RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SEQUACOR 1,25 mg compresse rivestite con film
SEQUACOR 2,5 mg compresse rivestite con film
SEQUACOR 3,75 mg compresse rivestite con film
SEQUACOR 5 mg compresse rivestite con film
SEQUACOR 7,5 mg compresse rivestite con film
SEQUACOR 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SEQUACOR 1,25 mg	Ogni compressa contiene 1,25 mg di bisoprololo fumarato
SEQUACOR 2,5 mg	Ogni compressa contiene 2,5 mg di bisoprololo fumarato
SEQUACOR 3,75 mg	Ogni compressa contiene 3,75 mg di bisoprololo fumarato
SEQUACOR 5 mg	Ogni compressa contiene 5 mg di bisoprololo fumarato
SEQUACOR 7,5 mg	Ogni compressa contiene 7,5 mg di bisoprololo fumarato
SEQUACOR 10 mg	Ogni compressa contiene 10 mg di bisoprololo fumarato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film:

SEQUACOR	1,25	mg	Compresse rivestite con film, rotonde, bianco
SEQUACOR	2,5	mg	Compresse rivestite con film, a forma di cuore, con linea di frattura, bianco
SEQUACOR	3,75	mg	Compresse rivestite con film, a forma di cuore, con linea di frattura, bianco crema
SEQUACOR	5	mg	Compresse rivestite con film, a forma di cuore, con linea di frattura, bianco giallastro
SEQUACOR	7,5	mg	Compresse rivestite con film, a forma di cuore, con linea di frattura, giallo chiaro
SEQUACOR	10	mg	Compresse rivestite con film, a forma di cuore, con linea di frattura, arancio pallido – arancio chiaro

Le compresse provviste di tacca possono essere divise in due dosi uguali.

4. <u>INFORMAZIONI CLINICHE</u>

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica, stabile, con ridotta funzione ventricolare sistolica sinistra, in associazione con ACE-inibitori, diuretici ed eventualmente glicosidi cardioattivi.
(Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 21/12/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento standard dell'insufficienza cardiaca cronica prevede l'impiego di un ACE-inibitore (o di un bloccante dei recettori dell'angiotensina in caso di intolleranza agli ACE-inibitori), un beta-bloccante, diuretici e quando necessario di glicosidi cardioattivi.

I pazienti devono essere stabili (senza insufficienza acuta) quando si inizia il trattamento con bisoprololo.

È raccomandabile che il medico abbia esperienza clinica nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

Durante la fase di titolazione e subito dopo si possono manifestare fenomeni transitori di peggioramento dell'insufficienza cardiaca, ipotensione o bradicardia.

Posologia

Fase di titolazione

La terapia dell'insufficienza cardiaca cronica, stabile, con bisoprololo richiede una fase di titolazione della dose.
Il trattamento con bisoprololo deve iniziare con un basso dosaggio da incrementare gradualmente secondo il seguente schema:

- 1,25 mg una volta al giorno per 1 settimana, se ben tollerato aumentare a
- 2,5 mg una volta al giorno per la settimana successiva, se ben tollerato aumentare a
- 3,75 mg una volta al giorno per la settimana successiva, se ben tollerato aumentare a
- 5 mg al una volta giorno per le successive 4 settimane, se ben tollerato aumentare a
- 7,5 mg una volta al giorno per le successive 4 settimane, se ben tollerato aumentare a
- 10 mg una volta al giorno per la terapia di mantenimento

La dose massima raccomandata è di 10 mg una volta al giorno.

Durante la fase di titolazione si raccomanda un attento monitoraggio dei segni vitali (frequenza cardiaca, pressione sanguigna) e dei sintomi indicativi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca. I sintomi possono manifestarsi già a partire dal primo giorno di trattamento.

Modifica del trattamento:

Se la dose massima raccomandata non è ben tollerata si consideri una riduzione graduale della dose.

Si raccomanda di riesaminare il dosaggio della terapia concomitante in caso di peggioramento transitorio dell'insufficienza cardiaca, dell'ipotensione o della bradicardia. Potrebbe essere anche necessaria una riduzione temporanea della dose di bisoprololo oppure considerarne la sospensione.
La reintroduzione e/o un aumento del dosaggio di bisoprololo deve essere sempre preso in considerazione solo quando il paziente sarà di nuovo stabile.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/12/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

In caso di sospensione del farmaco si consiglia una riduzione graduale della dose poiché una sospensione improvvisa potrebbe causare un deterioramento acuto delle condizioni del paziente.

