RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisoprololo Pfizer Italia 1,25 mg compresse rivestite con film
Bisoprololo Pfizer Italia 2,5 mg compresse rivestite con film
Bisoprololo Pfizer Italia 3,75 mg compresse rivestite con film
Bisoprololo Pfizer Italia 5 mg compresse rivestite con film
Bisoprololo Pfizer Italia 7,5 mg compresse rivestite con film
Bisoprololo Pfizer Italia 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bisoprololo Pfizer Italia 1,25 mg:	Ogni compressa rivestita con film contiene 1,25 mg di bisoprololo fumarato equivalente a 1,06 mg di bisoprololo.
Bisoprololo Pfizer Italia 2,5 mg:	Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di bisoprololo fumarato equivalente a 2,12 mg di bisoprololo
Bisoprololo Pfizer Italia 3,75 mg:	Ogni compressa rivestita con film contiene 3,75 mg di bisoprololo fumarato equivalente a 3,18 mg di bisoprololo
Bisoprololo Pfizer Italia 5 mg:	Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di bisoprololo fumarato equivalente a 4,24 mg di bisoprololo
Bisoprololo Pfizer Italia 7,5 mg:	Ogni compressa rivestita con film contiene 7,5 mg di bisoprololo fumarato equivalente a 6,36 mg di bisoprololo
Bisoprololo Pfizer Italia 10 mg:	Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di bisoprololo fumarato equivalente a 8,48 mg di bisoprololo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Bisoprololo Pfizer Italia 1,25 mg compresse rivestite con film.
Compresse rivestite con film, di colore bianco, circolari, biconvesse, aventi diametro di 5,2 mm, con impressi una "P" su un lato e un "1" sull'altro lato.

Bisoprololo Pfizer Italia 2,5 mg compresse rivestite con film.
Compresse rivestite con film, di colore bianco, circolari, biconvesse, aventi diametro di 5,2 mm, con impressi una "P" e una linea di frattura su un lato e un "2" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Bisoprololo Pfizer Italia 3,75 mg compresse rivestite con film.
Compresse rivestite con film, di colore bianco, circolari, biconvesse, aventi diametro di 6,2 mm, con impressi una "P" e una linea di frattura su un lato e un "3" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Bisoprololo Pfizer Italia 5 mg compresse rivestite con film.
Compresse rivestite con film, di colore bianco, circolari, biconvesse, aventi diametro di 6,7 mm, con impressi una "P" e una linea di frattura su un lato e un "5" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Bisoprololo Pfizer Italia 7,5 mg compresse rivestite con film.
Compresse rivestite con film, di colore bianco, circolari, biconvesse, aventi diametro di 7,8 mm, con impressi una "P" e una linea di frattura su un lato e un "7" sull'altro lato. La compressa può essere divisa

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

in due metà uguali.

Bisoprololo Pfizer Italia 10 mg compresse rivestite con film.
Compresse rivestite con film, di colore bianco, circolari, biconvesse, aventi diametro di 8,8 mm, con impressi una "P" e una linea di frattura su un lato e un "10" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile, con ridotta funzionalità sistolica del ventricolo sinistro, in aggiunta a ACE inibitori, diuretici e, facoltativamente, glicosidi cardiaci (per informazioni aggiuntive vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione
Bisoprololo Pfizer Italia deve essere assunto al mattino con o senza cibo. Le compresse devono essere deglutite con del liquido e non masticate.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile
Il trattamento standard dell'insufficienza cardiaca cronica stabile consiste in un ACE inibitore (o un'antagonista del recettore dell'angiotensina, in caso di intolleranza agli ACE inibitori), un agente beta-bloccante, diuretici e, quando appropriato, glicosidi cardiaci. Quando si inizia il trattamento con bisoprololo i pazienti devono essere stabili (senza insufficienza acuta).

Si raccomanda che il medico curante abbia esperienza nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

Durante la fase di aggiustamento del dosaggio e successivamente, possono comparire un transitorio peggioramento dell'insufficienza cardiaca, ipotensione o bradicardia.

Fase di aggiustamento del dosaggio
Il trattamento dell'insufficienza cardiaca con bisoprololo richiede una fase iniziale di aggiustamento del dosaggio.

Il dosaggio con bisoprololo deve essere iniziato e gradualmente aumentato seguendo il seguente schema:
1,25 mg una volta al giorno per 1 settimana; se ben tollerato incrementare a
2,5 mg una volta al giorno per la settimana successiva; se ben tollerato incrementare a
3,75 mg una volta al giorno per la settimana successiva; se ben tollerato incrementare a
5 mg una volta al giorno per le successive 4 settimane; se ben tollerato incrementare a
7,5 mg una volta al giorno per le successive 4 settimane; se ben tollerato incrementare a
10 mg una volta al giorno come terapia di mantenimento.

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

Durante la fase di aggiustamento del dosaggio si raccomanda un costante monitoraggio dei segni vitali (battito cardiaco, pressione sanguigna) e dei sintomi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca. Tali sintomi possono comparire già dal primo giorno dopo l'inizio della terapia.

Modifiche al trattamento
Se la massima dose raccomandata non è ben tollerata, si può prendere in considerazione una riduzione graduale della dose. In caso di peggioramento provvisorio dell'insufficienza cardiaca, di ipotensione o di bradicardia, si raccomanda di riconsiderare il dosaggio della medicazione concomitante. Può risultare

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

necessaria anche la diminuzione temporanea della dose di bisoprololo o l'interruzione della somministrazione.
Quando il paziente raggiunge nuovamente la stabilità deve sempre essere presa in considerazione la reintroduzione e/o l'aumento del dosaggio di bisoprololo.

Se si prende in considerazione l'interruzione del trattamento, si raccomanda di diminuire gradualmente la dose somministrata, infatti una sospensione improvvisa del trattamento può portare a un grave peggioramento della condizione del paziente.
Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con bisoprololo è generalmente attuato a lungo termine.

Insufficienza renale o epatica
Non ci sono informazioni riguardo la farmacocinetica del bisoprololo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e con compromissione renale o epatica. Pertanto l'aumento della dose in questa popolazione deve essere effettuato con particolare cautela.

Anziani
Normalmente non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Bambini
Non esiste esperienza dell'utilizzo di bisoprololo nei bambini, pertanto si sconsiglia la somministrazione di bisoprololo ai bambini.

4.3 Controindicazioni

Bisoprololo Pfizer Italia è controindicato in pazienti con:
- ipersensibilità al bisoprololo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropa e.v.
- shock cardiogeno
- blocco AV di secondo o terzo grado (senza pacemaker)
- sindrome del nodo del seno
- blocco senoatriale
- bradicardia sintomatica
- ipotensione sintomatica
- asma bronchiale grave o grave malattia polmonare ostruttiva cronica
- gravi forme di malattia occlusiva arteriosa periferica o gravi forme di sindrome di Raynaud
- feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4).
- acidosi metabolica

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Speciali avvertenze:
La terapia dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con bisoprololo deve essere cominciata con una fase iniziale di aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

La terapia con bisoprololo non deve essere interrotta bruscamente, specialmente in pazienti con ischemia cardiaca, a meno che non sia chiaramente indicato, in quanto si può avere un transitorio peggioramento delle condizioni cardiache (vedere paragrafo 4.2).

Precauzioni:
L'inizio del trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con bisoprololo richiede un costante monitoraggio. Per la posologia e il modo di somministrazione vedere il paragrafo 4.2.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Non esistono esperienze terapeutiche di trattamento dell'insufficienza cardiaca con bisoprololo in pazienti con le seguenti malattie e condizioni:

- diabete mellito insulino-dipendente (tipo I)
- grave danneggiamento della funzionalità renale
- grave danneggiamento della funzionalità epatica
- cardiomiopatia restrittiva
- malattia cardiaca congenita
- malattia valvolare emodinamicamente significativa
- infarto del miocardio negli ultimi 3 mesi

Bisoprololo deve essere usato con cautela in caso di:

- diabete mellito con ampia fluttuazione dei valori di glucosio nel sangue. I sintomi di ipoglicemia (es. tachicardia, palpitazioni o sudorazione) possono essere mascherati.
- rigoroso digiuno
- terapia di desensibilizzazione in corso. Come con altri beta-bloccanti, bisoprololo può causare un aumento sia della sensibilità agli allergeni che della gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con epinefrina può non sempre portare ad ottenere gli effetti desiderati
- blocco AV di primo grado
- angina di Prinzmetal
- malattia occlusiva arteriosa periferica. I sintomi possono aggravarsi, specialmente all'inizio della terapia.

I pazienti con psoriasi o con storia di psoriasi devono ricevere beta-bloccanti (come bisoprololo) solo dopo un'attenta valutazione dei benefici rispetto ai rischi.

I sintomi della tireotossicosi possono essere mascherati dalla terapia con bisoprololo.

In pazienti con feocromocitoma, bisoprololo non deve essere somministrato fino ad avvenuto blocco del recettore alfa.

In pazienti sottoposti ad anestesia generale il blocco dei beta-recettori riduce l'incidenza di aritmie e di ischemia del miocardio durante l'induzione e l'intubazione e nel periodo post-operativo. Si raccomanda che il mantenimento del blocco dei beta-recettori sia mantenuto durante l'operazione. L'anestesista deve prestare attenzione a tale blocco a causa delle possibili interazioni con altri farmaci, che possono provocare bradiaritmia, attenuazione di tachicardia riflessa, e decremento dei riflessi per compensare la perdita di sangue. Se si ritiene necessario interrompere la terapia con beta-bloccanti prima di un'operazione chirurgica, questo deve essere fatto gradualmente e completato in circa 48 ore prima dell'anestesia.

In caso di asma bronchiale o di altre malattie polmonari ostruttive croniche, che possono indurre sintomi, deve essere somministrata contemporaneamente una terapia broncodilatatoria. Occasionalmente, in pazienti affetti da asma, la resistenza delle vie respiratorie può aumentare. In questo caso può essere necessario aumentare il dosaggio degli stimolanti beta2.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

<u>Associazioni non raccomandate</u>
Medicinali antiaritmici di classe I (es. chinidina, disoperamide, lidocaina, fenitoina, flecainide, propafenone): l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato, l'effetto inotropo negativo può essere aumentato.

Calcio-antagonisti tipo verapamil e, in misura minore, tipo diltiazem: effetto negativo sulla contrattilità e sulla conduzione atrioventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con beta-bloccanti, può portare a una profonda ipotensione e a blocco atrio-ventricolare.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Medicinali antiipertensivi ad azione centrale (es. clonidina, metildopa, moxonidina, rilmenidina): l'uso concomitante di medicinali antiipertensivi ad azione centrale può ulteriormente diminuire il tono simpatico centrale e, pertanto, causare riduzione del battito e dell'output cardiaco e vasodilatazione. Una brusca interruzione del trattamento, specialmente prima di interrompere l'assunzione di beta-bloccanti, può incrementare il rischio di ipertensione da rimbalzo.

Associazioni da impiegare con cautela
Calcio-antagonisti tipo diidropiridina (es. felodipina e amlodipina): l'uso concomitante può incrementare il rischio di ipotensione; inoltre, in pazienti con insufficienza cardiaca non può essere escluso un incremento del rischio di un ulteriore deterioramento della funzionalità ventricolare.

Medicinali antiaritmici di classe III (es. amiodarone): l'effetto sulla conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato.

Farmaci parasimpaticomimetici: l'uso concomitante può incrementare il tempo di conduzione atrio-ventricolare e il rischio di insorgenza di bradicardia.

Agenti beta-bloccanti per uso topico (es. colliri per il trattamento del glaucoma) possono aumentare gli effetti sistemici del bisoprololo.

