

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Cardicor 1,25 mg	Comprese rivestite con film, rotonde, bianche
Cardicor 2,5 mg	Comprese rivestite con film, a forma di cuore, con linea di frattura, bianche
Cardicor 3,75 mg	Comprese rivestite con film, a forma di cuore, con linea di frattura, bianco panna-
Cardicor 5 mg	Comprese rivestite con film, a forma di cuore, con linea di frattura, giallognolo chiaro
Cardicor 7,5 mg	Comprese rivestite con film, a forma di cuore, con linea di frattura, giallo pallido
Cardicor 10 mg	Comprese rivestite con film, a forma di cuore, con linea di frattura, arancio pallido-chiaro

Le compresse con linea d'incisione possono essere divise in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento standard dell'insufficienza cardiaca cronica consiste in un ACE-inibitore (o un antagonista recettoriale dell'angiotensina in caso di intolleranza agli ACE-inibitori), un betabloccante, diuretici e, se appropriato, glicosidi cardioattivi. All'inizio del trattamento con il bisoprololo, i pazienti devono essere in condizioni cliniche stabili (senza scompenso acuto).

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

Durante la fase di titolazione e successivamente, possono manifestarsi transitorio peggioramento dell'insufficienza cardiaca, ipotensione e bradicardia.

Posologia

Fase di titolazione

La terapia dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con bisoprololo richiede una fase di titolazione. Il trattamento con bisoprololo deve essere iniziato con un graduale aumento della dose secondo lo schema seguente:

- 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 una volta al giorno per le seguenti 4 settimane, se ben tollerato aumentare a
- 7,5 mg una volta al giorno per le seguenti 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 uno stretto monitoraggio dei segni vitali (frequenza cardiaca, pressione arteriosa) e dei sintomi di un peggioramento dell'insufficienza cardiaca. I sintomi possono già iniziare durante il primo giorno di trattamento.

Modifiche del trattamento

Se la dose massima raccomandata non viene ben tollerata, si può prendere in considerazione la graduale riduzione della dose.

In caso di transitorio peggioramento dell'insufficienza cardiaca, di ipotensione o di bradicardia, si raccomanda di riesaminare il dosaggio della terapia concomitante. Può anche essere necessario ridurre temporaneamente la dose di bisoprololo o prendere in considerazione l'interruzione.

Vanno sempre presi in considerazione la reintroduzione e/o l'aumento graduale della dose del bisoprololo, quando il paziente raggiunge di nuovo la stabilità.

Se si decide per l'interruzione, si raccomanda la diminuzione graduale della dose, poiché la sospensione brusca può portare a 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 della funzionalità 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.

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 inotropica via endovena;
- shock cardiogeno;
- blocco atrio-ventricolare di II o III grado;
- sindrome del nodo del seno;
- blocco seno-atriale;
- bradicardia sintomatica;
- ipotensione sintomatica;
- grave asma bronchiale
- forme severe di occlusione arteriosa periferica o forme severe della sindrome di Raynaud
- feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4)
- acidosi metabolica
- ipersensibilità al bisoprololo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica, la terapia con bisoprololo non deve essere interrotta bruscamente se non chiaramente indicato, perché questo può portare ad un peggioramento transitorio delle condizioni del cuore.

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;
- cardiomiopatia 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 altri betabloccanti, bisoprololo può aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni sia 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. Un aggravamento dei sintomi potrebbe verificarsi 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 betabloccante 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 betabloccanti cardioselettivi (beta₁) possono avere meno effetti sulla funzionalità polmonare rispetto ai betabloccanti non selettivi, come con tutti i betabloccanti, questi dovrebbero essere evitati nei pazienti con malattie ostruttive delle vie aeree, a meno che non ci sono valide ragioni cliniche per il loro utilizzo. In presenza di tali motivi, Cardicor può essere usato con cautela. Nei pazienti con malattie ostruttive delle vie respiratorie, il trattamento con bisoprololo deve essere iniziato al dosaggio più basso possibile e i pazienti devono essere attentamente monitorati per nuovi sintomi (per esempio dispnea, intolleranza all'esercizio fisico, 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 familiarità per la psoriasi, va valutato attentamente il rapporto rischio-beneficio prima della somministrazione di betabloccanti (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 inotropico 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 betabloccante, 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 ipoglicemico. 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.

Farmaci antiinfiammatori 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 presente

Meflochina: aumento del rischio di bradicardia.

Inibitori delle monoamminaossidasi (eccetto inibitori delle MAO-B): aumento dell'effetto ipotensivo dei betabloccanti 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 betabloccanti 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 betabloccanti è necessaria sono preferibili i betabloccanti 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. Monitorare il neonato attentamente in quanto i sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano generalmente entro i primi tre giorni.

Allattamento

Non è noto se il farmaco sia escreto nel latte materno. Quindi si sconsiglia di assumere bisoprololo durante l'allattamento.

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

Le seguenti definizioni vengono utilizzate per indicare la frequenza degli effetti indesiderati:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi psichiatrici:

Non comune: disturbo del sonno, depressione.

Raro: incubo, allucinazione.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: capogiro, mal di testa.

Raro: sincope.

Patologie dell'occhio:

Raro: riduzione della lacrimazione (da tenere presente nel caso di uso di lenti a contatto).

Molto raro: congiuntivite.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Raro: disturbi uditivi.

Patologie cardiache:

Molto comune: bradicardia.

Comune: peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

Non comune: disturbi della conduzione AV.

Patologie vascolari:

Comune: sensazione di freddo o formicolio alle estremità, ipotensione.

Non comune: ipotensione ortostatica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: broncospasmo nei pazienti con asma bronchiale o anamnesi di malattia respiratoria ostruttiva.

Raro: rinite allergica.

Patologie gastrointestinali:

Comune: disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, stipsi.

Patologie epatobiliari:

Raro: epatiti.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: reazioni di ipersensibilità (prurito, arrossamento, eruzione cutanea e angioedema).

Molto raro: alopecia. I beta bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre eruzione cutanea simile alla psoriasi.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Non comune: debolezza muscolare e crampi.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Raro: disfunzione erettile.

Patologie sistemiche:

Comune: astenia, affaticamento.

Esami diagnostici:

Raro: aumento dei trigliceridi, aumento degli enzimi epatici (ALAT, ASAT).

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 capogiri. In generale, i sintomi più comuni attesi in caso di sovradosaggio 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.

Trattamento

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 betabloccanti, devono essere prese in considerazione le seguenti misure generali, quando giustificato clinicamente.

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 e vasopressori per via endovenosa. Può essere utile la somministrazione di glucagone per via endovenosa.

Blocco atrio-ventricolare (II o III grado): i pazienti dovrebbero essere monitorati attentamente e trattati con isoprenalina per infusione o può 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.

Ipoglicemia: somministrare glucosio endovena.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti β_1 -bloccanti, selettivi.

Codice ATC: C07AB07

Meccanismo d'azione

Bisoprololo è un betabloccante altamente selettivo per i recettori beta-1, privo di attività simpaticomimetica intrinseca (ISA) e relativa attività stabilizzante di membrana. 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.

Efficacia e sicurezza 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 $\leq 35\%$, rilevata all'ecocardiografia). 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 CIBIS III ha esaminato 1010 pazienti di età ≥ 65 anni con insufficienza cardiaca cronica lieve o moderata (CHF; classe II o III NYHA) e frazione d'eiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$, non trattati precedentemente con ACE-inibitori, betabloccanti o antagonisti recettoriali dell'angiotensina. Dopo un periodo iniziale di trattamento di 6 mesi con bisoprololo o enalapril, i pazienti sono stati trattati con una associazione di bisoprololo ed enalapril per un periodo da 6 a 24 mesi.

È stata evidenziata una tendenza verso una frequenza maggiore di peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica quando nei primi 6 mesi di trattamento è stato somministrato il bisoprololo. Nell'analisi "per-protocol" non è stata dimostrata la non-inferiorità del trattamento iniziale con bisoprololo rispetto al trattamento iniziale con enalapril, sebbene le due strategie di inizio del trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica abbiano evidenziato una frequenza simile dell'end point primario combinato di mortalità e ospedalizzazione al termine dello studio (32,4% nel gruppo trattato inizialmente con bisoprololo vs. 33,1% nel gruppo trattato inizialmente con enalapril; popolazione "per-protocol"). Lo studio mostra che il bisoprololo può essere utilizzato anche nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca cronica lieve o moderata.

Il bisoprololo è utilizzato anche per il trattamento dell'ipertensione e dell'angina.

La somministrazione acuta di bisoprololo in pazienti con malattia coronarica senza 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 alle proteine plasmatiche di bisoprololo 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 monosomministrazione giornaliera.

Linearità

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

Particolari popolazioni di pazienti

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o 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

Cardicor 1,25 mg

Nucleo della compressa: silice colloidale anidra, magnesio stearato, crospovidone, amido di mais pregelatinizzato, amido di mais, cellulosa microcristallina, calcio idrogeno fosfato anidro.

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

Cardicor 2,5 mg

Nucleo della 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.

Cardicor 3,75 mg

Nucleo della 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.

Cardicor 5 mg

Nucleo della 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.

Cardicor 7,5 mg

Nucleo della 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.

Cardicor 10 mg

Nucleo della 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

Cardicor 1,25 mg, 2,5 mg e 3,75 mg

3 anni.

Cardicor 5 mg, 7,5 mg e 10 mg

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Cardicor 1,25 mg, 2,5 mg e 3,75 mg

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Cardicor 5 mg, 7,5 mg e 10 mg

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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.

Astucci da: 10, 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

RECORDATI Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. – Via M. Civitali, 1 – 20148 Milano

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

Cardicor 20 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 1,25 mg - A.I.C. n. 034954026
Cardicor 28 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 1,25 mg - A.I.C. n. 034954014
Cardicor 30 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 1,25 mg - A.I.C. n. 034954038
Cardicor 50 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 1,25 mg - A.I.C. n. 034954040
Cardicor 56 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 1,25 mg - A.I.C. n. 034954053
Cardicor 60 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 1,25 mg - A.I.C. n. 034954065
Cardicor 90 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 1,25 mg - A.I.C. n. 034954077
Cardicor 100 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 1,25 mg - A.I.C. n. 034954089

Cardicor 20 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 2,5 mg - A.I.C. n. 034954091
Cardicor 28 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 2,5 mg - A.I.C. n. 034954103
Cardicor 30 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 2,5 mg - A.I.C. n. 034954115
Cardicor 50 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 2,5 mg - A.I.C. n. 034954127
Cardicor 56 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 2,5 mg - A.I.C. n. 034954139
Cardicor 60 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 2,5 mg - A.I.C. n. 034954141
Cardicor 90 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 2,5 mg - A.I.C. n. 034954154
Cardicor 100 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 2,5 mg - A.I.C. n. 034954166

Cardicor 20 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 3,75 mg - A.I.C. n. 034954178
Cardicor 28 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 3,75 mg - A.I.C. n. 034954180
Cardicor 30 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 3,75 mg - A.I.C. n. 034954192
Cardicor 50 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 3,75 mg - A.I.C. n. 034954204
Cardicor 56 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 3,75 mg - A.I.C. n. 034954216
Cardicor 60 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 3,75 mg - A.I.C. n. 034954228
Cardicor 90 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 3,75 mg - A.I.C. n. 034954230
Cardicor 100 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 3,75 mg - A.I.C. n. 034954242

Cardicor 20 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 5 mg - A.I.C. n. 034954255
Cardicor 28 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 5 mg - A.I.C. n. 034954267
Cardicor 30 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 5 mg - A.I.C. n. 034954279
Cardicor 50 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 5 mg - A.I.C. n. 034954281
Cardicor 56 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 5 mg - A.I.C. n. 034954293
Cardicor 60 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 5 mg - A.I.C. n. 034954305
Cardicor 90 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 5 mg - A.I.C. n. 034954317

Cardicor 100 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 5 mg - A.I.C. n. 034954329

Cardicor 20 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 7,5 mg - A.I.C. n. 034954331

Cardicor 28 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 7,5 mg - A.I.C. n. 034954343

Cardicor 30 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 7,5 mg - A.I.C. n. 034954356

Cardicor 50 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 7,5 mg - A.I.C. n. 034954368

Cardicor 56 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 7,5 mg - A.I.C. n. 034954370

Cardicor 60 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 7,5 mg - A.I.C. n. 034954382

Cardicor 90 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 7,5 mg - A.I.C. n. 034954394

Cardicor 100 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 7,5 mg - A.I.C. n. 034954406

Cardicor 20 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 10 mg - A.I.C. n. 034954418

Cardicor 28 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 10 mg - A.I.C. n. 034954420

Cardicor 30 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 10 mg - A.I.C. n. 034954432

Cardicor 50 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 10 mg - A.I.C. n. 034954444

Cardicor 56 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 10 mg - A.I.C. n. 034954457

Cardicor 60 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 10 mg - A.I.C. n. 034954469

Cardicor 90 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 10 mg - A.I.C. n. 034954471

Cardicor 100 compresse rivestite con film in blister PVC/AL da 10 mg - A.I.C. n. 034954483

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 Aprile 2002

Data del rinnovo più recente: 4 Giugno 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO