

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisoprololo Mylan Generics 1,25 mg compresse
Bisoprololo Mylan Generics 2,5 mg compresse
Bisoprololo Mylan Generics 3,75 mg compresse
Bisoprololo Mylan Generics 5 mg compresse
Bisoprololo Mylan Generics 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

1,25 mg: compresse rotonde biconvesse di colore da bianco a quasi bianco

2,5 mg: compresse rotonde biconvesse di colore da bianco a quasi bianco con incisione su di un lato

3,75 mg: compresse rotonde biconvesse di colore da bianco a quasi bianco

5 mg: compresse rotonde biconvesse di colore da bianco a quasi bianco con incisione su di un lato

10 mg: compresse rotonde biconvesse di colore da bianco a quasi bianco con incisione su di un lato

Solo le compresse di Bisoprololo Mylan Generics compresse da 2,5 mg, 5 mg e 10 mg possono essere suddivise in metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra in combinazione con ACE inibitori e diuretici ed eventualmente glicosidi cardiaci (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1).
- Trattamento dell'angina pectoris cronica stabile.
- Trattamento dell'ipertensione essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: per uso orale

Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile

La terapia standard per l'insufficienza cardiaca cronica consiste nell'assunzione di un ACE inibitore (o antagonista recettore dell'angiotensina in caso di intolleranza agli ACE inibitori), un betabloccante, diuretici, e laddove appropriato, glicosidi cardiaci. All'inizio del trattamento con bisoprololo i pazienti devono presentare insufficienza cardiaca cronica stabile (senza episodi acuti).

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

Un peggioramento transitorio dell'insufficienza cardiaca, ipotensione, o bradicardia può verificarsi durante il periodo di titolazione e in seguito.

Fase di titolazione

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

Il trattamento con il bisoprololo deve iniziare con una titolazione graduale secondo il seguente schema:

- 1,25 mg una volta al dì per una settimana, se ben tollerati aumentare a
- 2,5 mg una volta al dì per un'ulteriore settimana, se ben tollerati aumentare a
- 3,75 mg una volta al dì per un'ulteriore settimana, se ben tollerati aumentare a
- 5 mg una volta al dì per le 4 settimane seguenti, se ben tollerati aumentare a
- 7,5 mg una volta al dì per le 4 settimane seguenti, se ben tollerati aumentare a
- 10 mg una volta al dì per la terapia di mantenimento.

La massima dose consigliata è 10 mg una volta al dì.

Durante la fase di titolazione si consiglia un attento monitoraggio dei segni vitali (frequenza cardiaca, pressione sanguigna) e dei sintomi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca. I sintomi possono verificarsi già entro il primo giorno dopo l'inizio del trattamento.

Modifica del trattamento

Se la dose massima consigliata non viene ben tollerata, è possibile considerare una riduzione graduale della dose stessa.

In caso di peggioramento transitorio dell'insufficienza cardiaca, ipotensione o bradicardia, si consiglia di rivalutare il dosaggio degli altri farmaci somministrati al paziente. Potrebbe anche essere necessario ridurre temporaneamente il dosaggio di bisoprololo o prendere in considerazione la sospensione della terapia.

La reintroduzione e/o la titolazione del bisoprololo devono sempre essere prese in considerazione quando le condizioni del paziente si stabilizzano nuovamente.

In caso di interruzione della terapia, si consiglia una diminuzione graduale della dose poiché una brusca interruzione potrebbe aggravare seriamente la condizione del paziente.

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

Somministrazione

Bisoprololo Mylan Generics compresse deve essere assunto al mattino e può essere assunto a stomaco pieno. Le compresse devono essere ingoiate con del liquido e non devono essere masticate.

Popolazioni speciali

Pazienti con danni renali o epatici:

Non vi sono informazioni sulla farmacocinetica del bisoprololo in pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica e con funzionalità renale o epatica danneggiata. La titolazione della dose in dette popolazioni deve, quindi, avvenire con maggiore cautela.

Pazienti anziani:

Non è necessario alcun adeguamento del dosaggio. Si consiglia di iniziare il trattamento con la minima dose possibile.

Bambini

La somministrazione di Bisoprololo Mylan Generics compresse è sconsigliata nei bambini per la mancanza di dati.

Trattamento di ipertensione e angina pectoris

La dose abituale è 10 mg una volta al dì con una dose massima consigliata di 20 mg al dì.

In pazienti con ischemia cardiaca, si consiglia la sospensione graduale del trattamento nell'arco di 1-2 settimane. In alcuni pazienti la dose di 5 mg al dì può risultare adeguata.

Popolazioni speciali

Pazienti con danni renali o epatici:

In pazienti con funzione renale gravemente danneggiata (clearance di creatinina < 20 ml/min) e in pazienti con gravi problemi epatici, la dose giornaliera non deve superare 10 mg di bisoprololo emifumarato.

Pazienti anziani:

Generalmente non è necessario alcun adeguamento del dosaggio, ma una dose giornaliera di 5 mg può risultare adeguata in alcuni pazienti. Come accade per gli altri adulti può essere necessario ridurre il dosaggio in caso di grave disfunzione renale o epatica.

Bambini sotto i 12 anni e adolescenti:

La somministrazione di Bisoprololo Mylan Generics compresse è sconsigliata nei bambini per la mancanza di dati.

4.3 Controindicazioni

- Il bisoprololo è controindicato in pazienti con:

- insufficienza cardiaca acuta o scompensata che richiede una terapia inotropica endovenosa (vedere paragrafo 4.4)
- Shock cardiogeno
- Arresto AV di secondo o terzo grado
- Sindrome del seno malato
- Blocco senoatriale
- Bradicardia sintomatica
- Ipotensione sintomatica
- Asma bronchiale grave o BPCO grave.
- Ultimi stadi della malattia occlusiva arteriosa periferica o della sindrome di Raynaud
- Feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4)
- Acidosi metabolica

Il bisoprololo è controindicato in pazienti con ipersensibilità al bisoprololo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Si applica solo all'insufficienza cardiaca cronica:

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con bisoprololo deve essere iniziato con un'attenta titolazione della dose.

Si applica a tutte le indicazioni:

Soprattutto nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica l'interruzione della terapia con bisoprololo non deve avvenire bruscamente, a meno che chiaramente prescritto, perché può verificarsi un peggioramento transitorio della condizione cardiaca.

Si applica solo all'insufficienza cardiaca cronica:

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con bisoprololo deve essere iniziato e interrotto sotto regolare monitoraggio.

Non sono disponibili dati terapeutici relativi al trattamento dell'insufficienza cardiaca con bisoprololo in pazienti affetti dalle seguenti patologie e nelle seguenti condizioni:

- diabete mellito (tipo I) insulino-dipendente
- funzione renale gravemente danneggiata
- funzione epatica seriamente danneggiata
- cardiomiopatia restrittiva
- patologia cardiaca congenita
- patologia valvolare organica emodinamicamente significativa
- infarto del miocardio negli ultimi 3 mesi

Si applica a tutte le indicazioni:

Il bisoprololo deve essere usato con cautela nei seguenti casi:

- Diabete mellito con ampie fluttuazioni della glicemia; i sintomi dell'ipoglicemia possono essere mascherati.
- Digiuno stretto

- Terapia desensibilizzante in corso. Come altri agenti betabloccanti, il bisoprololo può aumentare la sensibilità nei confronti degli allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche. I trattamenti con adrenalina non producono sempre l'effetto terapeutico desiderato.

- Blocco AV di primo grado.

- Angina di Prinzmetal.

- Patologie occlusive arteriose periferiche. Può essere registrato un aggravamento dei disturbi in particolar modo all'inizio della terapia.

- La somministrazione di agenti betabloccanti (es. bisoprololo) in pazienti affetti da psoriasi, o con una storia di psoriasi, deve avvenire dopo attenta valutazione dei benefici sui rischi.

I sintomi di tireotossicosi possono essere mascherati se si segue una terapia con bisoprololo.

- In pazienti affetti da feocromocitoma, il bisoprololo non deve essere somministrato se non dopo blocco degli alfa recettori.

- Anestesia generale

Nei pazienti sottoposti ad anestesia generale, i betabloccanti riducono l'incidenza delle aritmie e dell'ischemia al miocardio durante l'induzione e l'intubazione, e nella fase post operatoria. Si consiglia generalmente di continuare la terapia di mantenimento con betabloccanti perioperatoriamente. L'anestesista deve essere a conoscenza dell'impiego di betabloccanti per le potenziali interazioni con altri farmaci, che potrebbero produrre bradiaritmie, attenuazione della tachicardia riflessa e diminuzione della capacità di compensare in via riflessa la perdita di sangue. Qualora si ritenga necessario interrompere la terapia con betabloccanti prima dell'intervento chirurgico, la sospensione dovrà avvenire in maniera graduale ed essere completata circa 48 ore prima dell'anestesia.

L'associazione di bisoprololo e calcio antagonisti tipo verapamil o diltiazem, antiaritmici di classe I e antipertensivi ad azione centrale non è solitamente raccomandata. Consultare il paragrafo 4.5 per maggiori informazioni.

In pazienti affetti da asma bronchiale o da altre patologie polmonari ostruttive croniche suscettibili di diventare sintomatiche, dovrà essere somministrata simultaneamente una terapia per la bronchodilatazione. Occasionalmente si può osservare un aumento della resistenza al passaggio dell'aria in pazienti asmatici. Di conseguenza è necessario aumentare la dose di beta2-stimolanti.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Combinazioni sconsigliate

Si applica solo all'insufficienza cardiaca cronica:

Farmaci antiaritmici classe I (es. quinidina, disopiramide; lidocaina, fenitoina; flecainide, propafenone): l'effetto sul tempo di conduzione atrioventricolare può essere potenziato e l'effetto inotropo negativo aumentato.

Si applica a tutte le indicazioni:

Calcio antagonisti tipo verapamil ed in minore entità tipo diltiazem: influenza negativa sulla contrattilità e sulla conduzione atrioventricolare. La somministrazione di verapamil per via endovenosa in pazienti sottoposti a trattamento con betabloccanti può produrre una grave forma di ipotensione e blocco atrioventricolare.

Farmaci antipertensivi ad azione centrale quali clonidina ed altri (es. metildopa, moxonidina, rilmenidina): l'uso simultaneo di farmaci antipertensivi ad azione centrale può portare ad un peggioramento dell'insufficienza cardiaca attraverso una diminuzione del tono simpatico centrale (riduzione della frequenza cardiaca e della conduzione cardiaca, vasodilatazione). L'interruzione improvvisa della terapia, in particolare se precedente alla sospensione dei betabloccanti, può aumentare il rischio di "ipertensione di rimbalzo".

Combinazioni da adottare con cautela

Si applica all'ipertensione o all'angina pectoris:

Farmaci antiaritmici di classe I (ad es. chinidina, disopiramide, lidocaina, fenitoina, flecainide, propafenone): l'effetto sul tempo di conduzione atrioventricolare può essere potenziato e l'effetto inotropo negativo aumentato.

Si applica a tutte le indicazioni:

Calcio antagonisti del tipo diidropiridina come felodipina e amlodipina: l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e non si può escludere il rischio di un maggiore deterioramento della funzione della pompa ventricolare in pazienti con insufficienza cardiaca.

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

Farmaci parasimpatomimetici: l'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare ed il rischio di bradicardia

Betabloccanti ad uso topico (es. gocce oculari per il trattamento del glaucoma) possono sommarsi agli effetti sistemici del bisoprololo.

Insulina e farmaci antidiabetici per uso orale: intensificazione dell'effetto di abbassamento dei livelli di glucosio nel sangue. Il blocco dei beta-adrenorecettori può mascherare i sintomi di ipoglicemia.

Agenti anestetici: attenuazione della tachicardia riflessa ed aumento del rischio di ipotensione (per ulteriori informazioni sull'anestesia generale, vedere anche paragrafo 4.4.).

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

Farmaci antinfiammatori non-steroidici (FANS): i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo del bisoprololo.

Agenti β -simpatomimetici (es. isoprenalina, dobutamina): in combinazione con il bisoprololo possono ridurre gli effetti di entrambi gli agenti.

Attivatori simpatomimetici di entrambi gli adrenorecettori β - e α - (es. noradrenalina, adrenalina): in combinazione con il bisoprololo possono rendere visibili gli effetti vasocostrittori mediati dagli α -adrenocettori degli agenti che causano l'aumento della pressione sanguigna e l'aggravamento della claudicazione intermittente. Tali interazioni sono ritenute più probabili con i betabloccanti non selettivi.

L'uso concomitante di agenti antipertensivi così come di altri farmaci capaci di ridurre la pressione sanguigna, (es. antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) può aumentare il rischio di ipotensione.

Combinazioni da considerare

Meflochina: aumento del rischio di bradicardia

Inibitori delle monoamminossidasi (eccetto inibitori MAO-B): potenziato effetto ipotensivo degli agenti betabloccanti, ma anche possibile rischio di crisi ipertensive.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

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

Non è raccomandato l'impiego di bisoprololo durante la gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario. Qualora il trattamento fosse considerato necessario, il flusso sanguigno utero-placentare e la crescita fetale dovranno essere monitorati. In caso di effetti negativi sulla gravidanza o danni al feto, dovrà essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Il neonato dovrà essere costantemente monitorato. Generalmente, i sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano entro i primi 3 giorni.

Allattamento al seno:

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare ed usare macchinari

In uno studio effettuato su pazienti affetti da patologie cardiache coronariche è stato rilevato che il bisoprololo non ha compromesso la capacità di guidare. Tuttavia, a causa di differenze individuali nella risposta al trattamento la capacità di guidare veicoli o di operare su macchine può essere compromessa. Di ciò si deve tener conto soprattutto all'inizio del trattamento, in seguito a variazioni del dosaggio del medicinale ed in caso di assunzione contemporanea di alcool.

4.8 Effetti indesiderati

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($\leq 1/10.000$)

Esami diagnostici:

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

Patologie cardiache:

Molto comune: bradicardia (*in pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica*).

Comune: peggioramento dell'insufficienza cardiaca pre-esistente (*in pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica*).

Non comune: disturbi della conduzione AV; peggioramento di un'insufficienza cardiaca pre-esistente (in pazienti con ipertensione o angina pectoris); bradicardia (in pazienti con ipertensione o angina pectoris).

Patologie del sistema nervoso:

Comune: capogiro*, cefalea*.

Raro: sincope

Patologie dell'occhio:

Raro: riduzione del flusso lacrimale (da considerare nel caso in cui il paziente faccia uso di lenti a contatto).

Molto raro: congiuntivite.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Raro: compromissione dell'udito

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: broncospasmo in pazienti affetti da asma bronchiale o con storia di malattia ostruttiva delle vie aeree.

Raro: rinite allergica.

Patologie gastrointestinali:

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: reazioni di ipersensibilità (prurito, flush, rash).

Molto raro: alopecia, i betabloccanti possono causare o produrre un peggioramento della psoriasi o indurre rash simili alla psoriasi.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Non comune: debolezza muscolare e crampi

Patologie vascolari:

Comune: sensazione di freddo o insensibilità alle estremità, ipotensione *soprattutto in pazienti con insufficienza cardiaca*

Non comune: ipotensione ortostatica.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: astenia (*pazienti con insufficienza cardiaca cronica*), affaticamento*

Non comune: astenia (in pazienti con ipertensione o angina pectoris)

Patologie epatobiliari:

Raro: epatite

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Raro: disturbi della potenza sessuale.

Disturbi psichiatrici:

Non comune: disturbi del sonno, depressione.

Raro: incubi, allucinazioni.

Si applica solo all'ipertensione o all'angina pectoris:

**Questi sintomi si manifestano per lo più all'inizio del trattamento. Sono generalmente lievi e scompaiono di norma entro 1-2 settimane.*

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In caso di sovradosaggio (es. dose giornaliera di 15 mg invece di 7,5 mg) sono stati osservati blocco AV di terzo stadio, bradicardia e vertigini. In generale, i sintomi più comuni in caso di sovradosaggio di agenti betabloccanti sono bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta ed ipoglicemia. Ad oggi si sono verificati pochi casi di sovradosaggio (massimo: 2000 mg) con bisoprololo in pazienti affetti da ipertensione e/o malattia cardiaca coronaria con sintomi di bradicardia e/o ipotensione. Tutti i pazienti si sono ristabiliti. Si osserva un'ampia variazione della sensibilità individuale rispetto alla somministrazione di una dose singola elevata di bisoprololo. I pazienti affetti da insufficienza cardiaca risultano potenzialmente molto sensibili. E' quindi obbligatorio iniziare il trattamento di detti pazienti con una titolazione graduale conformemente allo schema riportato al paragrafo 4.2.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, interrompere il trattamento con bisoprololo ed avviare un trattamento sintomatico e di supporto. Dati disponibili limitati suggeriscono che il bisoprololo è difficilmente eliminabile con dialisi. Sulla base delle azioni farmacologiche attese e delle raccomandazioni relative agli altri agenti

betabloccanti, è necessario considerare le seguenti misure generali per una garanzia clinica.

Bradycardia: atropina deve essere somministrata per via endovenosa. In caso di risposta insufficiente, l'isoprenalina o un diverso agente con proprietà cronotropiche positive potrà essere somministrato con cautela. In alcune circostanze può risultare necessario l'inserimento di un pacemaker cardiaco transvenoso.

Ipotensione: devono essere somministrati liquidi e vasopressori per via endovenosa. Può essere utile somministrare glucagone per via endovenosa.

Blocco AV (secondo o terzo stadio): i pazienti dovranno essere costantemente monitorati e sottoposti a trattamento con isoprenalina per infusione o inserimento di un pacemaker cardiaco transvenoso.

Peggioramento acuto dell'insufficienza cardiaca: somministrazione i.v. di diuretici, agenti inotropici e agenti vasodilatatori.

Broncospasmo: deve essere somministrata una terapia broncodilatatoria con isoprenalina, farmaci beta2-simpatomimetici e/o aminofillina.

Ipoglicemia: deve essere somministrato glucosio per via endovenosa.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti betabloccanti, selettivi

Codice ATC: C07AB07

Il bisoprololo è un potente agente bloccante del beta1-adrenorecettore altamente selettivo, privo di attività intrinseca stimolante e significativamente stabilizzante della membrana. Mostra unicamente scarsa affinità con il recettore beta2 nella muscolatura liscia dei bronchi e dei vasi e con il recettore beta2 della regolazione metabolica. Il bisoprololo, quindi, non dovrebbe generalmente influenzare la resistenza al passaggio dell'aria e gli effetti metabolici mediati dal beta2. La sua azione selettiva beta1 si estende oltre gli intervalli di dosaggio terapeutico.

Un totale di 2647 pazienti è stato incluso nello studio CIBIS II. L'83% (n = 2202) era in NYHA classe III ed il 17% (n = 445) in NYHA classe IV. Tali pazienti erano affetti da insufficienza cardiaca sistolica sintomatica stabile (frazione di eiezione $\leq 35\%$, su base ecocardiografica). La mortalità totale è risultata ridotta dal 17,3% all'11,8% (riduzione relativa 34%). Sono stati osservati una diminuzione dei decessi improvvisi (3,6% contro 6,3%, riduzione relativa 44%) ed un numero ridotto di episodi di insufficienza cardiaca per i quali è stata necessaria l'ospedalizzazione (12% contro 17,6%, riduzione relativa 36%). Infine, è stato osservato un miglioramento significativo della condizione funzionale in base alla classificazione NYHA. Durante la fase iniziale e di titolazione del bisoprololo sono stati osservati ricoveri ospedalieri

per bradicardia (0,53%), ipotensione (0,23%), e scompenso acuto (4,97%), ma con percentuale simile al gruppo placebo (0%, 0,3% e 6,74%). Il numero degli infarti fatali e disabilizzanti è risultato pari a 20 nel gruppo trattato con bisoprololo e 15 nel gruppo trattato con placebo durante l'intero periodo di osservazione.

Lo studio CIBIS III ha esaminato 1010 pazienti di età ≥ 65 anni con insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata (CHF; NYHA classe II o III) e frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$, i quali non erano stati precedentemente trattati con ACE inibitori, betabloccanti o blocco recettori dell'angiotensina. I pazienti sono stati trattati con una combinazione di bisoprololo e enalapril per un periodo dai 6 ai 24 mesi dopo un periodo iniziale di trattamento con bisoprololo o enalapril.

Si è registrata la tendenza ad una maggiore frequenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica quando il bisoprololo è stato somministrato come terapia iniziale per 6 mesi. Non è stata dimostrata l'inferiorità del trattamento iniziale con bisoprololo rispetto al trattamento iniziale con enalapril nelle analisi di protocollo, sebbene i due diversi trattamenti per l'inizio della terapia CHF abbiano riportato un'incidenza simile di decessi e ospedalizzazione al termine dello studio (32,4% nel gruppo trattato prima con bisoprololo contro 33,1% nel gruppo trattato prima con enalapril, in base alla popolazione da protocollo). Lo studio dimostra che il bisoprololo può anche essere somministrato in pazienti anziani affetti da insufficienza cardiaca cronica con malattia da lieve a moderata.

Il Bisoprololo viene già impiegato nel trattamento dell'ipertensione e dell'angina. Così come con gli altri agenti betabloccanti β_1 , la modalità di azione in pazienti ipertesi non è chiaramente nota, ma è noto che il bisoprololo diminuisce marcatamente i livelli di renina nel siero.

In caso di somministrazione acuta in pazienti con malattie cardiache coronariche senza insufficienza cardiaca cronica, il bisoprololo riduce la frequenza cardiaca ed il volume sistolico e, di conseguenza, l'output cardiaco ed il consumo di ossigeno. In caso di somministrazione cronica la resistenza periferica inizialmente elevata diminuisce.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il Bisoprololo viene assorbito e dimostra una disponibilità biologica pari a circa il 90% dopo la somministrazione orale. Il legame del bisoprololo alle proteine plasmatiche è pari a circa il 30%. Il volume di distribuzione è 3,5 l/kg. La clearance totale è pari a circa 15 l/ora. L'emivita del plasma di 10-12 ore è efficace per 24 ore dopo la somministrazione di una dose giornaliera. Il Bisoprololo è escreto dal corpo mediante due vie: Il 50% viene metabolizzato dal fegato in metaboliti inattivi che vengono poi escreti mediante i reni; il restante 50% viene escreto dai reni in forma non metabolizzata. Poiché l'eliminazione avviene nei reni e nel fegato in ugual misura, non risulta necessario un adeguamento del dosaggio in pazienti con funzionalità epatica compromessa o con insufficienza renale. La farmacocinetica in pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile e con funzionalità epatica o renale compromessa non è stata oggetto di studio.

La cinetica del bisoprololo è lineare ed indipendente dall'età.

In pazienti con insufficienza cardiaca cronica (NYHA classe III) i livelli di bisoprololo nel plasma sono più elevati e l'emivita prolungata rispetto ai volontari sani. La concentrazione massima del farmaco nel sangue allo stadio stazionario è 64 ± 21 ng/ml ad una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è 17 ± 5 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non mostrano alcun rischio particolare per gli esseri umani sulla base degli studi convenzionali sulla sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta, genotossicità o carcinogenicità. Come gli altri agenti betabloccanti, il bisoprololo provoca tossicità materna (diminuzione dell'assimilazione di cibo e del peso corporeo) ed embrio/fetale (aumento dell'incidenza di riassorbimento, riduzione del peso alla nascita, sviluppo fisico ritardato) se somministrato in dosi elevate, ma non dimostra effetti teratogenici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra,
Croscamellosa sodica,
Amido di sodio glicolato (tipo A)
Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo farmaco non richiede condizioni particolari per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister PVC/PVDC/Al bianco.
Confezioni da 20, 21, 30, 50, 56, 60, 90 e 100 compresse.
Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.
Qualsiasi prodotto non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito conformemente alle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

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

039565015 - "1.25 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

039565027 - "1.25 Mg Compresse" 21 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565039 - "1.25 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565041 - "1.25 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565054 - "1.25 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565066 - "1.25 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565078 - "1.25 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565080 - "1.25 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565092 - "1.25 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565104 - "2.5 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565116 - "2.5 Mg Compresse" 21 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565128 - "2.5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565130 - "2.5 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565142 - "2.5 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565155 - "2.5 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565167 - "2.5 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565179 - "2.5 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565181 - "2.5 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565193 - "3.75 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565205 - "3.75 Mg Compresse" 21 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565217 - "3.75 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565229 - "3.75 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565231 - "3.75 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565243 - "3.75 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565256 - "3.75 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565268 - "3.75 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565270 - "3.75 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565282 - "5 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565294 - "5 Mg Compresse" 21 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565306 - "5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565318 - "5 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565320 - "5 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565332 - "5 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565344 - "5 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565357 - "5 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565369 - "5 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565371 - "10 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565383 - "10 Mg Compresse" 21 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565395 - "10 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565407 - "10 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565419 - "10 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565421 - "10 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565433 - "10 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565445 - "10 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al
039565458 - "10 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

27/11/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO