**AUTORIZAŢIE DE PUNERE PE PIAŢĂ NR. 10221/2017/01**  *Anexa 2*

 **NR. 10222/2017/01 Rezumatul caracteristicilor produsului**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

BOREZ 5 mg comprimate filmate

BOREZ 10 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Borez 5 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conţine bisoprolol fumarat 5 mg, echivalent cu bisoprolol 4,24 mg.

Borez 10 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conţine bisoprolol fumarat 10 mg, echivalent cu bisoprolol 8,49 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

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

Borez 10 mg comprimate filmate: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galben închis (ocru), , cu o linie mediană pe una dintre feţe. Dimensiunea fiecărui comprimat filmat este de 7,0 mm Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

**4. DATE CLINICE**

**4.1. Indicaţii terapeutice**

Hipertensiune arterială

Angină pectorală

Tratamentul insuficienţei cardiace cronice stabile cu funcţie sistolică redusă a ventriculului stâng, ca adjuvant la tratamentul cu inhibitori ai ECA şi diuretice şi, opţional, cu glicozide digitalice (pentru informaţii suplimentare vezi pct. 5.1).

Borez este indicat pentru tratamentul la adulţi.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

***Doze:***

*Hipertensiune arterială/Angină pectorală*

Doza administrată trebuie ajustată individual, luându-se în considerare în special frecvenţa cardiacă şi eficacitatea terapeutică. Este recomandată iniţierea tratamentului cu o doză zilnică de 5 mg. Doza uzuală este de 10 mg o dată pe zi, cu o doză maximă recomandată de 20 mg pe zi.

*Pacienţi cu insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică*

În mod normal, ajustarea dozei nu este necesară la pacienţii cu tulburări uşoare până la moderate ale funcţiei hepatice sau ale funcţiei renale. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min) şi la pacienţii cu tulburări severe ale funcţiei hepatice nu trebuie depăşită doza zilnică de bisoprolol fumarat 10 mg. Experienţa privind utilizarea bisoprololului la pacienţii care efectuează şedinţe de dializă este limitată. Cu toate acestea, nu există date conform cărora schema terapeutică trebuie modificată.

*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei. Este recomandată iniţierea tratamentului cu cea mai mică doză posibilă.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea Borez la copii şi adolescenţi nu au fost încă stabilite.

Nu există date disponibile.

*Întreruperea tratamentului:*

Tratamentul nu trebuie întrerupt în mod brusc (vezi pct. 4.4). Doza trebuie redusă în mod lent, prin înjumătăţirea dozei, la interval de o săptămână.

***Tratamentul insuficienţei cardiace cronice stabile***

Tratamentul standard al insuficienţei cardiace cronice constă în administrarea unui inhibitor al ECA (sau un blocant al receptorilor angiotensinei, în cazul intoleranţei la inhibitorii ECA), unui medicament beta-blocant, utilizarea de diuretice şi, atunci când este cazul, glicozide cardiace. Atunci când se iniţiază tratamentul cu bisoprolol, pacienţii trebuie să fie stabilizaţi (fără insuficienţă cardiacă acută).

Este recomandat ca medicul curant să aibă experienţă în tratamentul insuficienţei cardiace cronice.

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

*Faza de stabilire treptată a dozei*

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

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

- 1,25 mg o dată pe zi, timp de o săptămână - dacă doza este bine tolerată, se creşte la

- 2,5 mg o dată pe zi, timp de încă o săptămână - dacă doza este bine tolerată, se creşte la

- 3,75 mg o dată pe zi, timp de încă o săptămână - dacă doza este bine tolerată, se creşte la

- 5 mg o dată pe zi, timp de alte 4 săptămâni - dacă doza este bine tolerată, se creşte la

- 7,5 mg o dată pe zi, timp de alte 4 săptămâni - dacă doza este bine tolerată, se creşte la

- 10 mg o dată pe zi, ca tratament de întreţinere.

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

Pentru faza iniţială 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 (frecvenţă cardiacă, tensiune arterială) şi a simptomelor de agravare a insuficienţei cardiace. Simptomele pot apare încă din prima zi a iniţierii tratamentului.

*Modificarea tratamentului*

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

În cazul agravării tranzitorii a insuficienţei cardiace, apariţiei 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 şi/sau creşterea treptată a dozei de bisoprolol trebuie avute întotdeauna în vedere după reechilibrarea pacientului.

*Durata tratamentului*

În general, tratamentul insuficienţei 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 pacienţii cu cardiopatie ischemică, tratamentul nu trebuie întrerupt brusc. Se recomandă reducerea treptată a dozei zilnice.

*Insuficienţă renală sau hepatică*

Nu există informaţii cu privire la farmacocinetica bisoprololului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi insuficienţă hepatică sau renală. Prin urmare, creşterea treptată a dozei la aceste grupe de pacienţi trebuie realizată cu mai multă prudenţă.

*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea Borez la copii şi adolescenţi nu au fost încă stabilite.

Nu sunt disponibile date.

***Mod de administrare:***

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

**4.3 Contraindicaţii**

Bisoprololul este contraindicat în:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1;

- Insuficienţă cardiacă acută sau agravare a insuficienţei cardiace, care necesită tratament inotrop administrat pe cale i.v.;

- Şoc cardiogen;

- Bloc AV de gradul doi sau trei (fără pacemaker);

- Sindrom de sinus bolnav;

- Bloc sinoatrial;

- Bradicardie simptomatică;

- Hipotensiune arterială simptomatică;

- Astm bronşic sever;

- Forme severe ale bolii arteriale ocluzive periferice şi sindrom Raynaud;

- Feocromocitom netratat (vezi pct. 4.4);

- Acidoză metabolică.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Tratamentul insuficienţei cardiace cronice stabile cu bisoprolol trebuie iniţiat cu o fază specială de creştere treptată a dozei (vezi pct. 4.2).

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

Iniţierea tratamentului insuficienţei cardiace cronice stabile cu bisoprolol necesită monitorizarea periodică. Pentru doze şi mod de administrare, vezi pct. 4.2.

Există risc de infarct miocardic şi de moarte subită dacă tratamentul este întrerupt brusc la pacienţii cu cardiopatie ischemică (vezi pct. 4.2).

Bisoprololul trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu hipertensiune arterială sau angină pectorală şi insuficienţă cardiacă concomitentă.

Bisoprololul trebuie utilizat cu prudenţă în:

- bronhospasm (astm bronşic, 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-blocantelor, 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 bronşic sau alte boli obstructive cronice ale căilor respiratorii, care pot fi manifeste clinic, tratamentul bronhodilatator trebuie administrat concomitent. Pacienţii cu astm bronşic pot prezenta ocazional o creştere a rezistenţei căilor aeriene, care poate necesita creşterea dozelor medicamentelor beta-2 agoniste.

- diabet zaharat cu variaţii mari ale valorilor glicemiei. Simptomele hipoglicemiei (de exemplu tahicardie, palpitaţii sau transpiraţii) pot fi mascate;

- repaus alimentar strict

- terapie de desensibilizare în desfăşurare. Similar altor beta-blocante, bisoprololul poate creşte deopotrivă sensibilitatea la alergeni şi severitatea reacţiilor anafilactice. Tratamentul cu adrenalină nu determină întotdeauna efectul terapeutic anticipat.

- bloc AV de gradul întâi

- angină Prinzmetal

- afecțiune arterială ocluzivă periferică (poate avea loc agravarea simptomelor, în special la începutul tratamentului)

- anestezie generală

La pacienţii cărora li se efectuează o anestezie generală, beta-blocantele reduc incidenţa aritmiilor şi ischemiei miocardice în timpul inducerii anesteziei, intubării şi 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 interacţiuni cu alte medicamente, care poate duce la bradiaritmii, atenuare a tahicardiei reflexe şi scădere a reflexului de compensare a depleţiei volemice. Dacă se consideră necesară întreruperea tratamentului cu beta-blocante înaintea intervenţiei chirurgicale, aceasta trebuie efectuată treptat şi terminată cu aproximativ 48 ore înaintea anesteziei.

În prezent nu există experienţă terapeutică privind tratamentul cu bisoprolol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu următoarele afecţiuni concomitente şi în următoarele situaţii:

- diabet zaharat insulino-dependent (de tip I);

- insuficienţă renală severă;

- insuficienţă hepatică severă;

- cardiomiopatie restrictivă;

- cardiopatie congenitală;

- valvulopatie organică, semnificativă din punct de vedere hemodinamic;

- infarct miocardic în cursul ultimelor trei luni.

Pacienţilor 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 şi riscuri.

La pacienţii 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 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

***Administrare concomitentă nerecomandată***

Blocantele canalelor de calciu de tipul verapamilului şi, într-o măsură mai mică, de tipul diltiazemului: influenţă negativă asupra contractilităţii şi conducerii atrio-ventriculare. Administrarea intravenoasă a verapamilului la pacienţii trataţi cu beta-blocante poate determina hipotensiune arterială marcată şi bloc atrio-ventricular.

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

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

***Administrare concomitentă care necesită măsuri de precauţie***

Blocantele canalelor de calciu de tipul dihidropiridinelor, cum sunt felodipina, nifedipina şi amlodipina: administrarea concomitentă poate creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale şi nu poate fi exclus riscul de deteriorare suplimentară a funcţiei de pompă ventriculară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

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

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 şi poate creşte riscul de bradicardie.

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

Medicamentele anestezice: atenuare a tahicardiei reflexe şi creştere a riscului de hipotensiune arterială (pentru informaţii suplimentare privind anestezia generală, vezi pct. 4.4).

Glicozide digitalice: scădere a frecvenţei cardiace şi creştere a timpului de conducere atrio-ventriculară.

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

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

Medicamentele simpatomimetice care activează deopotrivă receptorii alfa- şi beta-adrenergici (de exemplu noradrenaliana, adrenalina): administrarea concomitentă cu bisoprololul poate augmenta efectele vasoconstrictoare mediate de receptorii alfa-adrenergici ale acestor medicamente, determinând creşterea tensiunii arteriale şi exacerbarea claudicaţiei intermitente. Aceste interacţiuni sunt mai probabile în cazul beta-blocantelor neselective.

Administrarea concomitentă cu medicamente antihipertensive şi cu alte medicamente cu potenţial de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu antidepresive triciclice, barbiturice, fenotiazine) poate creşte riscul de hipotensiune arterială.

***Administrare concomitentă care trebuie luată în considerare***

Meflochina: risc crescut de bradicardie

Inhibitori de monoaminoxidază (cu excepţia inhibitorilor MAO-B): creştere a efectului hipotensiv al medicamentelor beta-blocante dar şi risc de criză hipertensivă.

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

***Sarcina***

Efectele farmacologice ale bisoprololului pot fi nocive asupra sarcinii şi/sau asupra fătului/nou-născutului. În general, medicamentele blocante beta-adrenergice reduc perfuzia placentară, care a fost asociată cu un retard al creşterii, deces intrauterin, avort sau naştere prematură. Reacţiile adverse (de exemplu hipoglicemie şi bradicardie) pot apare la făt şi 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 excepţia cazurilor în care este strict necesar. Dacă tratamentul cu bisoprolol este considerat necesar, fluxul sanguin utero-placentar şi creşterea fetală trebuie monitorizate. În cazul unor efecte nocive asupra sarcinii sau fătului, trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Nou-născutul trebuie monitorizat cu atenţie. Simptomele de hipoglicemie şi bradicardie apar, în general, în decursul primelor 3 zile de viaţă.

***Alăptarea***

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

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Un studiu efectuat asupra bolnavilor cu boală ischemică coronariană nu a demonstrat afectarea capacităţii de conducere a vehiculelor. Şi totuşi, datorită răspunsului individual al pacienţilor 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 medicaţiei sau în cazul consumului de alcool.

**4.8. Reacţii adverse**

Frecvenţa reacţiilor adverse specificate la acest punct este clasificată după cum urmează:

Foarte frecvente (≥1/10),

Frecvente (≥1/100 şi <1/10),

Mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100),

Rare (≥1/10000 şi <1/1000),

Foarte rare (<1/10000),

Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tulburări psihice**:

Mai puţin frecvente: tulburări ale somnului, depresie.

Rare: coşmaruri, halucinaţii.

**Tulburări ale sistemului nervos**

Frecvente: ameţeli\*, 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 şi vestibulare:**

Rare: tulburări auditive.

**Tulburări cardiace:**

Foarte frecvente: bradicardie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică.

Frecvente: exacerbare a insuficienţei cardiace la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică.

Mai puţin frecvente: tulburări de conducere AV. Agravare a insuficienţei cardiace preexistente (la pacienţii cu hipertensiune arterială sau angină pectorală), bradicardie (la pacienţii cu hipertensiune arterială sau angină pectorală).

**Tulburări vasculare:**

Frecvente: senzaţie de răceală şi furnicături la nivelul extremităţilor, hipotensiune arterială la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială la pacienții cu angină pectorală sau hipertensiune arterială.

**Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:**

Mai puţin frecvente: bronhospasm la pacienţii cu astm bronşic sau cu antecedente de boală obstructivă a căilor respiratorii.

Rare: rinită alergică.

**Tulburări gastro-intestinale:**

Frecvente: tulburări gastrointestinale cum sunt greaţă, vărsături, diaree şi constipaţie.

**Tulburări hepatobiliare:**

Rare: hepatită.

**Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:**

Rare: reacţii de hipersensibilitate (prurit, eritem, erupţie cutanată tranzitorie).

Foarte rare: medicamentele beta-blocante pot provoca sau agrava psoriazisul sau pot induce erupţii cutanate de tip psoriaziform, alopecie.

**Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv:**

Mai puţin frecvente: slăbiciune şi crampe musculare

**Tulburări ale aparatului genital şi sânului:**

Rare: tulburări ale potenţei

**Tulburări generale:**

Frecvente: oboseală\*, astenie la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

Mai puțin frecvente: astenie la pacienții cu hipertensiune arterială sau angină pectorală

**Investigaţii diagnostice:**

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

\* Aceste simptome apar în special la începutul tratamentului, la pacienţii cu hipertensiune arterială sau angină pectorală. În general, acestea sunt de intensitate uşoară şi dispar în decurs de 1 - 2 săptămâni.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucureşti 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: [www.anm.ro](http://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, insuficienţă cardiacă acută şi hipoglicemie. Până în prezent s-au raportat câteva cazuri de supradozaj cu bisoprolol la pacienţi cu hipertensiune arterială şi/sau coronaropatie, care au prezentat bradicardie şi/sau hipotensiune arterială; toţi pacienţii s-au recuperat. Există mari variaţii inter-individuale ale sensibilităţii la o doză unică crescută de bisoprolol, iar pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt, probabil, foarte sensibili. Prin urmare, este obligatoriu faptul ca la aceşti pacienţi să se iniţieze tratamentul cu o creştere progresivă a dozei, conform schemei terapeutice prezentate la pct. 4.2.

Tratament

În caz de supradozaj, tratamentul cu bisoprolol trebuie întrerupt şi trebuie instituit tratament de susţinere a funcţiilor vitale şi simptomatic. Datele limitate sugerează că bisoprololul este greu dializabil. Pe baza acţiunilor farmacologice anticipate şi 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 prudenţă izoprenalina sau un alt medicament cronotrop pozitiv. În unele situaţii, poate fi necesară introducerea transvenoasă a unui pacemaker.

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

Bloc AV (de gradul doi sau trei): pacienţii trebuie monitorizaţi atent şi trataţi cu perfuzie cu izoprenalină sau prin introducerea pe cale intravenoasă a unui pacemaker cardiac.

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

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

Hipoglicemie: administrare de glucoză pe cale intravenoasă.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

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

***Mecanism de acţiune şi efecte farmacodinamice***

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

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

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

***Eficacitate şi siguranţă clinică***

Bisoprololul este utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale, anginei pectorale şi insuficienţei cardiace. Bisoprololul atinge efectul maxim în 3-4 ore după administrarea orală. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 10-12 ore, ceea ce, administrat o dată pe zi, asigură un efect de 24 de ore. Eficacitatea maximă a efectului antihipertensiv al bisoprololului este de obicei realizată după 2 săptămâni.

Indicaţia de administrare în insuficienţa cardiacă a fost investigată în studiul CIBIS II. În total, au fost incluşi 2647 pacienţi, 83% (N = 2202) cu insuficienţă cardiacă clasa NYHA III şi 17% (N = 445) cu insuficienţă cardiacă clasa NYHA IV. Aceştia prezentau insuficienţă cardiacă sistolică stabilă simptomatică (fracţia de ejecţie ≤ 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 incidenţei morţii subite (3,6% faţă de 6,3%, scădere relativă de 44%) şi o reducere a numărului episoadelor de insuficienţă cardiacă ce au necesitat spitalizare (12% faţă de 17,6%, scădere relativă de 36%). În final, s-a observat o îmbunătăţire semnificativă a statusului funcţional, în funcţie de clasificarea NYHA. În timpul iniţierii şi stabilirii treptate a dozei de bisoprolol, s-a constatat necesitatea spitalizării determinată de apariţia 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% şi 6,74%). Numărul accidentelor vasculare cerebrale, letale şi cu sechele, pe parcursul întregii perioade de studiu a fost de 20 cazuri în grupul tratat cu bisoprolol şi 15 cazuri în grupul la care s-a administrat placebo.

Studiul CIBIS III a investigat 1010 pacienţi cu vârsta > 65 ani, cu insuficienţă cardiacă cronică uşoară până la moderată (ICC NYHA clasa II sau III) şi fracţie de ejecţie a ventriculului stâng ≤ 35%, cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu inhibitori ai ECA, medicamente beta-blocante sau blocante ale receptorilor angiotensinei. Pacienţii au fost trataţi cu o asociere de bisoprolol şi enalapril timp de 6 - 24 luni, după un tratament iniţial de 6 luni, fie cu bisoprolol, fie cu enalapril, administrate în monoterapie.

S-a observat tendinţa crescătoare a agravării insuficienţei cardiace atunci când bisoprololul a fost utilizat în primele 6 luni de tratament. În analiza per-protocol nu s-a dovedit non-inferioritatea tratamentului iniţial cu bisoprolol comparativ cu tratamentul iniţial cu enalapril, cu toate că cele două scheme terapeutice pentru iniţierea tratamentului ICC au evidenţiat rezultate similare în ceea ce priveşte criteriul principal de evaluare combinat, reprezentat de deces şi spitalizare la sfârşitul studiului (32,4% în grupul cu tratament iniţial cu bisoprolol, comparativ cu 33,1% în grupul cu tratament iniţial cu enalapril, populaţia per-protocol). Studiul arată că bisoprololul poate fi utilizat şi la vârstnicii cu insuficienţă cardiacă cronică uşoară până la moderată.

În administrarea acută la pacienţii cu coronaropatie fără insuficienţă cardiacă cronică, bisoprololul reduce frecvenţa cardiacă şi volumul-bătaie şi, prin urmare, debitul cardiac şi consumul de oxigen. În administrarea cronică, scade rezistenţa periferică iniţial crescută.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

***Absorbţie***

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

***Distribuţie***

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

***Metabolizare şi eliminare***

Clearance-ul total este de aproximativ 15 l/oră. Timpul de înjumătăţire 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 metaboliţi inactivi, care sunt apoi excretaţi pe cale renală. Restul de 50% se excretă pe cale renală, sub formă nemetabolizată. Deoarece eliminarea are loc în măsură egală la nivel renal şi hepatic, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau cu insuficienţă renală. Farmacocinetica la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică stabilă şi cu insuficienţă hepatică sau insuficienţă renală nu a fost stabilită.

***Liniaritate/Non-liniaritate***

Cinetica bisoprololului este liniară şi nu depinde de vârsta pacientului.

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (NYHA stadiul III), concentraţiile plasmatice ale bisoprololului sunt mai mari şi timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este prelungit, comparativ cu voluntarii sănătoşi. Concentraţia plasmatică maximă la starea de echilibru este de 64±21 ng/ml în cazul administrării unei doze zilnice de 10 mg şi timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de 17±5 ore.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, 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 şi greutatea corporală) şi embrionară/fetală (a crescut incidenţa resorbţiei, a scăzut greutatea la naştere, a întârziat dezvoltarea fizică), dar nu a avut efect teratogen.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1. Lista excipienţilor**

Nucleul comprimatului:

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

crospovidonă, tipB (E1202)

glicerol dibehenat

Film:

hipromeloză (substituent de hidroxipropilmetilceluloză tip 2910) (E464)

dioxid de titan (E171)

macrogol 400

oxid galben de fer (E172)

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

**6.4 Precauţii 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 şi conţinutul ambalajului**

Comprimatele sunt disponibile în blistere perforate din PVC-TE-PVdC/Al pentru eliberarea unei unităţi dozate. Fiecare blister conţine 10 comprimate filmate. Cutia conţine 30 comprimate filmate (3 blistere) şi un prospect.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Comprimatul filmat poate fi divizat în două jumătăţi când este aşezat pe o suprafaţă dură, cu linia mediană în sus. Apăsând uşor centrul comprimatului cu policele, comprimatul se rupe în două părţi.

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

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Alkaloid - INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4, 1231 Ljubljana-Črnuče

Slovenia

**8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

10221/2017/01

10222/2017/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI** **SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: Iunie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Septembrie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2022