Insulina e antidiabetici orali: incremento dell'effetto di riduzione del glucosio ematico. Il blocco dei recettori beta-adrenergici può mascherare i sintomi di ipoglicemia.

Agenti anestetici: attenuazione della tachicardia riflessa e incremento del rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Glicosidi digitalici: incremento del tempo di conduzione atrio-ventricolare, riduzione della frequenza cardiaca.

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS): i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo del bisoprololo.

Beta-simpaticomimetici (es. isoprenalina, dobutamina): la combinazione con bisoprololo può ridurre gli effetti di entrambi gli agenti.

Simpaticomimetici che attivano i recettori sia beta che alfa-adrenergici (es. norepinefrina, epinefrina): la combinazione con bisoprololo può smascherare gli effetti vasocostrittori mediati dai recettori alfa-adrenerigici di questi agenti portando a un incremento della pressione sanguigna e a un'esacerbata claudicazione intermittente. Queste interazioni devono essere considerate come più probabili con beta-bloccanti non selettivi.

L'uso concomitante di agenti antiipertensivi così come di altri medicinali con potenziale azione di abbassamento della pressione sanguigna (es. antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) può incrementare il rischio di ipotensione.

Associazioni da valutare
Meflochina: incremento del rischio di bradicardia.

Inibitori delle monoaminoossidasi (eccetto inibitori delle MAO-B): incremento dell'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti, ma anche rischio di crisi ipertensive.

Rifampicina: possibile lieve riduzione dell'emivita del bisoprololo a causa dell'induzione degli enzimi epatici che metabolizzano il medicinale. Solitamente non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Derivati dell'ergotamina: esacerbazione di disturbi circolatori periferici.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza
Il bisoprololo ha effetti farmacologici che possono causare effetti dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale, gli agenti bloccanti dei recettori beta-adrenergici riducono la perfusione placentare, il che è stato associato a ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto o travaglio precoce. Nel feto e nel neonato possono verificarsi reazioni avverse (ad es. ipoglicemia, bradicardia). Qualora sia necessario il trattamento con agenti bloccanti dei recettori beta-adrenergici, è preferibile utilizzare gli agenti bloccanti selettivi per i recettori beta1.

Bisoprololo **non è raccomandato** in gravidanza a meno che questo non sia strettamente necessario. Qualora il trattamento con bisoprololo fosse considerato necessario, il flusso sanguigno utero-placentare e la crescita fetale devono essere monitorati. In caso di effetti dannosi per la gravidanza o per il feto, si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo. Il neonato deve essere strettamente monitorato.
Generalmente, i sintomi di ipoglicemia e brachicardia si manifestano entro i primi 3 giorni.

Allattamento
Non è noto se bisoprololo venga escreto nel latte umano. Per questo motivo l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione di Bisoprololo Pfizer Italia.

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

In uno studio effettuato su pazienti affetti da patologie cardiache coronariche è stato rilevato che bisoprololo non ha compromesso la capacità di guidare. Tuttavia, a causa di differenze individuali nella risposta al medicinale, non può escludersi un effetto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Di ciò si deve tener conto soprattutto all'inizio del trattamento, in seguito a cambiamento di medicinale e in caso di assunzione contemporanea di alcol.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con bisoprololo sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati, classificati in base alle seguenti classi di frequenza:
Molto comune (≥ 1/10)
Comune (≥ 1/100; < 1/10)
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Molto raro (< 1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dai dati disponibili)

<u>Patologie cardiache</u>
Molto comune: bradicardia
Comune: peggioramento dell'insufficienza cardiaca
Non comune: disturbi della conduzione AV

<u>Esami diagnostici</u>
Raro: aumento dei trigliceridi, aumento degli enzimi epatici (ALT, AST)

<u>Patologie del sistema nervoso</u>
Comune: capogiro, mal di testa
Raro: sincope

<u>Patologie oculari</u>

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Raro: ridotto flusso lacrimale (da prendere in considerazione se il paziente usa lenti a contatto)
Molto raro: congiuntivite

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Raro: disturbi nell'udito

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: broncospasmo in pazienti con asma bronchiale o una storia di malattie ostruttive aeree
Raro: rinite allergica

Patologie gastrointestinali
Comune: problemi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, costipazione

Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo
Raro: reazioni di ipersensibilità quali prurito, rossore, eritema
Molto raro: gli agenti beta-bloccanti possono provocare o peggiorare psoriasi o indurre eritemi simili alla psoriasi, alopecia

Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo
Non comune: debolezza muscolare, crampi muscolari

Patologie vascolari
Comune: sensazione di freddo o torpore alle estremità, ipotensione

Disturbi generali
Comune: astenia, fatica

Patologie epatobiliari
Raro: epatite

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Raro: disturbi nella potenza

Disturbi psichiatrici
Non comune: disturbi del sonno, depressione
Raro: incubi, allucinazioni

4.9 Sovradosaggio

I sintomi attesi più comuni conseguenti a sovradosaggio di bisoprololo sono bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. L'esperienza con casi di sovradosaggio di bisoprololo è piuttosto limitata; sono stati riportati solo pochi casi di sovradosaggio di bisoprololo. Sono state segnalate bradicardia e/o ipotensione. Tutti i pazienti sono guariti. Esiste un'ampia variabilità intraindividuale per quel che riguarda la sensibilità a una singola dose di bisoprololo; i pazienti con insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili.

In generale, in caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto e deve essere effettuato un trattamento sintomatico e di supporto.

In base alle azioni farmacologiche attese e alle raccomandazioni per gli altri beta-bloccanti, devono essere prese in considerazione le seguenti misure generali, quando clinicamente giustificate.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Bradicardia: somministrazione endovenosa di atropina. In caso di risposta inadeguata, somministrare con cautela isoprenalina o un altro agente con proprietà cronotrope positive. In alcuni casi, può essere necessario l'impianto di un pacemaker.

Ipotensione: devono essere somministrati per via endovenosa fluidi vasocostrittori. La somministrazione endovenosa di glucagone può risultare utile.

Blocco AV (di secondo e terzo grado): i pazienti devono essere attentamente monitorati e trattati con infusione di isoprenalina o un pacemaker temporaneo.

Peggioramento acuto di insufficienza cardiaca: somministrare per via endovenosa diuretici, agenti inotropi, agenti vasodilatatori.

Broncospasmo: somministrare un broncodilatatore tipo isoprenalina, medicinali beta2-simpaticomimetici e/o aminofillina.

Ipoglicemia: somministrare glucosio per via endovenosa

Dati limitati suggeriscono che bisoprololo sia difficilmente dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti beta-bloccanti selettivi
Codice ATC: C07AB07

Il bisoprololo è un potente agente bloccante altamente selettivo dei recettori beta1-adrenergici, privo di attività intrinseca simpaticomimetica e di rilevante stabilizzazione della membrana. Mostra unicamente una bassa affinità ai recettori beta2 dei muscoli lisci dei bronchi e dei vasi sanguigni così come ai recettori beta2 coinvolti nella regolazione metabolica. Pertanto, in genere, bisoprololo non ha effetti costrittori sulle vie respiratorie ed effetti metabolici mediati dai recettori beta2. La sua selettività per i recettori beta1 si estende oltre il range terapeutico previsto.

Nello studio clinico CIBIS II sono stati inclusi 2647 pazienti. L'83% (n = 2202) era di classe III NYHA e il 17% (n = 445) di classe IV NYHA. Questi presentavano un'insufficienza cardiaca sistolica sintomatica stabile (frazione di eiezione ≤ 35%, basata su ecocardiografia). La mortalità totale è stata ridotta dal 17,3% all'11,8% (riduzione relativa del 34%). È stato inoltre osservato un decremento nella mortalità improvvisa (3,6% contro 6,3%, riduzione relativa del 44%) e nel numero di episodi di insufficienza cardiaca che hanno richiesto ricovero ospedaliero (12% contro 17,6%, riduzione relativa del 36%). Infine, è stato osservato un significativo miglioramento dello stato funzionale in accordo alla classificazione NYHA. Durante l'inizio e la fase di aggiustamento del dosaggio di bisoprololo, sono stati osservati casi di ricovero ospedaliero per bradicardia (0,53%), ipotensione (0,23%) e decompensazione acuta (4,97%), tuttavia questi non sono risultati più frequenti del gruppo placebo (0%, 0,3% e 6,74% rispettivamente). Il numero di ictus fatali e disabilitanti durante il periodo totale di studio è stato di 20 nel gruppo bisoprololo e di 15 nel gruppo placebo.

Nello studio clinico CIBIS III sono stati esaminati 1010 pazienti di età ≥ 65 anni con insufficienza cardiaca cronica di grado da lieve a moderato (CHF; classi II e III NYHA) e frazione di eiezione ventricolare ≤ 35%, che non erano stati trattati in precedenza con ACE inibitori, agenti beta-bloccanti, o antagonisti del recettore dell'angiotensina. I pazienti sono stati trattati con una combinazione di bisoprololo e enalapril per un periodo da 6 a 24 mesi, dopo un periodo iniziale di 6 mesi in cui il trattamento è stato costituito da bisoprololo o enalapril.

Si è osservato un trend di maggiore frequenza del peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

quando il bisoprololo è stato usato come trattamento nei 6 mesi iniziali. Durante l'analisi per-protocollare, il trattamento iniziale con bisoprololo non è risultato inferiore al trattamento iniziale con enalapril, sebbene le due differenti strategie di trattamento hanno mostrato un'incidenza similare di endpoint combinato primario di morte e ospedalizzazione al termine dello studio (32,4% per il gruppo bisoprololo contro 33,1% per il gruppo enalapril, popolazione per-protocollare). Lo studio ha dimostrato che il bisoprololo può essere anche usato per trattare l'insufficienza cardiaca cronica in pazienti anziani con malattia di grado da lieve a moderato.

Bisoprololo è utilizzato per il trattamento dell'ipertensione e dell'angina pectoris.

La somministrazione acuta di bisoprololo in pazienti che soffrono di patologie coronariche senza insufficienza cardiaca cronica provoca la riduzione del ritmo cardiaco e della gittata sistolica e quindi dell'output cardiaco e del consumo di ossigeno. L'elevata resistenza periferica iniziale si riduce in caso di somministrazione cronica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il bisoprololo è assorbito quasi completamente e ha una biodisponibilità, pari approssimativamente al 90% dopo somministrazione orale. Il legame del bisoprololo alle proteine plasmatiche è di circa il 30%. Il volume di distribuzione è pari a 3,5 l/kg. La clearance totale è approssimativamente 15 l/ora.

L'emivita plasmatica di eliminazione (10-12 ore) garantisce l'efficacia nell'arco delle 24 ore con una sola somministrazione giornaliera.

Il bisoprololo è escreto dal corpo attraverso due vie: il 50% è metabolizzato dal fegato in metaboliti inattivi che sono poi escreti dai reni. Il restante 50% è escreto dai reni in forma non metabolizzata. Poichè il processo di eliminazione avviene in egual misura nei reni e nel fegato, nel caso di pazienti con funzionalità epatica compromessa o con insufficienza renale non è richiesto un aggiustamento posologico.

Le cinetiche del bisoprololo sono lineari e indipendenti dall'età del paziente.

Nel caso di pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica (NYHA fase III), i livelli plasmatici di bisoprololo sono più alti e l'emivita è prolungata rispetto a volontari sani. La concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario è pari a 64 ± 21 ng/ml ad una dose giornaliera di 10 mg, e l'emivita è di 17 ± 5 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici, basati su studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, di tossicità a dose ripetuta, di genotossicità o cancerogenesi, non evidenziano un rischio particolare per l'uomo. Come altri beta-bloccanti, il bisoprololo ad alte dosi ha provocato tossicità materna (ridotta assunzione di cibo e ridotto peso corporeo) e tossicità embrio-fetale (aumentata incidenza di riassorbimenti, ridotto peso alla nascita della prole, sviluppo fisico ritardato) ma non si è manifestato teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Nucleo delle compresse:
Cellulosa microcristallina
Calcio idrogeno fosfato anidro
Silice colloidale anidra
Crospovidone (tipo A)
Magnesio stearato

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Rivestimento delle compresse:
Ipromellosa 6cP (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

2 anni
Stabilità in uso per i flaconi HDPE [500 compresse]: 6 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Bisoprololo Pfizer Italia, compresse rivestite con film, è disponibile in blister formati a freddo di Alluminio – Alluminio, con lamina di copertura rimovibile, e flaconi di HDPE.

Dimensioni delle confezioni:
Bisoprololo Pfizer Italia compresse rivestite con film da 1,25 mg
Blister: 1, 10, 20, 28, 30 compresse rivestite con film
Flaconi: 30, 500 compresse rivestite con film

Bisoprololo Pfizer Italia compresse rivestite con film da 2,5 mg
Blister: 10, 14, 28, 30, 100 compresse rivestite con film
Flaconi: 30, 500 compresse rivestite con film

Bisoprololo Pfizer Italia compresse rivestite con film da 3,75 mg
Blister: 10, 28, 30, 56, 100 compresse rivestite con film
Flaconi: 30, 500 compresse rivestite con film

Bisoprololo Pfizer Italia compresse rivestite con film da 5 mg
Blister: 7, 10, 28, 30, 50, 56, 100 compresse rivestite con film
Flaconi: 30, 500 compresse rivestite con film

Bisoprololo Pfizer Italia compresse rivestite con film da 7,5 mg
Blister: 10, 28, 30, 100 compresse rivestite con film
Flaconi: 30, 500 compresse rivestite con film

Bisoprololo Pfizer Italia compresse rivestite con film da 10 mg
Blister: 10, 28, 30, 56, 90, 100 compresse rivestite con film
Flaconi: 30, 500 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 **Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

L'eventuale prodotto non utilizzato o materiale di scarto deve essere eliminato in accordo ai requisiti locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 - Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIONE IN COMMERCIO

041555018/M - "1,25 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister Al/Al
041555020/M - "1,25 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/Al
041555032/M - "1,25 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister Al/Al
041555044/M - "1,25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al
041555057/M - "1,25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/Al
041555069/M - "1,25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE
041555071/M - "1,25 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE
041555083/M - "2,5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/Al
041555095/M - "2,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister Al/Al
041555107/M - "2,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al
041555119/M - "2,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/Al
041555121/M - "2,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Al/Al
041555133/M - "2,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE
041555145/M - "2,5 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE
041555158/M - "3,75 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/Al
041555160/M - "3,75 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al
041555172/M - "3,75 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/Al
041555184/M - "3,75 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Al/Al
041555196/M - "3,75 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Al/Al
041555208/M - "3,75 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE
041555210/M - "3,75 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE
041555222/M - "5 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister Al/Al
041555234/M - "5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/Al
041555246/M - "5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al
041555259/M - "5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/Al
041555261/M - "5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister Al/Al
041555273/M - "5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Al/Al
041555285/M - "5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Al/Al
041555297/M - "5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE
041555309/M - "5 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE
041555311/M - "7,5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/Al
041555323/M - "7,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al
041555335/M - "7,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/Al
041555347/M - "7,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Al/Al
041555350/M - "7,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE
041555362/M - "7,5 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE
041555374/M - "10 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/Al
041555386/M - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al
041555398/M - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/Al
041555400/M - "10 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Al/Al
041555412/M - "10 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Al/Al
041555424/M - "10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Al/Al

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

041555436/M - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE
041555448/M - "10 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11/05/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05/2012

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).