

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bisotens 5 mg comprimate filmate
Bisotens 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Bisotens 5 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține fumarat de bisoprolol 5 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Bisotens 10 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține fumarat de bisoprolol 10 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Bisotens 5 mg comprimate filmate
Comprimat filmat
Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare bej, cu linie mediană pe una din fețe.
Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Bisotens 10 mg comprimate filmate
Comprimat filmat
Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz-cărămiziu.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială
Angină pectorală
Insuficiență cardiacă cronică stabilă cu funcție sistolică a ventriculului stâng redusă, în asocieri cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), diuretice și opțional glicozide cardiotonice (pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1).

Bisotens este indicat pentru tratamentul la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul hipertensiunii arteriale și al anginei pectorale cronice stabile

Adulți

Doza uzuală recomandată este de 10 mg bisoprolol pe zi.

Tratamentul cu bisoprolol trebuie să fie individualizat pentru fiecare pacient în parte. Tratamentul se începe prin administrarea dozei de 5 mg pe zi. Dacă este necesar, această doză poate fi crescută treptat până la 10 mg o dată pe zi sau foarte rar până la 20 mg o dată pe zi.

Doza maximă recomandată este de 20 mg o dată pe zi.

Tratamentul cu bisoprolol nu trebuie întrerupt brusc, ci treptat, prin reducerea dozelor. Mai ales în cazul pacienților cu afecțiuni cardiace ischemice, tratamentul nu trebuie întrerupt brusc, deoarece acest lucru poate duce la agravarea tranzitorie a anginei pectorale, cu risc de infarct miocardic. Este recomandată o reducere gradată a dozelor, pe parcursul a 1-2 săptămâni.

Dacă se consideră necesară întreruperea tratamentului cu Bisotens înaintea unei intervenții chirurgicale, acest lucru trebuie realizat treptat și complet cu 48 de ore înaintea operației, cu excepția anumitor cazuri, de exemplu tireotxicoza și feocromocitomul.

În hipertensiune arterială, Bisotens poate fi asociat cu diuretice, dacă efectul dorit nu este atins.

Insuficiență renală și hepatică

De regulă, nu este necesară adaptarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ușoară sau moderată. Cu toate acestea, în cazul pacienților cu insuficiență renală (cu clearance al creatininei < 20 ml/min) sau hepatică severă nu trebuie să se utilizeze doze mai mari de 10 mg pe zi. Există date limitate privind utilizarea bisoprololului la pacienții care efectuează ședințe de dializă, dar nu există date care să recomande ajustarea dozei.

Vârstnici

De regulă, nu este necesară adaptarea dozelor la vârstnici. În cazul pacienților cu insuficiență renală sau hepatică severă, similar altor adulți, poate fi necesară scăderea dozei.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea acestui medicament la copii, deoarece nu există experiență clinică suficientă referitoare la utilizarea sa la acest grup de pacienți.

Tratamentul insuficienței cardiace cronice stabile

Adulți

Tratamentul standard al insuficienței cardiace cronice se compune din inhibitori ai ECA (sau un blocant al receptorilor angiotensinei, în cazul intoleranței la inhibitori ai ECA), un beta-blocant, diuretice și, atunci când este cazul, glicozide cardiace. La inițierea tratamentului cu bisoprolol, pacienții trebuie să fie clinic stabili (fără insuficiență cardiacă acută).

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

În timpul și în perioada următoare creșterii dozei, poate apărea agravarea tranzitorie a insuficienței cardiace, hipotensiune arterială sau bradicardie.

Faza de titrare

Tratamentul insuficienței cardiace cronice stabile cu bisoprolol necesită o fază de titrare.

Tratamentul cu bisoprolol trebuie început cu o creștere graduală, conform următorilor pași:

- 1,25 mg o dată pe zi timp de o săptămână, dacă e bine tolerat se crește la
- 2,5 mg o dată pe zi pentru încă o săptămână; dacă e bine tolerat se crește la
- 3,75 mg o dată pe zi pentru încă o săptămână; dacă e bine tolerat se crește la
- 5 mg o dată pe zi pentru următoarele 4 săptămâni; dacă e bine tolerat se crește la
- 7,5 mg o dată pe zi pentru următoarele 4 săptămâni; dacă e bine tolerat se crește la
- 10 mg o dată pe zi pentru tratamentul de întreținere

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

În timpul fazei de titrare este recomandată monitorizarea atentă a semnelor vitale (frecvență cardiacă, tensiune arterială) și a simptomelor agravării insuficienței cardiace. Simptomele pot să apară chiar din prima zi de la inițierea tratamentului.

Modificarea tratamentului

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

În caz de agravare tranzitorie a insuficienței cardiace, hipotensiune arterială sau bradicardie, este recomandată reconsiderarea dozelor medicamentelor administrate concomitent. De asemenea, poate fi necesară scăderea temporară a dozei de bisoprolol sau considerată întreruperea tratamentului.

Reînceperea tratamentului și/sau creșterea dozei cu bisoprolol trebuie întotdeauna luată în considerare când pacientul redevine clinic stabil.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Nu există informații referitoare la farmacocinetica bisoprololului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică sau insuficiență renală sau hepatică. Ajustarea dozei la aceste categorii trebuie făcută cu precauție specială.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea acestui medicament la copii, deoarece nu există experiență clinică suficientă referitoare la utilizarea sa la acest grup de pacienți.

Tratamentul cu bisoprolol este în general un tratament de lungă durată. Acest tratament nu trebuie întrerupt brusc, mai ales la pacienții cu boală ischemică cardiacă, deoarece poate determina agravarea clinică a pacientului. Dacă se intenționează întreruperea tratamentului, este recomandată scăderea treptată a dozei.

Mod de administrare

Comprimatele filmate de Bisotens trebuie administrate dimineața și pot fi luate împreună cu alimente. Comprimatele trebuie înghițite cu lichid și nu trebuie mestecate.

4.3 Contraindicații

Bisoprololul este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Insuficiență cardiacă acută sau în timpul episoadelor de insuficiență cardiacă decompensată, ce necesită tratament inotrop administrat pe cale intravenoasă;
- Șoc cardiogen;
- Bloc atrio-ventricular de gradul II sau III;
- Sindromul sinusului bolnav;
- Bloc sino-atrial;
- Hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică <100 mm Hg);
- Bradicardie (frecvență cardiacă <60 bătăi/minut);
- Astm bronșic sever sau bronhopneumopatie cronică obstructivă severă;
- Arteriopatie periferică obstructivă severă și sindrom Raynaud;
- Feocromocitom netratat;
- Acidoză metabolică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu bisoprolol al insuficienței cardiace cronice stabile trebuie inițiat cu o fază de titrare specială (vezi pct. 4.2).

Tratamentul cu bisoprolol nu trebuie întrerupt niciodată brusc, mai ales la pacienții cu boală cardiacă ischemică, decât dacă este clar indicat acest lucru, deoarece poate determina o agravare a stării clinice (vezi pct. 4.2).

Inițierea și întreruperea tratamentului cu bisoprolol necesită monitorizare regulată.

Nu există experiență terapeutică pentru tratamentul cu bisoprolol în insuficiență cardiacă la pacienții cu următoarele boli și afecțiuni:

- diabet zaharat insulino-dependent (tip I);
- afecțiuni severe ale funcției renale;
- afecțiuni severe ale funcției hepatice;
- cardiomiopatie restrictivă;
- boli congenitale ale inimii;
- valvulopatii organice semnificative hemodinamice;
- infarct miocardic în ultimele 3 luni.

Bisoprololul trebuie utilizat cu precauție în:

- bronhospasm (astm bronșic, boală obstructivă a căilor respiratorii);
- diabet zaharat cu variații mari ale valorilor glicemiei. Simptomele hipoglicemiei pot fi mascate (de exemplu, tahicardie, palpitații sau transpirații);
- diete alimentare restrictive;
- tratament de desensibilizare în desfășurare. Similar altor beta-blocante, bisoprololul poate crește atât sensibilitatea la alergeni cât și severitatea reacțiilor anafilactice. Tratamentul cu epinefrină nu dă întotdeauna rezultatele terapeutice așteptate;
- bloc atrio-ventricular de gradul I;
- angină Prinzmetal;
- boală ocluzivă arterială periferică (agravarea simptomelor poate apărea în special la începutul tratamentului);
- anestezie generală.

Deși beta-blocantele cardioselective (beta-1) au efect mai redus asupra funcției pulmonare, în comparație cu beta-blocantele neselective, ca în cazul tuturor reprezentanților acestei clase de medicamente, acestea trebuie evitate la pacienții cu afecțiuni respiratorii obstructive, cu excepția cazurilor în care există motive clinice convingătoare pentru utilizarea lor. Dacă există astfel de cazuri, Bisotens poate fi utilizat cu prudență. În cazul pacienților cu afecțiuni respiratorii obstructive tratamentul cu bisoprolol trebuie inițiat cu cea mai mică doză posibilă, iar pacienții trebuie monitorizați atent în ceea ce privește apariția de noi simptome (de exemplu dispnee, intoleranță la efort, tuse). În astmul bronșic sau alte boli obstructive cronice ale căilor respiratorii, care pot fi manifestate 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.

Utilizarea concomitentă a bisoprololului cu antagoniști ai canalelor de calciu, de tipul verapamilului sau diltiazemului, cu medicamente antiaritmice din clasa I și cu medicamente antihipertensive cu acțiune centrală nu este, în general, recomandată; pentru detalii, vezi pct. 4.5.

Bisoprololul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu psoriazis, doar după evaluarea raportului beneficiu terapeutic/risc potențial.

Bisoprololul trebuie administrat la pacienții cu feocromocitom doar după administrarea unui alfa-blocant. Este necesară monitorizarea strictă a tensiunii arteriale.

Bisoprololul poate masca simptomele tireotxicozei.

La pacienții supuși anesteziei generale, beta-blocantele reduc incidența aritmiilor și a ischemiei miocardice în timpul inducerii anesteziei, intubării și în perioada post-operatorie. De regulă, se recomandă continuarea tratamentului cu beta-blocante în perioada peri-operatorie. Anestezistul trebuie să știe de blocarea receptorilor beta, din cauza potențialelor interacțiuni cu alte medicamente, din care pot rezulta bradiaritmii, atenuarea tahicardiei reflexe și scăderea capacității reflexe de compensare a pierderii de sânge. Dacă se consideră necesară întreruperea tratamentului cu beta-blocante înainte de intervenția chirurgicală, aceasta trebuie făcută treptat și încheiată cu 48 de ore înainte de anestezie, considerându-se că acest interval de timp este suficient pentru reparația sensibilității la catecolamine.

În cazul administrării la sportivi trebuie avut în vedere faptul că bisoprololul poate determina un rezultat pozitiv al testelor anti-doping.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri nerecomandate

Antagoniști ai canalelor de calciu de tip verapamil și într-o măsură mai mică, de tip diltiazem: potențează efectele inotrop și dromotrop negative. Administrarea intravenoasă de verapamil la pacienții sub tratament cu beta-blocante poate determina hipotensiune arterială marcată și bloc atrio-ventricular.

Medicamentele ce acționează la nivel central (de exemplu clonidina, metildopa, moxonidina, rilmenidina)

Utilizarea concomitentă a medicamentelor antihipertensive cu acțiune centrală poate agrava insuficiența cardiacă prin scăderea tonusului central simpatic (reducerea ritmului și debitului cardiac, vasodilatație). Întreruperea bruscă a acestora, mai ales dacă este efectuată înaintea întreruperii beta-blocanților, poate crește riscul efectului de "rebound" al hipertensiunii arteriale.

Medicamente antiaritmice din clasa I (de exemplu chinidina, disopiramida, lidocaina, fenitoina, flecainida, propafenona)

Efectul asupra timpului de conducere atrio-ventricular poate fi potențat și efectul negativ inotrop crescut.

Asocieri care trebuie utilizate cu precauție

Antagoniști ai canalelor de calciu de tip dihidropiridină (de exemplu nifedipină, felodipină și amlodipină): administrarea concomitentă poate crește riscul de hipotensiune arterială și nu poate fi exclusă o creștere a riscului de deteriorare ulterioară a funcției de pompă a ventriculului la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Antiaritmice din clasa III (de exemplu: amiodaronă): pot determina creșterea perioadei de conducere atrială.

Beta-blocantele topice (de exemplu picături oftalmice pentru tratamentul glaucomului): pot potența efectul sistemic al bisoprololului.

Medicamente parasimpatomimetice: utilizarea concomitentă poate crește timpul de conducere atrio-ventricular și riscul de bradicardie.

Insuline sau antidiabetice orale: crește efectul scăderii glicemiei; beta-blocantele pot masca simptomele hipoglicemiei.

Anestezice: beta-blocantele pot atenua tahicardia reflexă și crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale (pentru informații suplimentare despre anestezia generală, vezi pct. 4.4).

Glicozide digitalice: potențează scăderea frecvenței cardiace și creșterea perioadei de conducere atrio-ventriculară.

Derivați de ergotamină: pot diminua efectul hipotensor.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS): pot diminua efectul hipotensor.

Medicamente beta-simpatomimetice (de exemplu: isoprenalina, dobutamina): utilizarea concomitentă cu bisoprolol poate scădea efectul ambelor medicamente.

Simpatomimetice care activează adrenoreceptorii alfa și beta (de exemplu: noradrenalina, adrenalina): asocierea cu bisoprolol poate determina efecte vasoconstrictoare mediate prin receptorii

alfa-adrenergici, ce pot determina creșterea tensiunii arteriale și exacerbarea claudicației intermitente. Aceste interacțiuni pot apărea mai ales în cazul beta-blocanților neselectivi.

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

Rifampicină: poate determina scăderea ușoară a timpului de înjumătățire a bisoprololului probabil datorită efectului de inducție enzimatică, dar fără a face necesară ajustarea dozelor.

Asocieri care trebuie luate în considerare

Mefloquină: determină creșterea riscului de apariție a bradicardiei.

Inhibitori ai monoaminooxidazei (cu excepția inhibitorilor MAO-B): efect hipotensor accentuat al beta-blocanților dar, de asemenea, risc de producere a crizei hipertensive.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Bisoprololul poate determina efecte negative asupra sarcinii sau a fătului/nou-născutului. De regulă, beta-blocanții pot determina diminuarea perfuziei placentare, ceea ce poate determina întârzierea creșterii, moarte intrauterină, avort spontan sau naștere prematură. Reacții adverse cum ar fi bradicardia și hipoglicemia pot să apară la făt și nou-născut. Dacă tratamentul cu beta-blocanți este necesar, sunt preferate blocanții selectivi ai receptorilor beta-1. De aceea, bisoprololul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este neapărat necesar, în condiții de monitorizare a debitului sanguin utero-placentar și a creșterii fetale. Trebuie avute în vedere metode alternative de tratament. În cazul în care se administrează bisoprolol, tratamentul trebuie întrerupt cu 72 ore înainte de data estimată a nașterii. În cazul în care acest lucru nu este posibil, nou-născutul trebuie monitorizat timp de 48-72 ore după naștere pentru a se observa eventuala apariție a hipoglicemiei și bradicardiei. De asemenea Bisotens nu este recomandat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se știe dacă bisoprololul este excretat în laptele matern. De aceea, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu bisoprolol.

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

Într-un studiu efectuat la pacienți cu boală coronariană, bisoprololul nu a afectat capacitatea de a conduce vehicule. Cu toate acestea, în funcție de răspunsul individual al pacienților la tratament, nu pot fi excluse efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acestea trebuie luate în considerare mai ales la inițierea tratamentului și după schimbarea medicației, precum și în cazul consumului concomitent de alcool etilic.

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, stări depresive
- Rare: coșmaruri, halucinații

Tulburări ale sistemului nervos

- Frecvente: amețeli, cefalee (apar mai ales la începutul tratamentului, sunt ușoare și dispar în timpul tratamentului)
- Rare: sincopă

Tulburări oculare

- Rare: diminuarea secreției lacrimale
- Foarte rare: conjunctivită

Tulburări acustice și vestibulare

- Rare: tulburări auditive

Tulburări cardiace

- Foarte frecvente: bradicardie
- Frecvente: agravarea insuficienței cardiace
- Mai puțin frecvente: tulburări ale conducerii atrio-ventriculare

Tulburări vasculare

- Frecvente: senzație de răceală sau amorțeală la nivelul extremităților corpului, hipotensiune arterială
- Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială ortostatică

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: greață, vărsături, diaree, constipație

Tulburări hepatobiliare

- Rare: hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Rare: reacții de hipersensibilitate (prurit, eritem tranzitoriu, erupție cutanată tranzitorie)
- Foarte rare: psoriazis sau agravarea leziunilor psoriazice deja existente, erupție cutanată asemănătoare celei psoriazice, alopecie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

- Mai puțin frecvente: slăbiciune musculară, crampe musculare

Tulburări ale aparatului genital și sâmului

- Rare: tulburări ale potenței

Tulburări generale

- Frecvente: stare de fatigabilitate, senzație de epuizare

Investigații diagnostice

- Rare: hipertrigliceridemie, creșterea concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice (GOT, GPT).

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

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 – RO

Tel: + 4 0757 117 259

4.9 Supradozaj

Simptome

În cazul supradozajului (de exemplu, doze zilnice de 15 mg în locul dozei de 7,5 mg) au fost raportate bloc AV de gradul III, bradicardie și amețeli. În general, cele mai frecvente semne ale supradozării sunt bradicardia, hipotensiunea arterială, bronhospasmul, insuficiența cardiacă acută și hipoglicemia. Până în prezent, s-au raportat câteva cazuri de supradozaj (doză maximă: 2000 mg) cu bisoprolol, la pacienți cu hipertensiune arterială și/sau ischemie coronariană, care au prezentat bradicardie și/sau hipotensiune arterială; toți pacienții s-au recuperat. Există o variație mare de sensibilitate individuală la administrarea unei doze unice mari de bisoprolol, iar pacienții cu insuficiență cardiacă sunt, probabil, foarte sensibili. Prin urmare, la acești pacienți este obligatorie inițierea tratamentului prin creșterea gradată a dozelor, conform schemei terapeutice prezentate la pct. 4.2.

Tratament

În caz de supradozaj, se recomandă întreruperea tratamentului cu bisoprolol și administrarea unei terapii simptomatice și de susținere. Date limitate indică faptul că bisoprololul este greu dializabil. Pe baza acțiunilor farmacologice și ale recomandărilor pentru alte beta-blocante, trebuie luate în considerare măsurile generale de susținere, când sunt justificate din punct de vedere clinic.

Bradycardie: Administrarea intravenoasă de atropină. Dacă răspunsul nu este adecvat, poate fi administrată ca măsură de precauție isoprenalina sau alt medicament cu efect cronotrop pozitiv. În unele situații, inserția transvenoasă a unui pacemaker poate fi necesară.

Hipotensiune arterială: Trebuie administrate intravenos fluide și vasopresoare. Administrarea intravenoasă de glucagon poate fi utilă.

Bloc atrio-ventricular de gradul II sau III: Pacienții trebuie atent monitorizați și tratați cu isoprenalină în perfuzie sau aplicarea temporară a unui pacemaker.

Agravarea temporară a insuficienței cardiace: Administrarea intravenoasă de diuretice, medicamente inotrope, medicamente vasodilatatoare.

Bronhospasm: Administrarea de medicamente bronhodilatatoare, cum sunt isoprenalina, beta-2-simpatomimeticele sau aminofilina.

Hipoglicemie: Administrare intravenoasă de glucoză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente betablocante, betablocante selective, codul ATC: C07AB07

Mecanism de acțiune

Bisoprololul este un beta-blocant cardioselectiv cu afinitate crescută pentru receptorii adrenergici beta-1 de la nivelul cordului. Este lipsit de activitate simpatomimetică intrinsecă și nu are efect stabilizator de membrană relevant 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. Așadar, 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 plasmatice. Mecanismul antianginos: diminuarea activității inimii și scăderea necesarului de oxigen, având ca efect ameliorarea sau dispariția simptomelor.

În cazul administrării la pacienții cu boală coronariană fără insuficiență cronică, bisoprololul reduce frecvența cardiacă și volumul bătaie, reducând astfel debitul cardiac și consumul de oxigen. În cazul administrării cronice, scade rezistența periferică crescută inițial.

Eficacitate și siguranță clinică

În studiul CIBIS II au fost incluși 2647 pacienți. 83% (n=2202) au fost în clasa NYHA III și 17% (n=445) au fost în clasa NYHA IV. Pacienții au prezentat insuficiență cardiacă sistolică stabilă (fracție de ejeție < 35%, evidențiată prin ecocardiografie). Mortalitatea totală a fost redusă de la 17,3% la 11,8% (reducere relativă de 34%). A fost observată o scădere a morții subite (3,6% comparativ cu 6,3%, reducere relativă 36%). În final, a fost observată o îmbunătățire semnificativă a stării funcționale, conform clasificării NYHA. În timpul fazei de inițiere și titrare a tratamentului cu bisoprolol administrat în spital, a fost observată bradicardie (0,53%), hipotensiune arterială (0,23%) și decompensare acută (4,97%), cu frecvență similară grupului placebo (0%, 0,3% și, respectiv 6,74%). Numărul de accidente vasculare cerebrale severe și fatale în timpul perioadei totale de studiu a fost de 20 în grupul cu bisoprolol și 15 în grupul placebo.

În studiul CIBIS III s-au investigat 1010 pacienți cu vârstă > 65 de ani cu insuficiență cardiacă cronică ușoară până la moderată (CHF; clasa NYHA II sau III) și cu fracție de ejeție a ventriculului stâng < 35%, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori ECA, medicamente beta-blocante sau blocante ale receptorilor angiotensinei. După un tratament de inițiere de 6 luni cu bisoprolol sau enalapril, pacienții au fost tratați cu o combinație de bisoprolol și enalapril, timp de 6 până la 24 de luni.

Când bisoprololul a fost utilizat ca tratament inițial timp de 6 luni, a apărut o tendință de creștere a frecvenței agravării insuficienței cardiace cronice. În cadrul analizei protocolului nu a fost demonstrată inferioritatea tratamentului inițiat cu bisoprolol, comparativ cu tratamentul inițiat cu enalapril, cu toate că cele două modalități de inițiere ale tratamentului pentru insuficiență cardiacă cronică au arătat o incidență similară în criteriul de evaluare primar combinat, în ceea ce privește mortalitatea și spitalizarea la sfârșitul studiului (32,4% în grupul celor inițiați cu bisoprolol comparativ cu 33,1% în grupul celor inițiați cu enalapril din populația protocolului). Studiul arată că bisoprololul poate fi utilizat, de asemenea, la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică ușoară până la moderată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, bisoprololul este bine absorbit și are o biodisponibilitate de aproximativ 90%.

Distribuție

Aproximativ 30% din cantitatea de bisoprolol absorbită se leagă de proteinele plasmatice. Prin urmare, nu apar interacțiuni cu alte medicamente, în sensul deplasării acestora de la nivelul locurilor de legare ale acestora de proteinele plasmatice. Volumul de distribuție este de 3,5 l/kg.

Metabolizare și eliminare

Valoarea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare este mare, de 10-12 ore, ceea ce asigură un efect eficient de 24 de ore după administrarea zilnică a unei singure doze.

Eliminarea bisoprololului din organism se realizează pe 2 căi: 50% este metabolizat în ficat la metaboliți inactivi care sunt eliminați prin rinichi, 50% este excretat renal sub formă nemetabolizată. Mai puțin de 2% este excretat prin fecale.

Profilul farmacocinetic al bisoprololului este liniar și independent de vârstă.

Grupe speciale de pacienți

Deoarece eliminarea se face în aceeași proporție pe cale renală și hepatică, la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală nu este necesară ajustarea dozei. Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă și insuficiență hepatică sau renală nu a fost studiată. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (stadiul III NYHA) valorile plasmatiche ale bisoprololului sunt mai ridicate și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit în comparație cu voluntarii sănătoși. Concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru este de 64 ± 21 ng/ml după o doză zilnică de 10 mg, iar 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 beta-blocante, bisoprololul a determinat toxicitate maternă (diminuarea aportului alimentar și scăderea în greutate) și embrio-fetală (creșterea incidenței resorbțiilor, greutate scăzută a puilor la naștere, întârziere a dezvoltării fizice) în cazul utilizării dozelor mari, dar nu a avut efect teratogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Bisotens 5 mg comprimate filmate

Nucleu:

Celuloză microcristalină

Amidon parțial pregelatinizat

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu.

Film:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350

Talc

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172).

Bisotens 10 mg comprimate filmate

Nucleu:

Celuloză microcristalină

Amidon parțial pregelatinizat

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu.

Film:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350

Talc

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA.
Str. Valea Lupului nr.1, 707410 Iași,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bisotens 5 mg comprimate filmate
12070/2019/01

Bisotens 10 mg comprimate filmate
12071/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019