3RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisoprololo Sandoz 1,25 mg compresse rivestite con film
Bisoprololo Sandoz 2,5 mg compresse rivestite con film
Bisoprololo Sandoz 3,75 mg compresse rivestite con film
Bisoprololo Sandoz 7,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1,25 mg di bisoprololo fumarato

Eccipiente con effetto noto
Ogni compressa contiene 1,2 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni compressa contiene 2,5 mg di bisoprololo fumarato

Eccipiente con effetto noto
Ogni compressa contiene 1,2 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni compressa contiene 3,75 mg di bisoprololo fumarato

Eccipiente con effetto noto
Ogni compressa contiene 1,2 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni compressa contiene 7,5 mg di bisoprololo fumarato

Eccipiente con effetto noto
Ogni compressa contiene 1,7 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film da 1,25 mg:
Compresse rivestite con film rotonde, di colore bianco, recanti la scritta "BIS 1,25" su un lato.

Compresse rivestite con film da 2,5 mg:
Compresse rivestite con film rotonde, di colore bianco, recanti la scritta "BIS 2,5" su un lato.
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Compresse rivestite con film da 3,75 mg:
Compresse rivestite con film rotonde, di colore bianco-giallo, recanti la scritta "BIS 3,75" su un lato.
La compressa può essere divisa in tre dosi uguali.

Compresse rivestite con film da 7,5 mg:
Compresse rivestite con film rotonde, di colore giallo, recanti la scritta "BIS 7,5" su un lato.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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).

La compressa può essere divisa in tre dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile
Il trattamento standard della ICC prevede un ACE-inibitore (o un bloccante del recettore dell'angiotensina, nel caso di un'intolleranza agli ACE-inibitori), un beta-bloccante, diuretici e, se appropriato, glicosidi cardiaci. Quando viene iniziato il trattamento con il bisoprololo fumarato i pazienti devono essere stabili (senza insufficienza acuta).

Si raccomanda che il medico sia esperto nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

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

Il trattamento con bisoprololo deve essere iniziato con un graduale aumento del dosaggio 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 un'ulteriore settimana, se ben tollerato aumentare a
- 3,75 mg una volta al giorno per un'ulteriore settimana, se ben tollerato aumentare a
- 5 mg una volta al giorno per le 4 settimane successive, se ben tollerato aumentare a
- 7,5 mg una volta al giorno per le 4 settimane successive, se ben tollerato aumentare a
- 10 mg una volta al giorno per la terapia di mantenimento.

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

Durante la fase di aggiustamento del dosaggio, e successivamente, potrebbero verificarsi un temporaneo peggioramento dell'insufficienza cardiaca, ipotensione o bradicardia.
Durante la fase di aggiustamento del dosaggio si raccomanda un attento monitoraggio dei segni vitali (frequenza cardiaca, pressione arteriosa) e dei sintomi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca. I sintomi potrebbero manifestarsi già entro il primo giorno dell'inizio della terapia.

Modifiche al trattamento
Se la dose massima raccomandata non è ben tollerata, è possibile considerare la graduale riduzione della dose.

Nel caso di un peggioramento transitorio dell'insufficienza cardiaca, ipotensione o bradicardia, si raccomanda di riconsiderare la dose del farmaco concomitante. Potrebbe anche essere necessario

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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).

diminuire temporaneamente la dose del bisoprololo o prendere in considerazione la sospensione della terapia.
Una volta che il paziente è tornato stabile, deve essere presa in considerazione la reintroduzione e/o l'aumento del dosaggio del bisoprololo.

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

Il trattamento con bisoprololo non deve essere interrotto in modo improvviso poiché le condizioni del paziente potrebbero aggravarsi temporaneamente. Specialmente in pazienti con malattie cardiache ischemiche, il trattamento non deve essere interrotto in modo improvviso. È raccomandata una graduale diminuzione della dose giornaliera.

Compromissione renale o epatica
Non esistono informazioni sulle proprietà farmacocinetiche del bisoprololo nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica e da compromissione epatica o renale. L'aumento graduale della dose in queste popolazioni di pazienti deve quindi essere effettuata con ulteriore cautela.

Anziani
Non sono necessari aggiustamenti della dose.

Popolazione pediatrica
Non c'è esperienza nell'uso di bisoprololo nei bambini e negli adolescenti, perciò non può essere raccomandato in questa fascia di età.

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

4.3 Controindicazioni

Il bisoprololo è controindicato nei seguenti casi:
- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- insufficienza cardiaca acuta o episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropica per via endovenosa
- 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 o grave malattia polmonare ostruttiva cronica
- forme gravi di occlusione arteriosa periferica e forme gravi di sindrome di Raynaud
- feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4)
- acidosi metabolica

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con bisoprololo deve essere iniziato con una particolare fase di aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Specialmente in pazienti con malattia cardiaca ischemica, l'interruzione della terapia con bisoprololo non deve avvenire in modo improvviso se non chiaramente indicato, poiché le condizioni del cuore potrebbero aggravarsi temporaneamente (vedere paragrafo 4.2).

L'inizio e l'interruzione del trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con bisoprololo necessita un regolare monitoraggio. Per la posologia ed il modo di somministrazione vedere il paragrafo 4.2.

Il bisoprololo deve essere usato con cautela nei seguenti casi:

- broncospasmo (asma bronchiale, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)). Sebbene i beta-bloccanti cardioselettivi ($beta_1$), come con tutti i beta-bloccanti, possano avere un effetto minore sulla funzione polmonare rispetto ai beta-bloccanti non selettivi, questi dovrebbero essere evitati in pazienti con malattie che ostruiscono le vie aeree, a meno che non vi siano ragioni cliniche convincenti per il loro utilizzo. Laddove sussistano tali motivi, questo medicinale può essere usato con cautela. Nei pazienti con patologie che ostruiscono le vie aeree, il trattamento con bisoprololo deve essere iniziato alla dose più bassa possibile e i pazienti devono essere attentamente monitorati per nuovi sintomi (ad es. dispnea, intolleranza all'esercizio, tosse). Nell'asma bronchiale o in altre malattie polmonari ostruttive croniche, che possono causare sintomi, la terapia broncodilatatrice deve essere somministrata in concomitanza. Occasionalmente può verificarsi un aumento della resistenza delle vie aeree nei pazienti con asma, pertanto potrebbe essere necessario aumentare la dose di $beta_2$-stimolanti.
- diabete mellito con ampie variazioni nei valori della glicemia. Sintomi di ipoglicemia (es. tachicardia, palpitazioni o sudorazione) possono essere mascherati
- digiuno stretto
- terapia desensibilizzante in corso. Come altri beta-bloccanti, il bisoprololo può aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con adrenalina non sempre produce l'effetto terapeutico previsto
- blocco atrio-ventricolare di I grado
- angina di Prinzmetal. Sono stati osservati casi di vasospasmo coronarico. Gli attacchi di angina non possono essere completamenti esclusi quando il bisoprololo è somministrato a pazienti con angina di Prinzmetal nonostante gli alti livelli di $beta_1$ selettivi
- occlusione arteriosa periferica (potrebbe verificarsi un aggravamento dei sintomi specialmente all'inizio della terapia)
- anestesia generale:
  nei pazienti sottoposti ad anestesia generale il beta-blocco riduce l'incidenza di aritmie e di ischemia miocardica durante l'induzione e l'intubazione, nonché nel periodo post-operatorio. Viene correntemente raccomandato che un eventuale trattamento beta-bloccante di mantenimento venga 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 riflesso di compensare la perdita di sangue. Se si ritiene necessario interrompere la terapia beta-bloccante prima di un intervento chirurgico, l'interruzione deve essere fatta gradualmente e completata circa 48 ore prima dell'anestesia.

Nei pazienti affetti da psoriasi o con anamnesi di psoriasi il rapporto rischio-beneficio deve essere valutato attentamente prima della somministrazione di beta-bloccanti (per esempio il bisoprololo).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023

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).

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

In corso di terapia con bisoprololo i sintomi di una tireotossicosi possono risultare mascherati.
Non è generalmente raccomandata la combinazione di bisoprololo con gli antagonisti del calcio del tipo verapamil o diltiazem, con medicinali antiaritmici di classe I e con medicinali antiipertensivi che agiscono a livello centrale (vedere paragrafo 4.5).

Non esiste alcuna esperienza terapeutica con il bisoprololo nell'insufficienza cardiaca in pazienti affetti dalle 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 contiene lattosio e sodio
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente senza sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni non raccomandate:
I calcio-antagonisti del tipo verapamil e in misura minore del tipo diltiazem: influenza negativa su contrattilità e conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in terapia con betabloccanti può provocare una grave ipotensione e un blocco atrio-ventricolare.

Medicinali antiaritmici di classe I (per esempio chinidina, disopiramide, lidocaina, fenitoina, flecainide, propafenone): può essere potenziato l'effetto sul tempo di conduzione atrioventricolare e può essere aumentato l'effetto inotropico negativo.

Medicinali antipertensivi che agiscono centralmente come la clonidina e altri (per esempio metildopa, moxonidina, rilmenidina): l'uso concomitante di farmaci antipertensivi 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 antecedente l'interruzione del beta-bloccante, può aumentare il rischio di "ipertensione di rebound".

Associazioni da usare con cautela
Calcio antagonisti diidropiridinici, come la felodipina e l'amlodipina: l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e nei pazienti con insufficienza cardiaca non può essere escluso il rischio di un ulteriore peggioramento dello stato funzionale della pompa ventricolare.

Medicinali antiaritmici di classe III (per esempio amiodarone): può essere potenziato l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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).

Betabloccanti topici (per esempio collirio per il trattamento del glaucoma): possono avere un effetto additivo agli effetti sistemici del bisoprololo.

Medicinali 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 i sintomi di 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 antinfiammatori non steroidei (FANS): i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo del bisoprololo.

Agenti β-simpaticomimetici (come isoprenalina, dobutamina): l'associazione con il bisoprololo può ridurre l'effetto di entrambi i farmaci.

Simpaticomimetici che attivano sia i β - sia gli α -adrenocettori (come noradrenalina, adrenalina): la combinazione con il bisoprololo può smascherare gli effetti vasocostrittori di questi agenti mediati dagli α-adrenocettori, provocando un aumento della pressione sanguigna e un peggioramento della claudicazione intermittente. Si ritiene che tali interazioni siano più probabili con i beta-bloccanti non selettivi.

L'uso concomitante di agenti antipertensivi così come di altri medicinali con un potenziale effetto di abbassamento della pressione sanguigna (come antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) può aumentare il rischio di ipotensione.
Associazioni da tenere in considerazione
Meflochina: aumento del rischio di bradicardia.

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

Rifampicina: possibile lieve riduzione dell'emivita di bisoprololo dovuta all'induzione degli enzimi metabolizzanti epatici. Normalmente non è richiesto aggiustamento del dosaggio.

Derivati dell'ergotamina: esacerbazione dei disturbi circolatori periferici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:
Il bisoprololo ha effetti farmacologici che possono determinare conseguenze dannose alla gravidanza e/o al feto/neonato. In generale, i beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, che è stata associata a un ritardo nella crescita del feto, morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Nel feto e nel neonato si possono manifestare effetti avversi (come ipoglicemia e bradicardia). Se la terapia con beta-bloccanti è necessaria, sono preferibili i beta-bloccanti $beta_1$-selettivi.

Il bisoprololo non è raccomandato durante la gravidanza se non strettamente necessario: in tal caso, è raccomandato il monitoraggio del flusso ematico utero-placentare e della crescita fetale. In caso di effetti nocivi sulla gravidanza o sul feto si raccomanda di prendere in considerazione l'adozione di terapie

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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

alternative. Il neonato deve essere monitorato attentamente. I sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano generalmente entro i primi tre giorni.

Allattamento:
Non è noto se questo medicinale venga escreto nel latte materno. Pertanto l'assunzione del bisoprololo durante l'allattamento non è raccomandata.

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

In uno studio clinico su pazienti con malattia coronarica è stato osservato che il bisoprololo non compromette negativamente la capacità di guidare. Tuttavia, a causa delle variazioni individuali nelle reazioni ai farmaci, la capacità di guidare e di usare macchinari può risultare compromessa. Questo deve essere considerato in particolare all'inizio della terapia, in caso di cambiamento della terapia e in caso di assunzione contemporanea di alcolici.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti definizioni si applicano alla terminologia sulla frequenza di seguito usata.

Molto comune (≥1/10)
Comune (≥1/100, <1/10)
Non comune (≥1/1000, <1/100)
Raro (≥1/10.000, <1/1000)
Molto raro (<1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

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

Patologie del sistema nervoso
Comune: capogiri, cefalea
Raro: sincope

Patologie dell'occhio
Raro: riduzione del flusso lacrimale (da considerare se il paziente utilizza lenti a contatto)
Molto raro: congiuntivite

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

Patologie cardiache
Molto comune: bradicardia in pazienti con insufficienza cardiaca stabile
Comune: peggioramento dell'insufficienza cardiaca preesistente in pazienti con insufficienza cardiaca stabile
Non comune: disturbi della conduzione atrio-ventricolare

Patologie vascolari
Comune: sensazione di freddo o di intorpidimento alle estremità, ipotensione (specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca)
Non comune: ipotensione ortostatica

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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 respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: broncospasmo nei pazienti con asma bronchiale o con un'anamnesi di malattia ostruttiva delle vie aeree
Raro: rinite allergica

Patologie gastrointestinali
Comune: disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, stipsi

Patologie epatobiliari
Raro: epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Raro: reazioni di ipersensibilità come prurito, rossore, eruzioni cutanee e angioedema
Molto raro: i beta-bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre eruzioni cutanee simili a psoriasi, alopecia

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 e condizioni relative alla sede di somministrazione
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 (per esempio una dose giornaliera di 15 mg al posto di 7,5 mg) sono stati segnalati casi di blocco atrio-ventricolare di terzo grado, bradicardia e capogiri. In generale, i sintomi più comuni che ci si attende in caso di sovradosaggio sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. Ad oggi sono stati segnalati pochi casi di sovradosaggio con il bisoprololo (dose massima: 2000 mg) nei pazienti con ipertensione e/o malattia coronarica che hanno provocato bradicardia e/o ipotensione; tutti i pazienti si sono rimessi. Esiste un'ampia variabilità individuale nella sensibilità a una singola dose elevata di bisoprololo e i pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili. In questi pazienti è pertanto obbligatorio iniziare la terapia con un graduale aumento del dosaggio, secondo lo schema riportato nel paragrafo 4.2.

Gestione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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 caso di sovradosaggio, deve essere interrotto il trattamento con il bisoprololo e deve essere istituita una terapia di supporto e sintomatica. Dati limitati suggeriscono che il bisoprololo è difficilmente dializzabile. In base alle azioni farmacologiche previste e alle raccomandazioni di altri beta-bloccanti, si devono prendere in considerazione le seguenti misure generali, laddove clinicamente giustificato.
Bradicardia: somministrare atropina per via endovena. Se la risposta è inadeguata, si può somministrare 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 (di II o III grado): i pazienti devono essere monitorati attentamente e trattati con isoprenalina per infusione o con l'inserimento di un pacemaker per via transvenosa.

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

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

Ipoglicemia: somministrare glucosio per via endovenosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: beta-bloccanti selettivi
Codice ATC: C07AB07

Meccanismo d'azione
Il bisoprololo è un beta-bloccante altamente selettivo per i recettori beta$_1$, privo di attività simpaticomimetica intrinseca e della relativa attività stabilizzante della membrana. Presenta solo 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, in genere non ci si attende che il bisoprololo comprometta la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici mediati dai recettori beta$_2$. La selettività del bisoprololo verso i recettori beta$_1$ si estende oltre la gamma delle dosi terapeutiche.

Il bisoprololo viene utilizzato per il trattamento di ipertensione, angina pectoris e insufficienza cardiaca. Come con altri beta$_1$-bloccanti, il meccanismo d'azione nell'ipertensione non è chiaro. Tuttavia è noto che il bisoprololo riduce marcatamente l'attività della renina plasmatica.
Meccanismo antianginoso: inibendo i recettori beta cardiaci, bisoprololo inibisce anche la risposta data all'attivazione simpatica: il risultato è una diminuzione della frequenza e della contrattilità cardiaca e una conseguente diminuzione della richiesta di ossigeno da parte del muscolo cardiaco.

Lo studio clinico CIBIS II ha investigato l'indicazione del bisoprololo nell'insufficienza cardiaca: su un totale di 2647 pazienti, dei quali l'83% (n=2202) era in classe NYHA III, mentre il 17% (n=445) era in classe NYHA IV. I pazienti erano affetti da insufficienza cardiaca sistolica stabile e sintomatica (frazione di eiezione ≤ 35%, rilevata tramite 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 una riduzione del numero di episodi di insufficienza cardiaca che richiedono ospedalizzazione (12% vs. 17,6%, riduzione relativa del 36%). Infine è emerso un

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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).

miglioramento significativo dello stato funzionale (secondo la classificazione NYHA). Durante la fase iniziale e di aggiustamento del dosaggio del bisoprololo si sono verificati casi di ospedalizzazione dovuti a bradicardia (0,53%), ipotensione (0,23%) e scompenso acuto (4,97%), ma con frequenza non dissimile da quella del gruppo placebo (0%, 0,3% e 6,74%). Durante l'intero periodo di studio il numero di ictus fatali e invalidanti è stato pari a 20 nel gruppo che assumeva il bisoprololo e a 15 nel gruppo placebo.

Lo studio CIBIS III ha esaminato 1010 pazienti di età ≥65 anni con insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata (ICC; classe NYHA II o III) e con frazione di eiezione ventricolare sinistra ≤35% che non erano stati precedentemente trattati con ACE-inibitori, beta-bloccanti o bloccanti del recettore dell'angiotensina. I pazienti sono stati trattati con una combinazione di bisoprololo ed enalapril per 6-24 mesi dopo un trattamento iniziale di 6 mesi con solo bisoprololo o solo enalapril.
È stata osservata una tendenza verso una maggiore frequenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica quando il bisoprololo è stato utilizzato come trattamento iniziale di 6 mesi. La non inferiorità del trattamento iniziale con il bisoprololo rispetto a quello con l'enalapril non è stata provata nell'analisi *per protocol*, sebbene le due strategie di avvio del trattamento della ICC abbiano mostrato un tasso simile di raggiungimento dell'endpoint primario combinato (morte e ospedalizzazione) alla fine dello studio (32,4% nel gruppo trattato inizialmente con il bisoprololo vs 33,1% nel gruppo trattato inizialmente con l'enalapril, popolazione *per protocol*). Lo studio ha dimostrato che il bisoprololo può essere utilizzato anche nei pazienti anziani affetti da insufficienza cardiaca cronica di grado da lieve a moderato.

La somministrazione acuta del bisoprololo in pazienti con malattia coronarica senza insufficienza cardiaca cronica riduce la frequenza cardiaca, la gittata sistolica e di conseguenza la gittata cardiaca e il consumo di ossigeno. Nella somministrazione cronica la resistenza periferica, inizialmente elevata, diminuisce.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Il bisoprololo viene assorbito e ha una biodisponibilità dopo somministrazione orale del 90% circa.

Distribuzione
Il legame del bisoprololo alle proteine plasmatiche è del 30% circa. Il volume di distribuzione è di 3,5 l/kg.

Biotrasformazione ed eliminazione
La clearance totale è di circa 15 l/h. L'emivita plasmatica di 10-12 ore produce un effetto che persiste 24 ore dopo una mono-somministrazione giornaliera.

Il bisoprololo viene eliminato dall'organismo tramite due vie: il 50% viene trasformato dal fegato in metaboliti inattivi, che vengono poi eliminati dai reni; il rimanente 50% viene escreto in forma immodificata per via renale.

Linearità/non linearità
La farmacocinetica del bisoprololo è lineare e indipendente dall'età.

Popolazione speciale
Poiché l'eliminazione avviene nella stessa misura nei reni e nel fegato non è necessario un adeguamento del dosaggio per i pazienti con funzionalità epatica compromessa o insufficienza renale. Non è stata studiata la farmacocinetica nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile e con funzionalità epatica o renale compromessa. I livelli plasmatici e l'emivita del bisoprololo nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (NYHA classe III) risultano più elevati rispetto ai volontari sani. La massima

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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).

concentrazione plasmatica allo stato stazionario è 64±21 ng/ml per una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è 17±5 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non evidenziano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno. Come altri beta-bloccanti, a dosi elevate il bisoprololo ha provocato tossicità materna (diminuzione dell'assunzione di cibo o perdita di peso) ed embrio-fetale (aumento dell'incidenza del riassorbimento, diminuzione del peso alla nascita, ritardo nello sviluppo fisico) ma non ha mostrato alcun effetto teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse rivestite con film da 1,25 mg e 2,5 mg:
Nucleo della compressa:
Calcio fosfato dibasico, anidro
Cellulosa microcristallina
Amido di mais pregelatinizzato
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:
Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Macrogol 4000
Titanio diossido (E171).

Compresse rivestite con film da 3,75 mg e 7,5 mg:
Nucleo della compressa:
Calcio fosfato dibasico, anidro
Cellulosa microcristallina
Amido di mais pregelatinizzato
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:
Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Macrogol 4000
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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).

60 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister in OPA-Al-PVC/Al e inserite in una scatola di cartone.

Compresse rivestite con film da 1.25 mg:
7, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 10x20, 10x30 compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film da 2.5 mg, 3.75 mg, 7.5 mg:
7, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 10x30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

2.5 mg, 3.75 mg, 7.5 mg compresse rivestite con film:
La compressa rivestita con film può essere divisa, disponendola su una superficie solida con la linea di frattura rivolta verso l'alto. La compressa si divide esercitando una lieve pressione con il pollice.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. Largo U. Boccioni, 1 21040 Origgio (VA)

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

1,25 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811016
1,25 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811028
1,25 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811030
1,25 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811042
1,25 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811055
1,25 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811067
1,25 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811079
1,25 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811081
1,25 mg compresse rivestite con film 10x20 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811093
1,25 mg compresse rivestite con film 10x30 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811105

2,5 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811117
2,5 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811129
2,5 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811131
2,5 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811143
2,5 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811156
2,5 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811168

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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).

2,5 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811170
2,5 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811182
2,5 mg compresse rivestite con film 10x30 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811194

3,75 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811206
3,75 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811218
3,75 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811220
3,75 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811232
3,75 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811244
3,75 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811257
3,75 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811269
3,75 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811271
3,75 mg compresse rivestite con film 10x30 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811283

7,5 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811408
7,5 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811410
7,5 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811422
7,5 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811434
7,5 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811446
7,5 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811459
7,5 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811461
7,5 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811473
7,5 mg compresse rivestite con film 10x30 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811485

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19/06/2009
Data del rinnovo più recente: 05/08/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisoprololo Sandoz 5 mg compresse rivestite con film
Bisoprololo Sandoz 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di bisoprololo fumarato.

Eccipiente con effetto noto
Ogni compressa contiene 1,2 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni compressa contiene 10 mg di bisoprololo fumarato.

Eccipiente con effetto noto
Ogni compressa contiene 2,4 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film da 5 mg:
Compresse rotonde, di colore giallo, recanti la scritta "BIS 5" su un lato.
La compressa può essere divisa in quattro dosi uguali.

Compresse rivestite con film:
Compresse rotonde, di colore albicocca, recanti la scritta "BIS 10" su un lato.
La compressa può essere divisa in quattro dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Angina pectoris

Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con ridotta funzione sistolica del ventricolo sinistro, in aggiunta a terapia con ACE inibitori e diuretici ed eventualmente glicosidi cardiaci (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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).

Posologia

Ipertensione/angina pectoris

Adulti

La dose deve essere aggiustata su base individuale, specialmente in accordo alla frequenza delle pulsazioni ed in base al successo della terapia. Si raccomanda di iniziare con 5 mg al giorno. La dose abituale è 10 mg una volta al giorno con una dose massima raccomandata di 20 mg una volta al giorno.

Anziani

Si raccomanda un dosaggio iniziale il più basso possibile.

Pazienti con compromissione renale o epatica

Nei pazienti con disturbi della funzione epatica o renale da lievi a moderati, non è normalmente richiesto alcun aggiustamento del dosaggio.

Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <20 ml/min) ed in pazienti con gravi disturbi della funzione epatica è raccomandato di non superare una dose giornaliera di 10 mg di bisoprololo fumarato.

L'esperienza con l'uso di bisoprololo in pazienti in dialisi renale è limitata. Non c'è comunque evidenza della necessità di modificare il regime di dosaggio.

Interruzione del trattamento:

Il trattamento non deve essere interrotto bruscamente (vedere paragrafo 4.4). La dose deve essere diminuita gradualmente con un dimezzamento settimanale della dose.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile

Il trattamento standard della ICC prevede un ACE-inibitore (o un bloccante del recettore dell'angiotensina, nel caso di un'intolleranza agli ACE-inibitori), un beta-bloccante, diuretici e, se appropriato, glicosidi cardiaci. Quando viene iniziato il trattamento con il bisoprololo fumarato i pazienti devono essere stabili (senza insufficienza acuta).

Si raccomanda che il medico sia esperto nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

Fase di aggiustamento del dosaggio

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con il bisoprololo richiede una fase di aggiustamento del dosaggio.

Il trattamento con bisoprololo deve essere iniziato con un graduale aumento del dosaggio 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 un'ulteriore settimana, se ben tollerato aumentare a
- 3,75 mg una volta al giorno per un'ulteriore settimana, se ben tollerato aumentare a
- 5 mg una volta al giorno per le 4 settimane successive, se ben tollerato aumentare a
- 7,5 mg una volta al giorno per le 4 settimane successive, se ben tollerato aumentare a
- 10 mg una volta al giorno per la terapia di mantenimento.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023

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).

Durante la fase di aggiustamento del dosaggio, e successivamente, potrebbero verificarsi un temporaneo peggioramento dell'insufficienza cardiaca, ipotensione o bradicardia.
Durante la fase di aggiustamento del dosaggio si raccomanda un attento monitoraggio dei segni vitali (frequenza cardiaca, pressione arteriosa) e dei sintomi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca. I sintomi potrebbero manifestarsi già entro il primo giorno dopo dell'inizio della terapia.
Modifiche al trattamento
Se la dose massima raccomandata non è ben tollerata, è possibile considerare la graduale riduzione della dose.

Nel caso di un peggioramento transitorio dell'insufficienza cardiaca, ipotensione o bradicardia, si raccomanda di riconsiderare la dose del farmaco concomitante. Potrebbe anche essere necessario diminuire temporaneamente la dose del bisoprololo o prendere in considerazione la sospensione della terapia.
Una volta che il paziente è tornato stabile, deve essere presa in considerazione la reintroduzione e/o l'aumento del dosaggio del bisoprololo.

Durata del trattamento
Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con il bisoprololo è generalmente un trattamento a lungo termine.
Il trattamento con bisoprololo non deve essere interrotto in modo improvviso poiché le condizioni del paziente potrebbero aggravarsi temporaneamente. Specialmente in pazienti con malattie cardiache ischemiche, il trattamento non deve essere interrotto in modo improvviso. È raccomandata una graduale diminuzione della dose giornaliera.

Compromissione renale o epatica
Non esistono informazioni sulle proprietà farmacocinetiche del bisoprololo nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica e da compromissione epatica o renale. L'aumento graduale della dose in queste popolazioni di pazienti deve quindi essere effettuata con ulteriore cautela.

Tutte le indicazioni
Anziani
Non sono necessari aggiustamenti della dose.

Popolazione pediatrica
Non c'è esperienza con bisoprololo nei bambini e negli adolescenti pertanto il suo uso non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti.

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

4.3 Controindicazioni
Il Bisoprololo è controindicato nei seguenti casi:
- ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- insufficienza cardiaca acuta o episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropica per via endovenosa
- shock cardiogeno
- blocco atrio-ventricolare di II o III grado
- sindrome del nodo del seno
- blocco seno-atriale

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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

- bradicardia sintomatica
- ipotensione sintomatica
- grave asma bronchiale o grave malattia polmonare ostruttiva cronica
- forme gravi di occlusione arteriosa periferica e forme gravi di sindrome di Raynaud
- feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4)
- acidosi metabolica

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Solo per insufficienza cardiaca cronica:
Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con bisoprololo deve essere iniziato con una particolare fase di aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Per tutte le indicazioni:
Specialmente in pazienti con malattia cardiaca ischemica, l'interruzione della terapia con bisoprololo non deve avvenire in modo improvviso se non chiaramente indicato, poichè le condizioni del cuore potrebbero aggravarsi temporaneamente (vedere paragrafo 4.2).

Precauzioni

Solo per ipertensione o angina pectoris:
Bisoprololo deve essere usato con cautela nei pazienti con ipertensione o angina pectoris accompagnate da insufficienza cardiaca.

Solo per insufficienza cardiaca cronica:
L'inizio e l'interruzione del trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con bisoprololo necessita un regolare monitoraggio. Per la posologia ed il modo di somministrazione vedere il paragrafo 4.2.

Non esiste alcuna esperienza terapeutica con il bisoprololo nell'insufficienza cardiaca in pazienti affetti dalle 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.

Per tutte le indicazioni:
Esiste il rischio di infarto miocardico e morte improvvisa se il trattamento viene improvvisamente interrotto in pazienti con malattia cardiaca coronarica (vedere paragrafo 4.2).

Il bisoprololo deve essere usato con cautela nei seguenti casi:

- broncospasmo (asma bronchiale, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)). Sebbene i beta-bloccanti cardioselettivi ($beta_1$), come con tutti i beta-bloccanti, possano avere un effetto minore sulla funzione polmonare rispetto ai beta-bloccanti non selettivi, questi dovrebbero essere evitati in pazienti con malattie che ostruiscono le vie aeree, a meno che non vi siano ragioni cliniche convincenti per il

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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

loro utilizzo. Laddove sussistano tali motivi, questo medicinale può essere usato con cautela. Nei pazienti con patologie che ostruiscono le vie aeree, il trattamento con bisoprololo deve essere iniziato alla dose più bassa possibile e i pazienti devono essere attentamente monitorati per nuovi sintomi (ad es. dispnea, intolleranza all'esercizio, tosse). Nell'asma bronchiale o in altre malattie polmonari ostruttive croniche, che possono causare sintomi, la terapia broncodilatatrice deve essere somministrata in concomitanza. Occasionalmente può verificarsi un aumento della resistenza delle vie aeree nei pazienti con asma, pertanto potrebbe essere necessario aumentare la dose di $beta_2$-stimolanti.
- diabete mellito con ampie variazioni nei valori della glicemia. Sintomi di ipoglicemia (es. tachicardia, palpitazioni o sudorazione) possono essere mascherati
- digiuno stretto
- terapia desensibilizzante in corso. Come altri beta-bloccanti, il bisoprololo può aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con adrenalina non sempre produce l'effetto terapeutico previsto.
- blocco atrio-ventricolare di I grado
- angina di Prinzmetal. Sono stati osservati casi di vasospasmo coronarico. Gli attacchi di angina non possono essere completamenti esclusi quando il bisoprololo è somministrato a pazienti con angina di Prinzmetal nonostante gli alti livelli di $beta_1$ selettivi
- occlusione arteriosa periferica (potrebbe verificarsi un aggravamento dei sintomi specialmente all'inizio della terapia)
- anestesia generale:
- nei pazienti sottoposti ad anestesia generale il beta-blocco riduce l'incidenza di aritmie e di ischemia miocardica durante l'induzione e l'intubazione, nonché nel periodo post-operatorio. Viene correntemente raccomandato che un eventuale trattamento beta-bloccante di mantenimento venga 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 riflesso di compensare la perdita di sangue. Se si ritiene necessario interrompere la terapia beta-bloccante prima di un intervento chirurgico, l'interruzione deve essere fatta gradualmente e completata circa 48 ore prima dell'anestesia.

Nei pazienti affetti da psoriasi o con anamnesi di psoriasi il rapporto rischio-beneficio deve essere valutato attentamente prima della somministrazione di beta-bloccanti (per esempio il bisoprololo).

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

In corso di terapia con bisoprololo i sintomi di una tireotossicosi possono risultare mascherati.

Non è generalmente raccomandata la combinazione di bisoprololo con gli antagonisti del calcio del tipo verapamil o diltiazem, con medicinali antiaritmici di classe I e con medicinali antiipertensivi che agiscono a livello centrale (vedere paragrafo 4.5).

Bisoprololo contiene lattosio e sodio
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente senza sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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).

Associazioni non raccomandate:
Solo insufficienza cardiaca cronica
Medicinali antiaritmici di classe I (per esempio chinidina, disopiramide, lidocaina, fenitoina, flecainide, propafenone): può essere potenziato l'effetto sul tempo di conduzione atrioventricolare e può essere aumentato l'effetto inotropico negativo.
Tutte le indicazioni
I calcio-antagonisti del tipo verapamil e in misura minore del tipo diltiazem: influenza negativa su contrattilità e conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in terapia con betabloccanti può provocare una grave ipotensione e un blocco atrio-ventricolare.

Medicinali antipertensivi che agiscono centralmente come la clonidina e altri (per esempio metildopa, moxonidina, rilmenidina): l'uso concomitante di farmaci antipertensivi 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 antecedente l'interruzione del beta-bloccante, può aumentare il rischio di "ipertensione di rebound".

Associazioni da usare con cautela:
Ipertensione/Angina pectoris
Medicinali antiaritmici di classe I (es. chinidina, disopiramide, lidocaina, fenitoinam, flecainide, propafenone): gli effetti sul tempo di conduzione atrio-ventricolare possono essere potenziati e l'effetto inotropo negativo incrementato.

Tutte le indicazioni
Calcio antagonisti diidropiridinici, come la felodipina e l'amlodipina: l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e nei pazienti con insufficienza cardiaca non può essere escluso il rischio di un ulteriore peggioramento dello stato funzionale della pompa ventricolare.

Medicinali antiaritmici di classe III (per esempio amiodarone): può essere potenziato l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare.

Betabloccanti topici (per esempio collirio per il trattamento del glaucoma): possono avere un effetto additivo agli effetti sistemici del bisoprololo.

Medicinali 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 i sintomi di 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 antinfiammatori non steroidei (FANS): i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo del bisoprololo.

Agenti β-simpaticomimetici (come isoprenalina, dobutamina): l'associazione con il bisoprololo può ridurre l'effetto di entrambi i farmaci.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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).

Simpaticomimetici che attivano sia i β - sia gli α -adrenocettori (come noradrenalina, adrenalina): la combinazione con il bisoprololo può smascherare gli effetti vasocostrittori di questi agenti mediati dagli α-adrenocettori, provocando un aumento della pressione sanguigna e un peggioramento della claudicazione intermittente. Si ritiene che tali interazioni siano più probabili con i beta-bloccanti non selettivi.

L'uso concomitante di agenti antipertensivi così come di altri medicinali con un potenziale effetto di abbassamento della pressione sanguigna (come antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) può aumentare il rischio di ipotensione.

Associazioni da tenere in considerazione:
Meflochina: aumento del rischio di bradicardia.

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

Rifampicina: possibile lieve riduzione dell'emivita di bisoprololo dovuta all'induzione degli enzimi metabolizzanti epatici. Non è normalmente richiesto un aggiustamento del dosaggio.

Derivati dell'ergotamina: esacerbazione dei disturbi vascolari periferici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:
Il bisoprololo ha effetti farmacologici che possono determinare conseguenze dannose alla gravidanza e/o al feto/neonato. In generale, i beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, che è stata associata a un ritardo nella crescita del feto, morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Nel feto e nel neonato si possono manifestare effetti avversi (come ipoglicemia e bradicardia). Se la terapia con beta-bloccanti è necessaria, sono preferibili i beta-bloccanti $beta_1$-selettivi.
Il bisoprololo non è raccomandato durante la gravidanza se non strettamente necessario: in tal caso, è raccomandato il monitoraggio del flusso ematico utero-placentare e della crescita fetale. In caso di effetti nocivi sulla gravidanza o sul feto si raccomanda di prendere in considerazione l'adozione di terapie alternative. Il neonato deve essere monitorato attentamente. I sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano generalmente entro i primi tre giorni.

Allattamento:
Non è noto se questo medicinale venga escreto nel latte materno. Pertanto l'assunzione del bisoprololo durante l'allattamento non è raccomandata.

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

In uno studio clinico su pazienti con malattia coronarica è stato osservato che il bisoprololo non compromette negativamente la capacità di guidare. Tuttavia, a causa delle variazioni individuali nelle reazioni ai farmaci, la capacità di guidare e di usare macchinari può risultare compromessa. Questo deve essere considerato in particolare all'inizio della terapia, in caso di cambiamento della terapia e in caso di assunzione contemporanea di alcolici.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti definizioni si applicano alla terminologia sulla frequenza di seguito usata.

Molto comune (≥1/10)

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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

Comune (≥1/100, <1/10)
Non comune (≥1/1000, <1/100)
Raro (≥1/10.000, <1/1000)
Molto raro (<1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi psichiatrici
Non comune: disturbi del sonno, depressione
Raro: incubi, allucinazioni

Patologie del sistema nervoso
Comune: capogiri *, cefalea *
Raro: sincope

Patologie dell'occhio
Raro: riduzione del flusso lacrimale (da considerare se il paziente utilizza lenti a contatto)
Molto raro: congiuntivite

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

Patologie cardiache
Molto comune: bradicardia in pazienti con insufficienza cardiaca cronica
Comune: peggioramento dell'insufficienza cardiaca preesistente in pazienti con insufficienza cardiaca cronica
Non comune: disturbi della conduzione atrio-ventricolare. Peggioramento dell'insufficienza cardiaca preesistente in pazienti con ipertensione e angina pectoris); bradicardia (in pazienti con ipertensione e angina pectoris)

Patologie vascolari
Comune: sensazione di freddo o di intorpidimento alle estremità, ipotensione (specialmente in pazienti con insufficienza cardiaca)
Non comune: ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: broncospasmo nei pazienti con asma bronchiale o con un'anamnesi di malattia ostruttiva delle vie aeree
Raro: rinite allergica

Patologie gastrointestinali
Comune: disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, stipsi

Patologie epatobiliari
Raro: epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Raro: reazioni di ipersensibilità come prurito, rossore, eruzioni cutanee e angioedema
Molto raro: i beta-bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre eruzioni cutanee simili a psoriasi, alopecia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Non comune: debolezza muscolare e crampi

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Raro: disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: affaticamento *, astenia (pazienti con insufficienza cardiaca cronica)
Non comune: astenia (pazienti con ipertensione o angina pectoris)

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

* Questi sintomi si verificano specialmente all'inizio della terapia in pazienti con ipertensione o angina pectoris. Tali sintomi sono generalmente lievi e scompaiono solitamente in 1-2 settimane.

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 (per esempio una dose giornaliera di 15 mg al posto di 7,5 mg) sono stati segnalati casi di blocco atrio-ventricolare di terzo grado, bradicardia e capogiri. In generale, i sintomi più comuni che ci si attende in caso di sovradosaggio sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. Ad oggi sono stati segnalati pochi casi di sovradosaggio con il bisoprololo (dose massima: 2000 mg) nei pazienti con ipertensione e/o malattia coronarica che hanno provocato bradicardia e/o ipotensione; tutti i pazienti si sono rimessi. Esiste un'ampia variabilità individuale nella sensibilità a una singola dose elevata di bisoprololo e i pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili. In questi pazienti è pertanto obbligatorio iniziare la terapia con un graduale aumento del dosaggio, secondo lo schema riportato nel paragrafo 4.2.
Gestione

In caso di sovradosaggio, deve essere interrotto il trattamento con il bisoprololo e deve essere istituita una terapia di supporto e sintomatica. Dati limitati suggeriscono che il bisoprololo è difficilmente dializzabile. In base alle azioni farmacologiche previste e alle raccomandazioni di altri beta-bloccanti, si devono prendere in considerazione le seguenti misure generali, laddove clinicamente giustificato.

Bradicardia: somministrare atropina per via endovena. Se la risposta è inadeguata, si può somministrare 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 (di II o III grado): i pazienti devono essere monitorati attentamente e trattati con isoprenalina per infusione o con l'inserimento di un pacemaker per via transvenosa.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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).

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

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

Ipoglicemia: somministrare glucosio per via endovenosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: beta-bloccanti selettivi
Codice ATC: C07AB07

Meccanismo d'azione
Il bisoprololo è un beta-bloccante altamente selettivo per i recettori beta$_1$, privo di attività simpaticomimetica intrinseca e della relativa attività stabilizzante della membrana. Presenta solo 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, in genere non ci si attende che il bisoprololo comprometta la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici mediati dai recettori beta$_2$. La selettività del bisoprololo verso i recettori beta$_1$ si estende oltre la gamma delle dosi terapeutiche.

Il bisoprololo viene utilizzato per il trattamento di ipertensione, angina pectoris e insufficienza cardiaca. Come con altri beta$_1$-bloccanti, il meccanismo d'azione nell'ipertensione non è chiaro. Tuttavia è noto che il bisoprololo riduce marcatamente l'attività della renina plasmatica.
Meccanismo antianginoso: inibendo i recettori beta cardiaci, bisoprololo inibisce anche la risposta data all'attivazione simpatica: il risultato è una diminuzione della frequenza e della contrattilità cardiaca e una conseguente diminuzione della richiesta di ossigeno da parte del muscolo cardiaco.

Lo studio clinico CIBIS II ha investigato l'indicazione del bisoprololo nell'insufficienza cardiaca: su un totale di 2647 pazienti, dei quali l'83% (n=2202) era in classe NYHA III, mentre il 17% (n=445) era in classe NYHA IV. I pazienti erano affetti da insufficienza cardiaca sistolica stabile e sintomatica (frazione di eiezione ≤ 35%, rilevata tramite 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 una riduzione del numero di episodi di insufficienza cardiaca che richiedono ospedalizzazione (12% vs. 17,6%, riduzione relativa del 36%). Infine è emerso un miglioramento significativo dello stato funzionale (secondo la classificazione NYHA). Durante la fase iniziale e di aggiustamento del dosaggio del bisoprololo si sono verificati casi di ospedalizzazione dovuti a bradicardia (0,53%), ipotensione (0,23%) e scompenso acuto (4,97%), ma con frequenza non dissimile da quella del gruppo placebo (0%, 0,3% e 6,74%). Durante l'intero periodo di studio il numero di ictus fatali e invalidanti è stato pari a 20 nel gruppo che assumeva il bisoprololo e a 15 nel gruppo placebo.

Lo studio CIBIS III ha esaminato 1010 pazienti di età ≥65 anni con insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata (ICC; classe NYHA II o III) e con frazione di eiezione ventricolare sinistra ≤35% che non erano stati precedentemente trattati con ACE-inibitori, beta-bloccanti o bloccanti del recettore dell'angiotensina. I pazienti sono stati trattati con una combinazione di bisoprololo ed enalapril per 6-24 mesi dopo un trattamento iniziale di 6 mesi con solo bisoprololo o solo enalapril.
È stata osservata una tendenza verso una maggiore frequenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica quando il bisoprololo è stato utilizzato come trattamento iniziale di 6 mesi. La non inferiorità del trattamento iniziale con il bisoprololo rispetto a quello con l'enalapril non è stata provata nell'analisi *per*

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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).

protocol, sebbene le due strategie di avvio del trattamento della ICC abbiano mostrato un tasso simile di raggiungimento dell'endpoint primario combinato (morte e ospedalizzazione) alla fine dello studio (32,4% nel gruppo trattato inizialmente con il bisoprololo vs 33,1% nel gruppo trattato inizialmente con l'enalapril, popolazione *per protocol*). Lo studio ha dimostrato che il bisoprololo può essere utilizzato anche nei pazienti anziani affetti da insufficienza cardiaca cronica di grado da lieve a moderato.

La somministrazione acuta del bisoprololo in pazienti con malattia coronarica senza insufficienza cardiaca cronica riduce la frequenza cardiaca, la gittata sistolica e di conseguenza la gittata cardiaca e il consumo di ossigeno. Nella somministrazione cronica la resistenza periferica, inizialmente elevata, diminuisce.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Il bisoprololo viene assorbito e ha una biodisponibilità dopo somministrazione orale del 90% circa.

Distribuzione
Il legame del bisoprololo alle proteine plasmatiche è del 30% circa. Il volume di distribuzione è di 3,5 l/kg.

Biotrasformazione ed eliminazione
La clearance totale è di circa 15 l/h. L'emivita plasmatica di 10-12 ore produce un effetto che persiste 24 ore dopo una mono-somministrazione giornaliera.
Il bisoprololo viene eliminato dall'organismo tramite due vie: il 50% viene trasformato dal fegato in metaboliti inattivi, che vengono poi eliminati dai reni; il rimanente 50% viene escreto in forma immodificata per via renale.

Linearità/non linearità
La farmacocinetica del bisoprololo è lineare e indipendente dall'età.

Popolazione speciale
Poiché l'eliminazione avviene nella stessa misura nei reni e nel fegato non è necessario un adeguamento del dosaggio per i pazienti con funzionalità epatica compromessa o insufficienza renale. Non è stata studiata la a farmacocinetica nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile e con funzionalità epatica o renale compromessa. I livelli plasmatici e l'emivita del bisoprololo nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (NYHA classe III) risultano più elevati rispetto ai volontari sani. La massima concentrazione plasmatica allo stato stazionario è 64±21 ng/ml per una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è 17±5 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non evidenziano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno. Come altri beta-bloccanti, a dosi elevate il bisoprololo ha provocato tossicità materna (diminuzione dell'assunzione di cibo o perdita di peso) ed embrio-fetale (aumento dell'incidenza del riassorbimento, diminuzione del peso alla nascita, ritardo nello sviluppo fisico) ma non ha mostrato alcun effetto teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

5 mg compresse rivestite con film:

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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).

Nucleo della compressa:
Calcio fosfato dibasico, anidro
Cellulosa microcristallina
Amido di mais pregelatinizzato
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:
Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Macrogol 4000
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

10 mg compresse rivestite con film:
Nucleo della compressa:
Calcio fosfato dibasico, anidro
Cellulosa microcristallina
Amido di mais pregelatinizzato
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:
Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Macrogol 4000
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

60 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister OPA-Al-PVC/Al ed inserite in una scatola di cartone.

Confezioni:
7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x30 compresse rivestite con film

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
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).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La compressa rivestita con film può essere divisa, disponendola su una superficie solida con la linea di frattura rivolta verso l'alto. La compressa si divide esercitando una lieve pressione con il pollice.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. Largo U. Boccioni, 1 21040 Origgio (VA)

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

5 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811295
5 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811307
5 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811319
5 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811321
5 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811333
5 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811345
5 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811358
5 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811360
5 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811372
5 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811384
5 mg compresse rivestite con film 10x30 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811396
10 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811497
10 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811509
10 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811511
10 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811523
10 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811535
10 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811547
10 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811550
10 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811562
10 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811574
10 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811586
10 mg compresse rivestite con film 10x30 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL AIC n. 038811598

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19/06/2009
Data del rinnovo più recente: 05/08/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023

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).