul cu tratament inițial cu enalapril, populația per-protocol). Studiul arată că bisoprololul poate fi utilizat și la vârstnicii cu insuficiență cardiacă cronică ușoară până la moderată.

În administrarea acută la pacienții cu coronaropatie fără insuficiență cardiacă cronică, bisoprololul reduce frecvența cardiacă și volumul-bătaie și, prin urmare, debitul cardiac și consumul de oxigen. În administrarea cronică, scade rezistența periferică inițial crescută.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bisoprololul este absorbit și are o biodisponibilitate biologică de aproximativ 90% după administrarea orală.

Distribuție

Legarea bisoprololului de proteinele plasmatică este de aproximativ 30%. Volumul de distribuție este de 3,5 l/kg.

Metabolizare și eliminare

Clearance-ul total este de aproximativ 15 l/oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 10 - 12 ore determină un efect de 24 ore, după administrarea o dată pe zi.

Bisoprololul este excretat din organism pe două căi. 50% este metabolizat de către ficat în metaboliți inactivi, care sunt apoi excretați pe cale renală. Restul de 50% se excretă pe cale renală, sub formă nemetabolizată. Deoarece eliminarea are loc în măsură egală la nivel renal și hepatic, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu insuficiență renală. Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă și cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală nu a fost stabilită.

Liniaritate/Non-liniaritate

Cinetica bisoprololului este liniară și nu depinde de vârsta pacientului.

La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (NYHA stadiul III), concentrațiile plasmatică ale bisoprololului sunt mai mari și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, comparativ cu voluntarii sănătoși. Concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru este de 64±21 ng/ml în cazul administrării unei doze zilnice de 10 mg și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 17±5 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea sau carcinogenitatea. Similar altor medicamente beta-blocante, bisoprololul administrat în doze mari a provocat toxicitate maternă (a scăzut ingestia de alimente și greutatea corporală) și embrionară/fetală (a crescut incidența resorbției, a scăzut greutatea la naștere, a întârziat dezvoltarea fizică), dar nu a avut efect teratogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină silicifiată (celuloză microcristalină și dioxid de siliciu coloidal anhidru)

Crospovidonă, tip B (E1202)

Glicerol dibehenat

Film:

Hipromeloză (substituent de hidroxipropilmetilceluloză tip 2910) (E464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt disponibile în blistere perforate din PVC-TE-PVDC/aluminiu pentru eliberarea unei unități dozate. Fiecare blister conține 10 comprimate filmate. Cutia conține 30 comprimate filmate (3 blistere) și un prospect.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Comprimatul filmat poate fi divizat în două jumătăți când este așezat pe o suprafață dură, cu linia mediană în sus. Apăsând ușor centrul comprimatului cu policele, comprimatul se rupe în două părți. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Alkaloid - INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4, 1231 Ljubljana-Črnuče

Slovenia

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10220/2017/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022