

1.3.1	Bisoprolol fumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	IT

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E
FOGLIO ILLUSTRATIVO**

1.3.1	Bisoprolol fumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	IT

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1.3.1	Bisoprolol fumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	IT

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisoprololo Krka 2,5 mg compresse rivestite con film

Bisoprololo Krka 5 mg compresse rivestite con film

Bisoprololo Krka 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di bisoprololo fumarato.

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di bisoprololo fumarato.

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di bisoprololo fumarato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

2,5 mg: compresse rivestite con film di colore bianco o quasi bianco, di forma ovale, leggermente biconvessa, incise su un lato (lunghezza: 8,3-8,7 mm, larghezza 5,5 mm, spessore: 3,2-3,7 mm). La compressa può essere divisa in dosi uguali.

5 mg: compresse rivestite con film di colore giallo chiaro tendente al marrone, di forma ovale, leggermente biconvesse, incise su un lato (lunghezza: 8,3-8,7 mm, larghezza 5,5 mm, spessore: 3,2-3,7 mm). La compressa può essere divisa in dosi uguali.

10 mg: compresse rivestite con film di colore giallo chiaro tendente al marrone, rotonde, leggermente biconvesse con i bordi smussati, incise su un lato (diametro: 10,0-10,3 mm, spessore: 3.1-3.5 mm). La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione ed angina pectoris

Adulti

Il dosaggio deve essere adattato individualmente. La dose abituale è di 10 mg una volta al giorno con una dose massima raccomandata di 20 mg al giorno. In alcuni pazienti 5 mg al giorno possono essere sufficienti.

1.3.1	Bisoprolol fumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	IT

Compromissione renale o epatica

Nei pazienti con lieve o moderata compromissione della funzionalità renale o epatica nessun aggiustamento del dosaggio è normalmente richiesto.

Nei pazienti con compromissione della funzione renale in fase finale (clearance della creatinina < 20 ml/min) o epatica, la dose non deve superare i 10 mg di bisoprololo una volta al giorno. Una dose inferiore deve essere usata. Esperienze con l'uso di bisoprololo nei pazienti sottoposti a dialisi sono limitati, ma non ci sono prove a sostegno di una modifica del dosaggio.

Anziani

Nessun aggiustamento del dosaggio è normalmente richiesto, ma 5 mg al giorno possono essere adeguati in alcuni pazienti; come per gli altri adulti, il dosaggio può essere ridotto in caso di grave compromissione renale o epatica.

Popolazione pediatrica

Non vi è esperienza pediatrica con bisoprololo, quindi non può essere raccomandato nei pazienti pediatrici.

Insufficienza cardiaca cronica stabile

Adulti

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

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

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

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

Fase di titolazione

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica, stabile, con bisoprololo richiede una fase di titolazione della dose.

Il trattamento con bisoprololo deve iniziare con un basso dosaggio da incrementare gradualmente secondo il seguente schema:

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

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

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

Modifica del trattamento

1.3.1	Bisoprolol fumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	IT

Se la dose massima raccomandata non è ben tollerata, deve essere considerata una riduzione graduale della dose.

Si raccomanda di riesaminare il dosaggio della terapia concomitante in caso di peggioramento transitorio dell'insufficienza cardiaca, dell'ipotensione o della bradicardia. Può essere anche necessaria una riduzione temporanea della dose di bisoprololo oppure considerarne la sospensione.

La reintroduzione e/o un aumento del dosaggio di bisoprololo deve essere sempre preso in considerazione solo quando il paziente sarà di nuovo stabile.

Compromissione renale o epatica

Non vi 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 vi è esperienza pediatrica con bisoprololo, quindi non è raccomandato nei pazienti pediatrici.

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica, stabile, con bisoprololo è generalmente un trattamento a lungo termine. Il trattamento con bisoprololo non deve essere interrotto bruscamente perché questo può portare a deterioramento acuto delle condizioni del paziente. Specialmente in pazienti con cardiopatia ischemica il trattamento non deve essere interrotto bruscamente. Se si considera di interrompere la terapia, è consigliabile diminuire la dose gradualmente.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse di Bisoprololo Krka 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 con condizioni seguenti:

- ipersensibilità al bisoprololo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- insufficienza cardiaca acuta o episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropica via endovena
- shock cardiogeno
- blocco atrio-ventricolare (AV) di II o III grado (senza pacemaker)
- sindrome del nodo del seno
- blocco seno-atriale
- bradicardia sintomatica (frequenza cardiaca inferiore a 60 battiti/min prima dell'inizio della terapia)
- ipotensione sintomatica (pressione arteriosa sistolica <100 mmHg)
- grave asma bronchiale
- le forme gravi di malattia arteriosa periferica occlusiva o gravi forme di sindrome di Raynaud
- feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4)
- acidosi metabolica

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

SmPCPIL078056_2	06.05.2016 – Updated: 21.07.2016	Page 5 of 15
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Bisoprolol fumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	IT

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con bisoprololo deve essere iniziata con una speciale fase di titolazione (vedere paragrafo 4.2).

La sospensione della terapia con bisoprololo, specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica, non deve essere fatta bruscamente se non necessario, poiché ciò può aggravare in maniera transitoria le condizioni cardiache (vedere paragrafo 4.2).

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

Non vi 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 (es: tachicardia, palpitazioni e sudorazione) possono essere mascherati;
- digiuno stretto;
- terapia desensibilizzante in corso. Come altri beta-bloccanti, 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;
- occlusione arteriosa periferica (può verificarsi un peggioramento dei sintomi specialmente all'inizio della terapia);
- anestesia generale.

Nei pazienti sottoposti ad anestesia generale il beta-bloccante riduce l'incidenza di aritmie e di ischemia miocardica durante l'induzione e l'intubazione, e nel periodo post-operatorio. Viene correntemente raccomandato che un eventuale trattamento betabloccante di mantenimento sia continuato nel periodo peri-operatorio. L'anestesista deve essere informato dell'uso del beta bloccante a causa delle potenziali interazioni con altri farmaci che possono provocare bradi-aritmie, 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 come verapamil o diltiazem, con farmaci antiaritmici di classe I e con farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente, generalmente non è raccomandata; per i dettagli fare riferimento al paragrafo 4.5.

Anche se i beta-bloccanti cardioselettivi (beta1) possono avere meno effetto sulla funzionalità polmonare rispetto ai beta-bloccanti non-selettivi, come con tutti i beta-bloccanti, questi dovrebbero essere evitati nei pazienti con malattie ostruttive delle vie aeree, a meno che non ci siano valide ragioni cliniche per il loro utilizzo. Ove sia presente tale situazione, Bisoprololo Krka deve essere usato con cautela. Nei pazienti con malattie ostruttive delle vie aeree, il trattamento con bisoprololo deve essere iniziato al dosaggio più basso possibile ed i pazienti devono essere attentamente monitorati per nuovi

1.3.1	Bisoprolol fumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	IT

sintomi (per es. 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. Occasionalmente, in pazienti con asma, può manifestarsi un aumento della resistenza delle vie aeree, quindi può essere necessario un aumento della dose di beta₂ stimolanti.

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

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

Durante la terapia con bisoprololo possono essere mascherati i sintomi di una tireotossicosi. Come altri beta-bloccanti bisoprololo può aumentare la sensibilità agli allergeni ed esacerbare i sintomi della reazione anafilattica.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè "essenzialmente senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 (per es. chinidina, disopiramide, lidocaina, fenitoina, flecainide, propafenone): l'effetto sul tempo di conduzione atrioventricolare può essere potenziato e l'effetto inotropo negativo può essere aumentato.

Farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente come clonidina e altri (per es. metildopa, moxonidina, rilmenidina): l'uso concomitante di farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente può peggiorare l'insufficienza cardiaca mediante una diminuzione del tono simpatico centrale (riduzione della frequenza e della gittata cardiaca, vasodilatazione).

La brusca sospensione, in particolare se precedente l'interruzione del beta-bloccante, può aumentare il rischio di "ipertensione rebound".

Associazioni da usare con cautela

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

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

I betabloccanti topici (per es. gocce oftalmiche per il trattamento del glaucoma) possono avere un effetto additivo agli effetti sistemici di bisoprololo.

1.3.1	Bisoprolol fumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	IT

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

Insulina e antidiabetici orali: aumento dell'effetto ipoglicemizzante. Il blocco dei recettori beta può mascherare la comparsa di sintomi da ipoglicemia.

Agenti anestetici: attenuazione della tachicardia riflessa e aumento del rischio di ipotensione (per maggiori informazioni relative all'anestesia generale vedere anche paragrafo 4.4.).

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

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS): i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo di bisoprololo.

Agenti beta-simpaticomimetici (come isoprenalina, dobutamina): l'associazione con bisoprololo può ridurre l'effetto di tali farmaci.

Simpaticomimetici che attivano sia i beta- che gli alfa-adrenocettori (come noradrenalina, adrenalina): la combinazione con bisoprololo può smascherare gli effetti vasocostrittori di questi agenti mediati dagli alfa-adrenocettori, portando ad un aumento della pressione sanguigna e ad un peggioramento della claudicatio intermittens. Tali interazioni sono considerate più probabili con i betabloccanti non selettivi.

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

Associazioni da tenere in considerazione

Meflochina: aumento del rischio di bradicardia.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Bisoprololo ha effetti farmacologici che possono determinare effetti dannosi durante la gravidanza e/o nel feto/neonato. In generale, i beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, che si associa con un ritardo nella crescita del feto, morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Nel feto e nel neonato si possono manifestare effetti indesiderati (ad es. ipoglicemia e bradicardia). Se il trattamento con beta-bloccanti è necessario sono preferibili i beta-bloccanti beta-1 selettivi.

Bisoprololo non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario. In tal caso monitorare il flusso ematico utero-placentare e la crescita fetale. Considerare terapie alternative in caso di effetti nocivi sulla gravidanza e sul feto. Il neonato deve essere strettamente monitorato. I sintomi di ipoglicemia e bradicardia si verificano generalmente entro i primi tre giorni.

Allattamento al seno

1.3.1	Bisoprolol fumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	IT

Non è noto se il farmaco sia escreto nel latte materno. Quindi, l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione di bisoprololo.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

- Molto comuni ($\geq 1/10$)
- Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Molto rari ($< 1/10.000$)
- Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)

	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari
<i>Disturbi psichiatrici</i>			disturbi del sonno, depressione	incubi, allucinazioni	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		capogiri, mal di testa		sincope	
<i>Patologie dell'occhio</i>				riduzione della lacrimazione (da tenere presente nel caso di uso di lenti a contatto)	congiuntivite
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>				disturbi uditivi	
<i>Patologie cardiache</i>	bradicardia	peggioramento dell'insufficienza cardiaca	disturbi della conduzione atrio-ventricolare		
<i>Patologie vascolari</i>		sensazione di freddo o formicolio alle estremità; ipotensione	ipotensione ortostatica		
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			broncospasmi o nei pazienti con asma bronchiale o anamnesi di malattia	rinite allergica	

1.3.1	Bisoprolol fumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	IT

			ostruttiva respiratoria		
Patologie gastrointestinali		disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, stipsi			
Patologie epatobiliari				epatiti	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				reazioni di ipersensibilità (prurito, arrossamento, rash)	alopecia. beta bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre rash pseudo-psoriasici
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo			debolezza muscolare e crampi		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				disturbi della funzione sessuale maschile	
Patologie sistemiche e condizioni del sito di somministrazione e		astenia, affaticamento			
Esami di laboratorio				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 es. una dose giornaliera di 15 mg invece di 7,5 mg) sono stati riportati: blocco A-V di terzo grado, bradicardia, e capogiri. In generale, i sintomi più comuni attesi in caso di

1.3.1	Bisoprolol fumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	IT

sovradosaggio di un beta-bloccante sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. Ad oggi sono stati riportati 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. Vi 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 beta-bloccanti, devono essere prese in considerazione le seguenti misure generali, quando clinicamente richiesto.

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

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

Blocco atrio-ventricolare (II o III grado): i pazienti devono essere monitorati attentamente e trattati con isoprenalina per infusione o può essere necessario introdurre un pace-maker 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 una soluzione glucosata per via endovenosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: beta-bloccanti, selettivi, codice ATC: C07AB07.

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Come con altri agenti β_1 -bloccanti, il meccanismo d'azione nell'ipertensione non è chiaro, ma è noto che bisoprololo deprime notevolmente i livelli plasmatici di renina.

Nei pazienti con angina, il blocco dei β_1 -recettori riduce l'azione del cuore e riduce in tal modo la richiesta di ossigeno. Quindi bisoprololo è efficace per eliminare o ridurre i sintomi.

1.3.1	Bisoprolol fumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	IT

In somministrazione acuta in pazienti con malattia coronarica senza insufficienza cardiaca cronica bisoprololo riduce la frequenza cardiaca e la gittata sistolica e quindi la gittata cardiaca e il consumo di ossigeno. Nella somministrazione cronica inizialmente l'elevata resistenza periferica diminuisce.

Efficacia clinica e sicurezza

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) erano di classe NYHA IV. I pazienti erano affetti da insufficienza cardiaca, stabile, sintomatica (frazione di eiezione 35%, su base ecocardiografica). La mortalità totale si è ridotta dal 17,3% all'11,8% (riduzione relativa del 34%).

Inoltre è stata osservata una riduzione delle morti improvvise (3,6% vs. 6,3%, con una riduzione relativa del 44%) e un ridotto numero di episodi di scompenso che richiedono ricovero (12% vs. 17,6%, riduzione relativa del 36%).

Infine si è dimostrato nei pazienti un miglioramento significativo dello stato funzionale (classe NYHA). Durante la fase iniziale e di titolazione di bisoprololo si sono verificati dei ricoveri dovuti a bradicardia (0,53%), ipotensione (0,23%) e scompenso acuto (4,97%), ma in percentuale simile al gruppo placebo (0%, 0,3% e 6,74%).

Durante l'intero periodo di studio il numero di strokes fatali ed invalidanti è stato di 20 nel gruppo bisoprololo e 15 nel gruppo placebo.

Lo studio clinico CIBIS III ha coinvolto 1010 pazienti con età ≥ 65 anni, affetti da insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata (CHF; classe NYHA II o III) e frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$, che non erano stati trattati precedentemente con ACE- Inibitori, beta-bloccanti o bloccanti dei recettori dell'angiotensina. I pazienti sono stati trattati inizialmente per 6 mesi o con bisoprololo o con enalapril e successivamente fino a 24 mesi con un'associazione di bisoprololo ed enalapril.

Si è manifestato un trend di maggiore frequenza del peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica quando nel trattamento iniziale di 6 mesi è stato utilizzato bisoprololo. La non inferiorità del trattamento con bisoprololo utilizzato per primo in confronto all'enalapril utilizzato per primo non è stata dimostrata nell'analisi per-protocol, anche se le due strategie per l'inizio del trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica hanno dimostrato al termine del trattamento risultati simili riferiti all'end-point primario combinato morte ed ospedalizzazione (32,4% nel gruppo trattato inizialmente con bisoprololo verso 33,11% nel gruppo trattato con enalapril, popolazione per-protocol). Lo studio dimostra che bisoprololo può essere usato anche nei pazienti anziani affetti da insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione ed eliminazione

Bisoprololo viene eliminato dall'organismo attraverso due vie: circa il 50% è trasformato in metaboliti inattivi a livello epatico, poi eliminati per via renale. Il rimanente 50% è escreto per via renale immodificato.

La clearance totale è di circa 15 l/h. L'emivita plasmatica di 10-12 ore, consente 24 ore di efficacia terapeutica dopo una mono somministrazione giornaliera.

1.3.1	Bisoprolol fumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	IT

Linearità

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

Popolazione speciale

Dal momento che l'escrezione avviene in uguale misura nel rene e nel fegato di norma non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con problemi di funzionalità epatica o con insufficienza renale. La farmacocinetica in pazienti con insufficienza cardiaca cronica, stabile e con compromissione della funzionalità epatica o renale non sono ancora stati studiati.

I livelli plasmatici e l'emivita di bisoprololo nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, stabile (NYHA classe III) sono prolungati rispetto ai volontari sani.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici non evidenziano nessun particolare rischio per l'uomo in base a studi sulla sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta, genotossicità e cancerogenicità.

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

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Sodio amido glicolato tipo A
Povidone K30
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento

Ipromellosa 2910
Macrogol 400
Biossido di titanio (E171)
Talco
Ossido di ferro giallo (E172) - solo per i 5 mg e 10 mg compresse rivestite con film
Ossido di ferro rosso (E172) - solo per i 5 mg e 10 mg compresse rivestite con film

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

SmPCPIL078056_2	06.05.2016 – Updated: 21.07.2016	Page 13 of 15
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Bisoprolol fumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	IT

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (foglio alluminio/alluminio): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 e 100 compresse in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 042442018 - 2,5 mg Compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442020 - 2,5 mg Compresse rivestite con film" 20 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442032 - 2,5 mg Compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442044 - 2,5 mg Compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442057 - 2,5 mg Compresse rivestite con film" 50 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442069 - 2,5 mg Compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442071 - 2,5 mg Compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442083 - 2,5 mg Compresse rivestite con film" 84 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442095 - 2,5 mg Compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442107 - 2,5 mg Compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442119 - 5 mg Compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442121 - 5 mg Compresse rivestite con film" 20 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442133 - 5 mg Compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442145 - 5 mg Compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442158 - 5 mg Compresse rivestite con film" 50 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442160 - 5 mg Compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442172 - 5 mg Compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442184 - 5 mg Compresse rivestite con film" 84 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442196 - 5 mg Compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442208 - 5 mg Compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442210 - 10 mg Compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442222 - 10 mg Compresse rivestite con film" 20 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442234 - 10 mg Compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442246 - 10 mg Compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442259 - 10 mg Compresse rivestite con film" 50 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442261 - 10 mg Compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442273 - 10 mg Compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442285 - 10 mg Compresse rivestite con film" 84 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442297 - 10 mg Compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Al/Al
AIC n. 042442309 - 10 mg Compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Al/Al

1.3.1	Bisoprolol fumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	IT

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31/07/2014

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco