

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sobyc 2,5 mg comprimate filmate
Sobyc 5 mg comprimate filmate
Sobyc 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține fumarat de bisoprolol 2,5 mg.
Fiecare comprimat filmat conține fumarat de bisoprolol 5 mg.
Fiecare comprimat filmat conține fumarat de bisoprolol 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Sobyc 2,5 mg: comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, ovale, ușor biconvexe, marcate pe una dintre fețe (lungime: 8,3–8,7 mm, lățime: 5,5 mm, grosime: 2,8–3,6 mm). Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Sobyc 5 mg: comprimate filmate de culoare galben maroniu deschis, ovale, ușor biconvexe, marcate pe una dintre fețe (lungime: 8,3–8,7 mm, lățime: 5,5 mm, grosime: 2,8–3,6 mm). Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Sobyc 10 mg: comprimate filmate de culoare galben maroniu deschis, rotunde, ușor biconvexe cu margini teșite, marcate pe una dintre fețe (diametrul: 10,0–10,3 mm, grosime: 2,8–3,6 mm). Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

Tratamentul bolii cardiace ischemice (angină pectorală).

Tratamentul insuficienței cardiace cronice stabile cu funcție sistolică ventriculară redusă, în asociere cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), diuretice și, opțional, glicozide cardiace (pentru informații suplimentare vezi pct 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul hipertensiunii arteriale și al anginei pectorale cronice stabile

Adulți

Doza trebuie ajustată individual. Doza uzuală este de 10 mg o dată pe zi, iar doza maximă recomandată este de 20 mg pe zi. La unii pacienți poate fi adecvată doza de 5 mg pe zi.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ușoară până la moderată, în mod normal nu este necesară ajustarea dozei.

La pacienții cu insuficiență renală severă terminală (clearance al creatininei < 20 ml/min) sau insuficiență hepatică severă, doza de bisoprolol nu trebuie să depășească 10 mg o dată pe zi. Trebuie utilizată o doză mai mică. Există date limitate privind utilizarea bisoprololului la pacienții care efectuează ședințe de dializă, dar nu există date care să recomande ajustarea dozei.

Vârstnici

În mod normal nu este necesară ajustarea dozei, dar pentru unii pacienți doza de 5 mg pe zi poate fi adecvată; similar altor adulți, în cazul insuficienței renale sau hepatice severe, poate fi necesară scăderea dozei.

Copii și adolescenți

Nu există experiență cu privire la utilizarea bisoprolol la copii și adolescenți, prin urmare nu este recomandată administrarea la această grupă 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 cazul agravării tranzitorii a insuficienței cardiace, al hipotensiunii arteriale sau bradicardiei, este recomandată reconsiderarea dozelor medicamentelor administrate concomitent. De asemenea, poate fi necesară scăderea temporară a dozei de bisoprolol sau considerarea întreruperii 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.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Nu există experiență cu privire la utilizarea bisoprolol la copii și adolescenți, prin urmare nu este recomandată administrarea la această grupă de pacienți.

Tratamentul cu bisoprolol este în general un tratament de lungă durată. Tratamentul cu bisoprolol 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

Administrare orală.

Sobyc trebuie administrat dimineața și poate fi administrat cu alimente. Comprimatele trebuie înghițite cu lichid și nu trebuie mestecate.

4.3 Contraindicații

Bisoprololul este contraindicat la pacienții cu:

- hipersensibilitate la bisoprolol 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 (AV) de gradul II sau III (fără pacemaker)
- sindrom de sinus bolnav
- bloc sino-atrial

- bradicardie simptomatică (frecvență cardiacă sub 60 bătăi/minut înaintea inițierii tratamentului)
- hipotensiune arterială simptomatică (tensiune arterială sistolică <100 mmHg)
- astm bronșic sever sau boală pulmonară obstructivă cronică severă
- forme severe de boală ocluzivă arterială periferică sau forme severe de sindrom Raynaud
- feocromocitom netratat (vezi secțiunea 4.4)
- 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 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 hemodinamic
- 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).
- repaus alimentar strict
- 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).

La pacienții cărora li se efectuează anestezie generală, blocarea receptorilor beta reduce incidența aritmiilor și a ischemiei miocardice în timpul inducției și intubării și în perioada post-operatorie. Perioperator, este recomandată în mod frecvent menținerea blocării receptorilor beta. 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.

Utilizarea concomitentă a bisoprololului cu antagoniști 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.

În astmul bronșic sau în altă boală pulmonară obstructivă cronică simptomatică, este recomandat tratament

concomitent cu bronhodilatatoare. Ocazional, la pacienții cu astm bronșic poate apărea o creștere a rezistenței căilor respiratorii, prin urmare poate fi necesară creșterea dozei de beta₂- stimulante.

Pacienților cu psoriazis sau cu antecedente de psoriazis nu trebuie să li se administreze beta-blocante (de exemplu bisoprolol), decât după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu.

La pacienții cu feocromocitom, bisoprololul nu trebuie administrat înainte de blocarea receptorilor alfa.

În timpul tratamentului cu bisoprolol, simptomele tireotxicozei pot fi mascate.

Similar altor beta-blocante, bisoprololul poate determina creșterea sensibilității la alergeni și exacerbează simptomele reacției anafilactice.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

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 Influență negativă asupra contractilității și conducerii atrio-ventriculare. Administrarea intravenoasă de verapamil la pacienții sub tratament cu beta-blocante poate determina hipotensiune arterială marcată și bloc atrio-ventricular.

Medicamente antiaritmice din clasa I (de exemplu: quinidina, disopiramida, lidocaina, fenitoina; flecainidă, propafenonă)

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

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

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

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.

Medicamente antiaritmice din clasa a III-a (de exemplu: amiodarona)

Efectul asupra timpului de conducere atrio-ventricular poate fi potențat.

Beta-blocanții topici (de exemplu picături de ochi pentru tratamentul glaucomului)

Pot potența efectul sistemic al bisoprololului.

Medicamente parasimpatomimetice

Utilizarea concomitentă poate crește timpul de conducere atrio-ventricular și riscul de bradicardie.

Insulină și medicamente antidiabetice orale

Crește efectul scăderii glicemiei. Blocada beta-adrenoreceptorilor poate masca simptomele hipoglicemiei.

Anestezice

Atenuarea tahicardiei reflexe și creșterea riscului de hipotensiune arterială (pentru informații suplimentare despre anestezia generală vezi pct. 4.4).

Glicozide digitalice

Scăderea ritmului cardiac, creșterea timpului de conducere atrio-ventricular.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

AINS pot reduce efectul hipotensiv al bisoprololului.

Medicamente beta-simpatomimetice (de exemplu: isoprenalina, dobutamina)

Utilizarea concomitentă cu bisoprololul poate scădea efectul ambelor medicamente.

Simpatomimetice care activează adrenoreceptorii alfa și beta (de exemplu: noradrenalina, adrenalina)

Asocierea cu bisoprololul 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: antidepressive triciclice, barbiturice, fenotiazine) poate crește riscul de hipotensiune arterială.

Asocieri ce trebuie luate în considerare

Meflochină

Risc crescut de bradicardie.

Inhibitori ai monoaminoxidazei (cu excepția inhibitorilor MAO-B)

Efect hipotensor accentuat al beta-blocanților dar, de asemenea, risc de producere al puseului hipertensiv.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Efectele farmacologice ale bisoprololului pot fi dăunătoare asupra sarcinii și/sau asupra fătului/nou-născutului. În general, blocanții receptorilor beta adrenergici reduc irigarea placentei, efect asociat cu întârzierea creșterii, deces intrauterin, avort sau naștere prematură. La fetus sau la nou născut pot apărea reacții adverse (de exemplu hipoglicemia și bradicardia). Dacă tratamentul cu blocante ale receptorilor beta adrenergici este necesar, se preferă blocanți selectivi ai receptorilor beta₁.

Bisoprololul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Dacă tratamentul este indicat, trebuie monitorizat fluxul sanguin uteroplacentar și creșterea fetală.

În cazul efectelor dăunătoare asupra sarcinii sau fătului, trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Nou-născutul trebuie atent monitorizat. În primele 3 zile de tratament, pot apărea simptome de hipoglicemie și bradicardie.

Alăptarea

Nu există date disponibile cu privire la excreția bisoprololului în laptele matern uman. Prin urmare, în timpul tratamentului cu bisoprolol nu este recomandată alăptarea.

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

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

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
<i>Tulburări psihice</i>			tulburări ale somnului, depresie	coșmaruri, halucinații	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		amețeli, cefalee		sincopă	
<i>Tulburări oculare</i>				scăderea secreției lacrimale (de luat în considerare dacă pacientul poartă lentile de contact)	conjunctivită
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				tulburări ale auzului	
<i>Tulburări cardiace</i>	bradicardie	agravarea insuficienței cardiace	tulburări ale conducerii AV		
<i>Tulburări vasculare</i>		senzație de frig sau amorțeală a extremităților, hipotensiune arterială	hipotensiune arterială ortostatică		
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			bronhospasm la pacienții cu astm bronșic sau antecedente de boală pulmonară obstructivă	rinită alergică	

<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		simptome gastrointestinale, cum sunt greața, vărsăturile, diareea, constipația			
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				hepatită	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>				reacții de hipersensibilitate (prurit, eritem tranzitoriu, erupție cutanată tranzitorie)	alopecie, beta-blocantele pot determina agravarea psoriazisului sau pot induce o erupție asemănătoare psoriazisului
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			slăbiciune musculară și crampe musculare		
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i>				tulburări ale potenței	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		astenie, fatigabilitate			
<i>Investigații diagnostice</i>				creșterea trigliceridemieii, creșterea concentrațiilor 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

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

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.

Abordare terapeutică

În cazul de supradozaj se recomandă întreruperea tratamentului cu bisoprolol și administrarea unei terapii simptomatice și de susținere.

Datele 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, beta2-simpatomimeticele sau aminofilina.

Hipoglicemie: Administrare intravenoasă de glucoză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: sistem cardiovascular; betablocante selective, codul ATC: C07AB07.

Mecanism de acțiune

Bisoprololul este un blocant selectiv potent al receptorilor beta₁ adrenergici, lipsit de activitate simpatomimetică intrinsecă și fără activitate relevantă de stabilizare membranară. Are afinitate scăzută pentru receptorii beta₂ din mușchii netezi de la nivelul bronhiilor și vaselor, precum și pentru receptorii beta₂ implicați în reglarea metabolismului. Prin urmare, nu este de așteptat ca bisoprololul să influențeze rezistența căilor respiratorii și efectele metabolice mediate beta₂. Selectivitatea beta₁ depășește intervalul dozelor terapeutice.

Efecte farmacodinamice

Similar altor beta₁-blocante, mecanismul de acțiune în hipertensiunea arterială este neclar, dar este cunoscut că bisoprololul scade marcant nivelul reninei plasmatic.

La pacienți cu angină pectorală, blocarea receptorilor cardiaci beta₁ determină o diminuare a activității cardiace și, prin urmare, scăderea consumului de oxigen al miocardului. Astfel, bisoprololul elimină sau reduce eficace simptomatologia.

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 compensată (fracție de ejeție $\leq 35\%$, 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 $\leq 35\%$, 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

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

Metabolizare și eliminare

Bisoprololul este eliminat din organism pe 2 căi: 50% este metabolizat la nivel hepatic în metaboliți inactivi, care sunt eliminați pe cale renală; restul de 50% este excretat sub formă nemodificată pe cale renală. Clearance-ul total este de aproximativ 15 l/oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare

(10-12 ore) asigură o eficacitate de 24 de ore după administrarea unei doze zilnice unice.

Linearitate

Cinetica bisoprololului este lineară și independentă 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

Nucleu

Celuloză microcristalină
Amidonglicolat de sodiu tip A
Povidonă K30
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu (E470b)

Film

Hipromeloză 2910
Macrogol 400
Dioxid de titan (E171)
Talc
Oxid galben de fer (E172) –numai pentru comprimatele filmate de 5 mg și 10 mg
Oxid roșu de fer (E172) -numai pentru comprimatele filmate de 5 mg și 10 mg

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (Al/Al): cutie cu 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 și 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11348/2019/01 – ambalaj cu 10 comprimate filmate
11348/2019/02 – ambalaj cu 20 comprimate filmate
11348/2019/03 – ambalaj cu 28 comprimate filmate
11348/2019/04 – ambalaj cu 30 comprimate filmate
11348/2019/05 – ambalaj cu 50 comprimate filmate
11348/2019/06 – ambalaj cu 56 comprimate filmate
11348/2019/07 – ambalaj cu 60 comprimate filmate
11348/2019/08 – ambalaj cu 84 comprimate filmate
11348/2019/09 – ambalaj cu 90 comprimate filmate
11348/2019/10 – ambalaj cu 100 comprimate filmate

11349/2019/01 – ambalaj cu 10 comprimate filmate
11349/2019/02 – ambalaj cu 20 comprimate filmate
11349/2019/03 – ambalaj cu 28 comprimate filmate
11349/2019/04 – ambalaj cu 30 comprimate filmate
11349/2019/05 – ambalaj cu 50 comprimate filmate
11349/2019/06 – ambalaj cu 56 comprimate filmate
11349/2019/07 – ambalaj cu 60 comprimate filmate
11349/2019/08 – ambalaj cu 84 comprimate filmate
11349/2019/09 – ambalaj cu 90 comprimate filmate
11349/2019/10 – ambalaj cu 100 comprimate filmate

11350/2019/01 – ambalaj cu 10 comprimate filmate
11350/2019/02 – ambalaj cu 20 comprimate filmate
11350/2019/03 – ambalaj cu 28 comprimate filmate
11350/2019/04 – ambalaj cu 30 comprimate filmate
11350/2019/05 – ambalaj cu 50 comprimate filmate
11350/2019/06 – ambalaj cu 56 comprimate filmate
11350/2019/07 – ambalaj cu 60 comprimate filmate
11350/2019/08 – ambalaj cu 84 comprimate filmate

11350/2019/09 – ambalaj cu 90 comprimate filmate
11350/2019/10 – ambalaj cu 100 comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2021