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica, stabile, con bisoprololo è generalmente un trattamento a lungo termine.

Pazienti con compromissione epatica o renale
Non ci sono informazioni riguardo la farmacocinetica di bisoprololo nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e con compromissione della funzionalità epatica o renale.
Gli aumenti di dosaggio in questi pazienti devono essere fatti con maggiore cautela.

Pazienti anziani
Non sono richiesti aggiustamenti della dose.

Popolazione pediatrica
Non c'è esperienza pediatrica con bisoprololo, perciò il suo utilizzo non è raccomandato nei pazienti pediatrici.

Modo di somministrazione
Le compresse di bisoprololo devono essere assunte al mattino e possono essere assunte con il cibo. Devono essere deglutite con del liquido e non masticate.

4.3 Controindicazioni

Bisoprololo è controindicato in pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica in presenza di:

- insufficienza cardiaca acuta o episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropa via endovena;
- shock cardiogeno;
- blocco atrio-ventricolare (AV) di II o III grado
- sindrome del nodo del seno;
- blocco seno-atriale;
- bradicardia sintomatica;
- ipotensione sintomatica
- grave asma bronchiale;
- grave forma di occlusione arteriosa periferica e sindrome di Raynaud;
- feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4);
- acidosi metabolica;
- ipersensibilità a bisoprololo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati nel paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con bisoprololo deve essere iniziato con una speciale fase di titolazione.

La sospensione della terapia con bisoprololo, specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica, non deve essere fatta bruscamente se non necessario, poiché ciò può aggravare in maniera transitoria le condizioni cardiache.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/12/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

L'inizio e la cessazione del trattamento con bisoprololo richiede un monitoraggio regolare.

Non c'è esperienza terapeutica con bisoprololo nell'insufficienza cardiaca in pazienti con le seguenti malattie e condizioni:

- diabete mellito insulino dipendente (tipo I);
- grave compromissione della funzionalità renale;
- grave compromissione della funzionalità epatica;
- miocardiopatia restrittiva;
- malattie cardiache congenite;
- malattie valvolari organiche emodinamicamente significative;
- infarto del miocardio (nei 3 mesi precedenti).

Bisoprololo deve essere usato con cautela in caso di:

- broncospasmo (asma bronchiale, malattie ostruttive delle vie aeree);
- diabete mellito con glicemia instabile; i sintomi di ipoglicemia possono essere mascherati;
- digiuno stretto;
- terapia desensibilizzante in corso; Come con gli altri beta-bloccanti, bisoprololo può aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con adrenalina non produce sempre l'effetto terapeutico atteso.
- blocco atrio-ventricolare di I grado;
- angina di Prinzmetal; sono stati osservati casi di vasospasmo coronarico. Nonostante la sua elevata selettività beta1, gli attacchi di angina non possono essere completamente esclusi quando bisoprololo viene somministrato a pazienti con angina di Prinzmetal.
- occlusione arteriosa periferica (potrebbe verificarsi un peggioramento dei sintomi specialmente all'inizio della terapia)
  anestesia generale

Nei pazienti sottoposti ad anestesia generale il betablocco riduce l'incidenza di aritmie e di ischemia miocardica durante l'induzione e l'intubazione, e nel periodo post-operatorio. Viene correntemente raccomandato che un eventuale trattamento betabloccante di mantenimento sia continuato nel periodo peri-operatorio. L'anestesista deve essere informato dell'uso del beta bloccante a causa delle potenziali interazioni con altri farmaci che possono provocare bradiaritmie, attenuazione della tachicardia riflessa e diminuzione della capacità di compensare in via riflessa la perdita di sangue.
Se si ritiene necessario interrompere la terapia betabloccante prima di un intervento chirurgico, l'interruzione deve essere fatta gradualmente e completata circa 48 ore prima dell'anestesia.

La combinazione di bisoprololo con calcio-antagonisti del tipo verapamil o diltiazem, con farmaci antiaritmici di classe I e con farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente, è generalmente non raccomandata; per i dettagli fare riferimento al paragrafo 4.5.

Sebbene i beta-bloccanti─cardioselettivi (beta1) possano avere un effetto minore sulla funzionalità polmonare rispetto ai beta-bloccanti non-selettivi, come con tutti i beta-bloccanti, questi devono essere evitati nei pazienti con malattie ostruttive delle vie aeree, a meno che non ci siano impellenti ragioni cliniche per il loro uso. Quando tali motivi esistono, Sequacor può essere utilizzato con cautela. In pazienti con malattie ostruttive delle vie respiratorie, il trattamento con bisoprololo deve essere iniziato con il dosaggio più basso possibile, ed i

Documento reso disponibile da AIFA il 21/12/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

pazienti devono essere attentamente monitorati per i nuovi sintomi (per esempio dispnea, intolleranza all'esercizio, tosse).

Nell'asma bronchiale o in altre malattie polmonari croniche ostruttive che possono causare sintomi deve essere somministrata una terapia concomitante con broncodilatatori.
In singoli casi, in pazienti con asma, può manifestarsi un aumento della resistenza delle vie aeree, quindi può essere necessario un aumento della dose di $beta_2$ stimolanti.

Nei pazienti con psoriasi o famigliarità per la psoriasi, va valutato attentamente il rapporto rischio-beneficio prima della somministrazione di beta-bloccanti (bisoprololo).

Nei pazienti con feocromocitoma bisoprololo non deve essere somministrato disgiuntamente da un alfa-bloccante.

Durante la terapia con bisoprololo possono essere mascherati i sintomi di una tireotossicosi.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni non raccomandate
Calcio-antagonisti del tipo verapamil e in misura minore del tipo diltiazem: influenza negativa su contrattilità e conduzione atrio-ventricolare.
La somministrazione intravenosa di verapamil in pazienti che sono in trattamento con betabloccanti può portare ad una marcata ipotensione e ad un blocco atrio-ventricolare.
Farmaci antiaritmici di classe I (ad esempio chinidina, disopiramide, lidocaina, fenitoina, flecainide, propafenone): l'effetto sul tempo di conduzione atrioventricolare può essere potenziato e l'effetto inotropo negativo può essere aumentato.
Farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente come clonidina e altri (ad esempio, metildopa, moxonidina, rilmenidina): l'uso concomitante di farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente può peggiorare l'insufficienza cardiaca mediante una diminuzione del tono simpatico centrale (riduzione della frequenza e della gittata cardiaca, vasodilatazione). La brusca sospensione, in particolare se precedente l'interruzione del beta-bloccante, può aumentare il rischio di "ipertensione rebound".

Associazioni da usare con cautela
Calcio antagonisti diidropiridinici, come felodipina e amlodipina: l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e non può essere escluso il rischio di un ulteriore peggioramento dello stato funzionale della pompa ventricolare nei pazienti con insufficienza cardiaca.
Farmaci antiaritmici di classe III (es. amiodarone): l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato.
I betabloccanti topici (ad esempio gocce oftalmiche per il trattamento del glaucoma) possono avere un effetto additivo agli effetti sistemici di bisoprololo.
Farmaci parasimpaticomimetici: l'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare e il rischio di bradicardia.
Insulina e antidiabetici orali: aumento dell'effetto ipoglicemizzante. Il blocco dei recettori beta può mascherare la comparsa di sintomi da ipoglicemia.
Agenti anestetici: attenuazione della tachicardia riflessa e aumento del rischio di ipotensione (per maggiori informazioni relative all'anestesia generale vedere anche paragrafo 4.4.).
Glicosidi digitalici: riduzione della frequenza cardiaca, aumento del tempo di conduzione atrio-ventricolare.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/12/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo di bisoprololo.
Agenti beta-simpaticomimetici (come isoprenalina, dobutamina): l'associazione con bisoprololo può ridurre l'effetto di tali farmaci.
Simpaticomimetici che attivano sia i beta- che gli alfa-adrenocettori (come noradrenalina, adrenalina): la combinazione con bisoprololo può smascherare gli effetti vasocostrittori di questi agenti mediati dagli alfa-adrenocettori, portando ad un aumento della pressione sanguigna e ad un peggioramento della claudicatio intermittens. Tali interazioni sono considerate più probabili con i betabloccanti non selettivi.
L'uso concomitante di agenti antiipertensivi così come di altri farmaci con un potenziale effetto di abbassamento della pressione sanguigna (come antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) possono aumentare il rischio di ipotensione.

Associazioni da tenere in considerazione
Meflochina: aumento del rischio di bradicardia.
Inibitori delle monoamminaossidasi (eccetto inibitori delle MAO B): aumento dell'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti ma anche rischio di crisi ipertensive.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Bisoprololo ha effetti farmacologici che possono determinare effetti dannosi durante la gravidanza e/o nel feto/neonato. In generale i beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, che si associa con un ritardo nella crescita del feto, morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Nel feto e nel neonato si possono manifestare effetti indesiderati (ad es. ipoglicemia e bradicardia). Se la terapia con beta-bloccanti è necessaria sono preferibili i beta-bloccanti beta-1 selettivi. Bisoprololo non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario. In tal caso monitorare il flusso ematico utero-placentare e la crescita fetale. Considerare terapie alternative in caso di effetti nocivi sulla gravidanza e sul feto. Il neonato deve essere strettamente monitorato. I sintomi di ipoglicemia e bradicardia si verificano generalmente entro i primi tre giorni.

Allattamento al seno

Non è noto se il farmaco sia escreto nel latte materno. Perciò l'allattamento al seno non è consigliato durante la terapia con bisoprololo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In uno studio clinico, in pazienti con malattia coronarica, è stato osservato che bisoprololo non influisce negativamente sulla capacità di guidare. Comunque, per le variazioni individuali di reazione ai farmaci, la capacità di guidare e di usare macchinari può essere influenzata. Questo deve essere considerato in particolare all'inizio della terapia, in caso di cambiamento della terapia ed in caso di assunzione contemporanea di alcolici.

4.8 Effetti indesiderati

Definizioni della terminologia della frequenza:

Molto comuni (≥ 1/10)

Documento reso disponibile da AIFA il 21/12/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Comuni (≥1/100, a < 1/10)
Non comuni (≥ 1/1.000, a < 1/100)
Rari (≥ 1/10.000, a < 1/1.000)
Molto rari (< 1/10.000)
Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie cardiache:
Molto comuni: bradicardia
Comuni: peggioramento dell'insufficienza cardiaca
Non comuni: disturbi della conduzione atrio-ventricolare.

Esami di laboratorio:
Rari: Aumento dei trigliceridi, aumento degli enzimi epatici (ALAT, ASAT).

Patologie del Sistema Nervoso:
Comuni: capogiro, mal di testa
Rari: sincope.

Patologie dell'occhio:
Rari: riduzione della lacrimazione (da tenere presente nel caso di uso di lenti a contatto)
Molto rari: congiuntivite.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:
Rari: disturbi uditivi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Non comuni: broncospasmo nei pazienti con asma bronchiale o anamnesi di malattia ostruttiva respiratoria
Rari: rinite allergica.

Patologie gastrointestinali:
Comuni: disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, stipsi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Rari: reazioni di ipersensibilità (prurito, arrossamento, eruzione cutanea, e angioedema)
Molto rari: alopecia. I beta bloccanti potrebbero provocare o peggiorare la psoriasi o indurre eruzione cutanea simile alla psoriasi.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:
Non comuni: debolezza muscolare e crampi.

Patologie vascolari:
Comuni: sensazione di freddo o formicolio alle estremità; ipotensione
Non comuni: ipotensione ortostatica.

Patologie sistemiche:
Comuni: astenia, affaticamento.

Patologie epatobiliari:
Rari: epatiti.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/12/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:
Rari: disfunzione erettile.

Disturbi psichiatrici:
Non comuni: disturbo del sonno, depressione
Rari: incubo, allucinazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
In seguito a sovradosaggio (ad es. una dose giornaliera di 15 mg al posto di 7,5 mg) sono stati segnalati: blocco A-V di terzo grado, bradicardia, e capogiro. In generale, i sintomi più comuni attesi in caso di sovradosaggio di un beta-bloccante sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. Ad oggi sono stati segnalati pochi casi di sovradosaggio con bisoprololo (dose massima: 2000 mg) in pazienti, con ipertensione e/o malattia coronarica, che hanno manifestato bradicardia e/o ipotensione; tutti i pazienti sono guariti. C'è un'ampia variabilità individuale di sensibilità ad una singola dose elevata di bisoprololo e i pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili. È quindi obbligatorio iniziare la terapia di questi pazienti con una titolazione graduale secondo lo schema riportato nel paragrafo 4.2.

Gestione
In caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto ed instaurata una terapia di supporto e sintomatica. Dati limitati suggeriscono che bisoprololo è difficilmente dializzabile. In base alle azioni farmacologiche attese ed alle raccomandazioni di altri beta-bloccanti, devono essere prese in considerazione le seguenti misure generali, quando clinicamente richiesto.

- Bradicardia: somministrare atropina per endovena. Se la risposta è inadeguata, può essere somministrata con cautela isoprenalina o un altro farmaco con proprietà cronotrope positive. In alcune circostanze può essere necessario l'inserimento di un pacemaker transvenoso.

- Ipotensione: devono essere somministrati liquidi per via endovenosa e agenti vasopressori. Può essere utile la somministrazione di glucagone per via endovenosa.

- Blocco atrio-ventricolare (II o III grado): i pazienti devono essere monitorati attentamente e trattati con isoprenalina per infusione o potrebbe essere necessario introdurre un pacemaker per via transvenosa.

- Peggioramento acuto dell'insufficienza cardiaca: somministrare diuretici per via endovenosa, farmaci inotropi, vasodilatatori.

- Broncospasmo: somministrare broncodilatatori come isoprenalina, farmaci beta-$_2$ simpaticomimetici e/o aminofillina.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/12/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Ipoglicemia: somministrare una soluzione glucosata per via endovenosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti, selettivi, Codice ATC: C07AB07

Meccanismo d'azione
Bisoprololo è un beta-bloccante altamente selettivo per i recettori beta-1, privo di attività simpaticomimetica intrinseca (ISA) e di attività stabilizzante di membrana significativa. Presenta una bassa affinità verso i recettori beta-2 della muscolatura liscia bronchiale e vasale così come verso i recettori beta-$_2$ che regolano il metabolismo. Di conseguenza, generalmente non è atteso che bisoprololo influenzi la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici mediati dai recettori beta-$_2$. La selettività di bisoprololo verso i beta-1 recettori non è dose dipendente.

Sicurezza ed efficacia clinica
Nello studio clinico CIBIS II sono stati inclusi un totale di 2647 pazienti.
L'83% (n=2202 pazienti) erano pazienti di classe NYHA III, mentre il 17% (n=445 pazienti) era di classe NYHA IV. I pazienti erano affetti da insufficienza cardiaca, stabile, sintomatica (frazione di eiezione ≤ 35%, su base ecocardiografica). La mortalità totale si è ridotta dal 17,3% all'11,8% (riduzione relativa del 34%).
Inoltre, è stata osservata una riduzione delle morti improvvise (3,6% vs. 6,3%, con una riduzione relativa del 44%) e un ridotto numero di episodi di scompenso che richiedono ricovero (12% vs. 17,6%, riduzione relativa del 36%).
Infine, si è dimostrato nei pazienti un miglioramento significativo dello stato funzionale (classe NYHA). Durante la fase iniziale e di titolazione di bisoprololo si sono verificati dei ricoveri dovuti a bradicardia (0,53%), ipotensione (0,23%) e scompenso acuto (4,97%), ma in percentuale simile al gruppo placebo (0%, 0,3% e 6,74%).
Durante l'intero periodo di studio il numero di *strokes* fatali ed invalidanti è stato di 20 nel gruppo bisoprololo e 15 nel gruppo placebo.

Lo studio clinico CIBIS III ha coinvolto 1010 pazienti con età ≥65 anni, affetti da insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata (CHF; classe NYHA II o III) e frazione di eiezione ventricolare sinistra ≤35%, che non erano stati trattati precedentemente con ACE-Inibitori, beta-bloccanti o bloccanti dei recettori dell'angiotensina. I pazienti sono stati trattati inizialmente per 6 mesi o con bisoprololo o con enalapril e successivamente fino a 24 mesi con un'associazione di bisoprololo ed enalapril.
Si è manifestato un trend di maggiore frequenza del peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica quando nel trattamento iniziale di 6 mesi è stato utilizzato bisoprololo. La non inferiorità del trattamento con bisoprololo utilizzato per primo in confronto all'enalapril utilizzato per primo non è stata dimostrata nell'analisi *per-protocol* , anche se le due strategie per l'inizio del trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica hanno dimostrato al termine del trattamento risultati simili riferiti all'end-point primario combinato morte ed ospedalizzazione (32,4% nel gruppo trattato inizialmente con bisoprololo verso 33,11% nel gruppo trattato con enalapril, popolazione *per-protocol*). Lo studio dimostra che bisoprololo può essere usato anche nei pazienti anziani affetti da insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata.
Bisoprololo è anche utilizzato per il trattamento dell'ipertensione e dell'angina.
La somministrazione acuta di bisoprololo in pazienti con malattia coronarica senza

Documento reso disponibile da AIFA il 21/12/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

insufficienza cardiaca cronica riduce la frequenza cardiaca, la gittata sistolica e di conseguenza la gittata cardiaca ed il consumo di ossigeno. Nella somministrazione cronica diminuisce l'elevata resistenza periferica iniziale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
L'assorbimento e la biodisponibilità di bisoprololo dopo somministrazione orale raggiungono il 90%.

Distribuzione
Il volume di distribuzione è di 3,5 l/Kg. Il legame di bisoprololo con le proteine plasmatiche è di circa il 30%.

Biotrasformazione ed Eliminazione
Bisoprololo viene eliminato dall'organismo attraverso due vie: circa il 50% è trasformato in metaboliti inattivi a livello epatico, poi eliminati per via renale; mentre il rimanente 50% è escreto per via renale immodificato.
La clearance totale è di circa 15 l/h. L'emivita plasmatica di 10-12 ore, consente 24 ore di efficacia terapeutica dopo una mono somministrazione giornaliera.

Linearità
La cinetica di bisoprololo è lineare e indipendente dall'età.

Popolazione Speciale
Dal momento che l'escrezione avviene in uguale misura nel rene e nel fegato di norma non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con problemi di funzionalità epatica o con insufficienza renale. I parametri farmacocinetici in pazienti con insufficienza cardiaca cronica, stabile e con compromissione della funzionalità epatica o renale non sono ancora stati studiati.
I livelli plasmatici e l'emivita di bisoprololo nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, stabile (NYHA classe III) sono prolungati rispetto ai volontari sani.
La massima concentrazione plasmatica allo *steady state* è di 64±21 ng/ml per una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è di 17±5 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici non evidenziano nessun particolare rischio per l'uomo in base a studi sulla sicurezza, tossicità per dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno.
Come altri beta-bloccanti bisoprololo ha provocato tossicità in gravidanza (diminuzione dell'assunzione di cibo o perdita di peso) e tossicità embrio-fetale (aumento dell'incidenza del riassorbimento, diminuzione di peso alla nascita e ritardo nello sviluppo fisico) ad alte dosi ma non ha mostrato effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

SEQUACOR 1,25 mg
Compressa: silice colloidale anidra, magnesio stearato, crospovidone, amido di mais pregelatinizzato, amido di mais, cellulosa microcristallina, calcio idrogeno fosfato anidro.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/12/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

film di rivestimento: dimeticone, talco, macrogol 400, titanio diossido (E 171), ipromellosa.

SEQUACOR 2,5 mg
Compressa: silice colloidale anidra, magnesio stearato, crospovidone, cellulosa microcristallina, amido di mais, calcio idrogeno fosfato anidro.
film di rivestimento: dimeticone, macrogol 400, titanio diossido (E 171), ipromellosa.

SEQUACOR 3,75 mg
Compressa: silice colloidale anidra, magnesio stearato, crospovidone, cellulosa microcristallina, amido di mais, calcio idrogeno fosfato anidro.
film di rivestimento: ferro giallo ossido (E 172), dimeticone, macrogol 400, titanio diossido (E 171), ipromellosa.

SEQUACOR 5 mg
Compressa: silice colloidale anidra, magnesio stearato, crospovidone, cellulosa microcristallina, amido di mais, calcio idrogeno fosfato anidro.
film di rivestimento: ferro giallo ossido (E 172), dimeticone, macrogol 400, titanio diossido (E 171), ipromellosa.

SEQUACOR 7,5 mg
Compressa: silice colloidale anidra, magnesio stearato, crospovidone, cellulosa microcristallina, amido di mais, calcio idrogeno fosfato anidro.
film di rivestimento: ferro giallo ossido (E 172), dimeticone, macrogol 400, titanio diossido (E 171), ipromellosa.

SEQUACOR 10 mg
Compressa: silice colloidale anidra, magnesio stearato, crospovidone, cellulosa microcristallina, amido di mais, calcio idrogeno fosfato anidro.
film di rivestimento: ferro rosso ossido (E 172), ferro giallo ossido (E 172), dimeticone, macrogol 400, titanio diossido (E 171), ipromellosa.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità per PVC/Alu blister

SEQUACOR 1,25 mg, 2,5 mg e 3,75 mg
3 anni

SEQUACOR 5 mg, 7,5 mg e 10 mg
5 anni

Periodo di validità per Alu/Alu blister

SEQUACOR 1.25 mg, 2,5 mg, 3.75 mg, 5 mg, 7.5 mg e 10 mg
3 years

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Documento reso disponibile da AIFA il 21/12/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Condizioni di conservazione per PVC/Alu blister

SEQUACOR 1,25 mg / 2,5 mg e 3,75 mg
Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

SEQUACOR 5 mg / 7,5 mg e 10 mg
Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

Condizioni di conservazione per Alu/Alu blister

SEQUACOR 1.25 mg, 2,5 mg, 3.75 mg, 5 mg, 7.5 mg e 10 mg
Nessuna speciale precauzione per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il contenitore è un blister costituito da un film di polivinilcloruro e ricoperto da un foglio di alluminio.
Il contenitore è un blister costituito da un foglio di alluminio sigillato con un foglio di alluminio.
Astucci da: 20, **28**, 30, 50, 56, 60, 90 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici S.p.A. Via San Martino 12 - 20122 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SEQUACOR 1,25 mg - 20 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952010
SEQUACOR 1,25 mg - 28 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952022
SEQUACOR 1,25 mg - 30 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952034
SEQUACOR 1,25 mg - 50 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952046
SEQUACOR 1,25 mg - 56 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952059
SEQUACOR 1,25 mg - 60 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952061
SEQUACOR 1,25 mg - 90 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952073
SEQUACOR 1,25 mg - 100 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952085
SEQUACOR 1,25 mg – 28 compresse rivestite con film – A.I.C. n. 034952491
SEQUACOR 2,5 mg - 20 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952097
SEQUACOR 2,5 mg - 28 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952109
SEQUACOR 2,5 mg - 30 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952111
SEQUACOR 2,5 mg - 50 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952123
SEQUACOR 2,5 mg - 56 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952135
SEQUACOR 2,5 mg - 60 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952147
SEQUACOR 2,5 mg - 90 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952150
SEQUACOR 2,5 mg - 100 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952162

Documento reso disponibile da AIFA il 21/12/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

SEQUACOR 2,5 mg – 28 compresse rivestite con film – A.I.C. n. 034952503
SEQUACOR 3,75 mg - 20 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952174
SEQUACOR 3,75 mg - 28 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952186
SEQUACOR 3,75 mg - 30 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952198
SEQUACOR 3,75 mg - 50 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952200
SEQUACOR 3,75 mg - 56 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952212
SEQUACOR 3,75 mg - 60 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952224
SEQUACOR 3,75 mg - 90 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952236
SEQUACOR 3,75 mg - 100 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952248
SEQUACOR 3,75 mg – 28 compresse rivestite con film – A.I.C. n. 034952515
SEQUACOR 5 mg - 20 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952251
SEQUACOR 5 mg - 28 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952263
SEQUACOR 5 mg - 30 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952275
SEQUACOR 5 mg - 50 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952287
SEQUACOR 5 mg - 56 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952299
SEQUACOR 5 mg - 60 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952301
SEQUACOR 5 mg - 90 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952313
SEQUACOR 5 mg - 100 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952325
SEQUACOR 5 mg – 28 compresse rivestite con film – A.I.C. n. 034952527
SEQUACOR 7,5 mg - 20 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952337
SEQUACOR 7,5 mg - 28 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952349
SEQUACOR 7,5 mg - 30 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952352
SEQUACOR 7,5 mg - 50 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952364
SEQUACOR 7,5 mg - 56 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952376
SEQUACOR 7,5 mg - 60 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952388
SEQUACOR 7,5 mg - 90 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952390
SEQUACOR 7,5 mg - 100 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952402
SEQUACOR 7,5 mg – 28 compresse rivestite con film – A.I.C. n. 034952539
SEQUACOR 10 mg - 20 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952414
SEQUACOR 10 mg - 28 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952426
SEQUACOR 10 mg - 30 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952438
SEQUACOR 10 mg - 50 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952440
SEQUACOR 10 mg - 56 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952453
SEQUACOR 10 mg - 60 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952465
SEQUACOR 10 mg - 90 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952477
SEQUACOR 10 mg - 100 compresse rivestite con film - A.I.C. n. 034952489
SEQUACOR 10 mg – 28 compresse rivestite con film – A.I.C. n. 034952541

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20.02.2001
Data del rinnovo più recente: 4 Giugno 2009

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 21/12/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco