

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Compressa da 1,25 mg

Bisoprololo Mylan 1,25 mg compresse rivestite con film.

Compressa da 2,5 mg

Bisoprololo Mylan 2,5 mg compresse rivestite con film.

Compressa da 3,75 mg

Bisoprololo Mylan 3,75 mg compresse rivestite con film.

Compressa da 5 mg

Bisoprololo Mylan 5 mg compresse rivestite con film.

Compressa da 7,5 mg

Bisoprololo Mylan 7,5 mg compresse rivestite con film.

Compressa da 10 mg

Bisoprololo Mylan 10 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Compressa da 1,25 mg

Ogni compressa contiene 1,25 mg di bisoprololo fumarato

Compressa da 2,5 mg

Ogni compressa contiene 2,5 mg di bisoprololo fumarato

Compressa da 3,75 mg

Ogni compressa contiene 3,75 mg di bisoprololo fumarato

Compressa da 5 mg

Ogni compressa contiene 5 mg di bisoprololo fumarato

Compressa da 7,5 mg

Ogni compressa contiene 7,5 mg di bisoprololo fumarato

Compressa da 10 mg

Ogni compressa contiene 10 mg di bisoprololo fumarato.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Compressa da 5 mg

Ogni compressa contiene:

0,007 mg di colorante giallo tramonto (E110).

Compressa da 7,5 mg

Ogni compressa contiene:

0,010 mg di colorante giallo tramonto (E110).

Compressa da 10 mg

Ogni compressa contiene:

0,042 mg di colorante giallo tramonto (E110)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa da 1,25 mg:

Comprese rivestite con film, bianche, ovali, biconvesse; approssimativamente 9 mm x 7 mm; "BL&1" inciso su di un lato della compressa e "M" inciso sull'altro lato.

Compressa da 2,5 mg:

Comprese rivestite con film, bianche, ovali, biconvesse, con bordo dentellato; approssimativamente 9 mm x 7 mm; "BL&2" inciso a lato della linea di frattura su di un lato della compressa e "M" inciso sull'altro lato.

Compressa da 3,75 mg:

Comprese rivestite con film, color crema, ovali, biconvesse, con bordo dentellato; approssimativamente 9 mm x 7 mm; "BL&3" inciso a lato della linea di frattura su di un lato della compressa e "M" inciso sull'altro lato.

Compressa da 5 mg:

Comprese rivestite con film, giallo pallide, ovali, biconvesse, con bordo dentellato; approssimativamente 9 mm x 7 mm; "BL&4" inciso a lato della linea di frattura su di un lato della compressa e "M" inciso sull'altro lato.

Compressa da 7,5 mg:

Comprese rivestite con film, gialle, ovali, biconvesse, con bordo dentellato; approssimativamente 9 mm x 7 mm; "BL&5" inciso a lato della linea di frattura su di un lato della compressa e "M" inciso sull'altro lato.

Compressa da 10 mg:

Comprese rivestite con film, di colore da arancio pallido ad arancio chiaro, ovali, biconvesse, con bordo dentellato; approssimativamente 9 mm x 7 mm; "BL&6" inciso a lato della linea di frattura su di un lato della compressa e "M" inciso sull'altro lato.

Solo le Compresse da 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg:

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione.

Trattamento dell'angina pectoris cronica stabile

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento dell'ipertensione e dell'angina pectoris cronica stabile

Adulti

La dose deve essere adattata individualmente. Si raccomanda di iniziare con 5 mg/die. La dose abituale è di 10 mg una volta al giorno con un massimo raccomandato di 20 mg/die.

Pazienti con compromissione renale o epatica

Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) ed in pazienti con grave compromissione epatica la dose non deve superare i 10 mg una volta al giorno. Questa dose può eventualmente essere divisa in due metà.

Anziani

Normalmente non è richiesto un aggiustamento della dose. Si raccomanda di iniziare con la dose più bassa possibile.

Popolazione pediatrica

Non vi è esperienza riguardo l'uso di bisoprololo nei bambini, pertanto il suo uso non può essere raccomandato nei bambini.

Sospensione del trattamento

Il trattamento non deve essere sospeso improvvisamente (vedere paragrafo 4.4). La dose deve essere diminuita lentamente, con un dimezzamento settimanale della dose.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile

Adulti

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

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

Fase di titolazione

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

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

- 1,25 mg una volta al giorno per 1 settimana, se ben tollerato aumentare a
- 2,5 mg una volta al giorno per un'altra settimana, se ben tollerato aumentare a
- 3,75 mg una volta al giorno per un'altra settimana, se ben tollerato aumentare a
- 5 mg una volta al giorno per le 4 settimane seguenti, se ben tollerato aumentare a

- 7,5 mg una volta al giorno per le 4 settimane seguenti, se ben tollerato aumentare a
- 10 mg una volta al giorno per la terapia di mantenimento.

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

Peggioramenti transitori dell'insufficienza cardiaca, ipotensione o bradicardia, possono comparire durante il periodo di titolazione e successivamente.

Durante la fase di titolazione si raccomanda un attento monitoraggio dei segni vitali (frequenza cardiaca, pressione sanguigna) e dei sintomi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca. I sintomi possono comparire durante il primo giorno dopo l'inizio della terapia.

Modifica del trattamento

Se la massima dose raccomandata non è ben tollerata, si può considerare una riduzione della dose.

In caso di temporaneo peggioramento dell'insufficienza cardiaca, l'ipotensione o bradicardia, si raccomanda la revisione della dose dei farmaci concomitanti. Può essere inoltre necessario ridurre temporaneamente la dose di bisoprololo o considerarne la sospensione.

Quando il paziente ritorna stabile, deve sempre essere considerata la ripresa del trattamento con bisoprololo e/o la sua titolazione.

Se si considera la sospensione, si raccomanda una diminuzione graduale della dose, poiché la sospensione improvvisa può portare ad un deterioramento delle condizioni del paziente.

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

Popolazioni particolari

Compromissione renale o epatica

Non ci sono informazioni riguardo la farmacocinetica di bisoprololo nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e con alterazione della funzionalità epatica o renale. L'incremento della dose in questi pazienti deve essere fatto con maggiore cautela.

Anziani

Normalmente non sono richiesti aggiustamenti della dose.

Popolazione pediatrica

Non vi è esperienza riguardo l'uso di bisoprololo nei bambini, pertanto il suo uso non può essere raccomandato nei bambini.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Bisoprololo Mylan compresse deve essere assunto al mattino e può essere preso assieme al cibo. La compressa deve essere deglutita con liquidi e non deve essere masticata.

4.3. Controindicazioni

Bisoprololo è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,

- insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropica per via endovena,
- shock cardiogeno,
- blocco atrio-ventricolare di II° o III° grado,
- sindrome del nodo del seno,
- blocco seno-atriale,
- bradicardia sintomatica,
- ipotensione sintomatica,
- grave asma bronchiale o grave malattia polmonare ostruttiva cronica,
- forme gravi di occlusione arteriosa periferica o forme gravi di sindrome di Raynaud,
- feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4),
- acidosi metabolica.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze speciali

Riguardano solo l'insufficienza cardiaca cronica

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

Riguardano tutte le indicazioni

Particolarmente in pazienti con malattia cardiaca ischemica, la sospensione del trattamento con bisoprololo non deve essere fatta improvvisamente a meno che ciò sia chiaramente necessario, perché può portare ad un temporaneo peggioramento delle condizioni cardiache (vedere paragrafo 4.2).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, vale a dire essenzialmente "privo di sodio".

Solo compresse da 5 mg, 7,5 mg e 10 mg:

Contiene il colorante giallo tramonto (E110) – che può causare reazioni allergiche.

Precauzioni

Riguardano solo l'ipertensione o l'angina pectoris

Bisoprololo deve essere usato con cautela in pazienti con ipertensione o angina pectoris associate ad insufficienza cardiaca.

Riguardano solo l'insufficienza cardiaca cronica

L'inizio e la fine del trattamento con bisoprololo necessita di un regolare monitoraggio. Per la posologia ed il metodo di somministrazione vedere al paragrafo 4.2.

Non vi è esperienza terapeutica relativamente al trattamento con bisoprololo nell'insufficienza cardiaca in pazienti con le seguenti malattie e condizioni.

- diabete mellito insulino-dipendente (tipo I),
- funzionalità renale gravemente compromessa,
- funzionalità epatica gravemente compromessa,
- cardiomiopatia restrittiva,
- malattie cardiache congenite,

- malattia valvolare organica emodinamicamente significativa,
- infarto del miocardio nei 3 mesi precedenti.

Riguardano tutte le indicazioni:

Bisoprololo deve essere usato con cautela nel:

- broncospasmo (asma bronchiale, malattia ostruttiva polmonare),
- diabete mellito con ampie fluttuazioni dei valori del glucosio ematico. I sintomi dell'ipoglicemia (ad es. tachicardia, palpitazioni o sudorazione) possono venire mascherati,
- stretto digiuno,
- in corso di terapia di desensibilizzazione. Come con altri beta-bloccanti, bisoprololo può aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni, sia la gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con adrenalina può non sempre portare all'effetto terapeutico atteso,
- blocco AV di I° grado,
- angina di Prinzmetal. Sono stati osservati casi di vasospasmo coronarico. Nonostante la sua elevata selettività beta₁, gli attacchi di angina non possono essere completamente esclusi quando il bisoprololo viene somministrato a pazienti con angina di Prinzmetal,
- malattia arteriosa occlusiva periferica. Aggravamento dei sintomi può comparire specialmente all'inizio della terapia.

I pazienti con psoriasi o con precedenti di psoriasi devono essere trattati con beta-bloccanti (ad es. bisoprololo) solo dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici.

I sintomi di tirotossicosi possono essere mascherati durante il trattamento con bisoprololo.

In pazienti con feocromocitoma, bisoprololo non deve essere somministrato fino al blocco degli alfa-recettori.

Nei pazienti sottoposti ad anestesia generale il beta-blocco riduce l'incidenza di aritmie e di ischemia miocardica durante l'induzione e l'intubazione, e nel periodo post-operatorio. Viene normalmente raccomandato che il trattamento beta-bloccante 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 bradiaritmie, attenuazione della tachicardia riflessa e diminuzione della capacità di compensare in via riflessa la perdita di sangue. Se si ritiene necessario interrompere la terapia beta-bloccante prima di un intervento chirurgico, l'interruzione deve essere fatta gradualmente e completata circa 48 ore prima dell'anestesia.

Nell'asma bronchiale o in altre malattie polmonari croniche ostruttive, che possono causare sintomi, deve essere somministrata una terapia concomitante con broncodilatatori. In singoli casi, in pazienti con asma, può manifestarsi un aumento della resistenza delle vie aeree, quindi può essere necessario un aumento della dose di beta-2 stimolanti.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni non raccomandate

Riguardano solo l'insufficienza cardiaca cronica:

- Farmaci antiaritmici di classe I (ad es. disopiramide, quinidina, lidocaina, fenitoina, flecainide, propafenone): l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato e l'effetto inotropo positivo può essere aumentato.

Riguarda tutte le indicazioni:

- 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 che sono in trattamento con beta-bloccanti può portare ad una marcata ipotensione e ad un blocco atrio-ventricolare.
- Farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente come clonidina e altri (ad esempio, metildopa, moxonidina, rilmenidina): l'uso concomitante di farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente può peggiorare l'insufficienza cardiaca mediante una diminuzione del tono simpatico centrale (riduzione della frequenza e della gittata cardiaca, vasodilatazione). La brusca sospensione, in particolare se precedente l'interruzione del beta-bloccante, può aumentare il rischio di ipertensione da "rebound".

Associazioni da usare con cautela:

Riguardano solo ipertensione o angina pectoris

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

Riguardano tutte le indicazioni

- Calcio antagonisti diidropiridinici (ad es. amlodipina e felodipina): l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e non può essere escluso un aumento nel rischio di un ulteriore peggioramento dello stato funzionale della pompa ventricolare nei pazienti con insufficienza cardiaca.
- Farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone): l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato.
- I beta-bloccanti topici (ad es. gocce oftalmiche per il trattamento del glaucoma) possono avere un effetto additivo agli effetti sistemici di bisoprololo.
- Farmaci parasimpaticomimetici: l'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare e il rischio di bradicardia.
- Insulina e antidiabetici orali: aumento dell'effetto ipoglicemico. Il blocco dei recettori beta adrenergici può mascherare la comparsa di sintomi da ipoglicemia.
- Anestetici: attenuazione della tachicardia riflessa e aumento del rischio di ipotensione (per maggiori informazioni relative all'anestesia generale vedere anche il 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 recettori beta- che alfa-adrenergici (come noradrenalina, adrenalina): la combinazione con bisoprololo può smascherare gli effetti vasoconstrictori di questi agenti mediati dai recettori alfa-adrenergici, portando ad un aumento della pressione sanguigna e ad un peggioramento della claudicatio intermittens. Tali interazioni sono considerate più probabili con i betabloccanti non selettivi.
- L'uso concomitante di agenti antiipertensivi così come di altri farmaci con un potenziale effetto di abbassamento della pressione sanguigna (come antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) possono aumentare il rischio di ipotensione.

Associazioni da tenere presente

- Meflochina: aumento del rischio di bradicardia.
- Inibitori delle monoamminaossidasi (eccetto inibitori delle MAO B): aumento dell'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti ma anche il rischio di crisi ipertensive.
- Rifampicina: lieve riduzione dell'emivita di bisoprololo, probabilmente dovuta all'induzione degli enzimi epatici metabolizzatori dei farmaci. Normalmente non è necessario un aggiustamento del dosaggio.
- Derivati dell'ergotamina: riacutizzazione dei disturbi circolatori periferici.

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo in adulti.

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 la terapia con beta-bloccanti è necessaria, 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. Monitorare il neonato attentamente, in quanto i sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano generalmente entro i primi tre giorni.

Allattamento

Non si dispone di dati sull'escrezione di bisoprololo nel latte materno o sulla sicurezza dell'esposizione al bisoprololo nei lattanti. Quindi si sconsiglia di assumere bisoprololo durante l'allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare 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 del trattamento, in caso di cambiamento della terapia ed in caso di assunzione contemporanea di alcolici.

4.8. Effetti indesiderati

Le seguenti definizioni si applicano alla terminologia relativa alla frequenza usata di seguito:

Molto comuni ($\geq 1/10$),

Comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$),

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

Rari ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), Molto rari ($< 1/10.000$),

Frequenza sconosciuta (non può essere determinata dai dati disponibili).

Disturbi psichiatrici

Non comuni: disturbo del sonno, depressione.

Rari: incubo, allucinazione.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: capogiri*, cefalea*.

Rara: sincope.

Patologie dell'occhio

Rara: ridotta lacrimazione (da considerare in pazienti che usano lenti).

Molto rara: congiuntivite.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Rari: disturbi dell'udito

Patologie cardiache

Molto comuni: bradicardia (in pazienti con insufficienza cardiaca cronica).

Comuni: peggioramento di insufficienza cardiaca pre-esistente (in pazienti con insufficienza cardiaca cronica).

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

Patologie vascolari

Comuni: sensazione di freddo o di intorpidimento alle estremità, ipotensione, particolarmente in pazienti con insufficienza cardiaca.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: broncospasmo in pazienti con asma bronchiale o precedenti di malattia ostruttiva polmonare.

Rara: rinite allergica.

Patologie gastrointestinali

Comuni: disturbi gastrointestinali, come nausea, vomito, diarrea, stipsi.

Patologie epatobiliari

Rara: epatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rare: reazioni da ipersensibilità, come prurito, vampate, eruzione cutanea e angioedema

Molto rari: i beta-bloccanti possono causare o peggiorare la psoriasi o indurre eruzione cutanea psoriasiforme, alopecia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: debolezza muscolare, crampi muscolari.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Rari: disfunzione erettile

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: astenia (in pazienti con insufficienza cardiaca cronica), stanchezza*.

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

Esami diagnostici

Rari: aumento di trigliceridi ed enzimi epatici (ALT, AST).

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili.

Riguardano solo l'ipertensione o l'angina pectoris

* Questi sintomi compaiono specialmente all'inizio della terapia. In genere sono lievi e spesso scompaiono entro 1 o 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

I sintomi più comuni attesi in caso di sovradosaggio di un beta-bloccante sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. L'esperienza nel sovradosaggio di bisoprololo è limitata, sono stati segnalati solo pochi casi di sovradosaggio di bisoprololo, che hanno manifestato bradicardia e/o ipotensione. Tutti i pazienti sono guariti. C'è un'ampia variabilità individuale di sensibilità ad una singola dose elevata di bisoprololo e i pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili.

Trattamento

In generale, in caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto ed instaurata una terapia di supporto e sintomatica.

In base alle azioni farmacologiche attese ed alle raccomandazioni di altri beta-bloccanti, devono essere prese in considerazione le seguenti misure generali, quando giustificato clinicamente:

Bradycardia: 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 e vasopressori per via endovenosa. 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 potrebbe essere necessario introdurre un pace-maker temporaneo.

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

Broncospasmo: somministrazione di broncodilatatori, come isoprenalina, beta-2 agonisti e/o aminofillina.

Ipoglicemia: somministrare glucosio per e.v.

Dati limitati suggeriscono che bisoprololo è difficilmente dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti, selettivi, Codice ATC: C07AB07.

Insufficienza cardiaca cronica:

Meccanismo d'azione

Bisoprololo è un potente beta-bloccante altamente selettivo per i recettori beta-1, privo di attività simpaticomimetica intrinseca e relativa attività stabilizzante di 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, generalmente non è atteso che bisoprololo influenzi la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici mediati dai recettori beta-2. La selettività di bisoprololo verso i beta-1 recettori si estende oltre l'intervallo della dose terapeutica.

Efficacia clinica

Nello studio clinico CIBIS II sono stati inclusi un totale di 2647 pazienti. L'83 % (n = 2202 pazienti) erano pazienti di classe NYHA III, mentre il 17 % (n = 445 pazienti) era di classe NYHA IV. I pazienti erano affetti da insufficienza cardiaca, stabile, sintomatica (frazione di eiezione ≤ 35 %, rilevata all'ecocardiografia). La mortalità totale si è ridotta dal 17,3 % all'11,8% (riduzione relativa del 34 %). 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 ictus fatali ed invalidanti è stato di 20 nel gruppo bisoprololo e 15 nel gruppo placebo.

Lo studio CIBIS III ha valutato 1010 pazienti con età ≥ 65 anni con insufficienza cardiaca da lieve a moderata (classe NYHA II o III) e frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 35\%$ che non erano stati precedentemente trattati con ACE-inibitori, beta-bloccanti o inibitori del recettore dell'angiotensina. I pazienti sono stati trattati con un'associazione di bisoprololo ed enalapril per 6 – 24 mesi, dopo un trattamento iniziale di 6 mesi con bisoprololo o enalapril.

Vi è stata una tendenza verso una maggior frequenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica quando bisoprololo è stato usato come trattamento iniziale nei primi 6 mesi. Nell'analisi "protocollo" non è stata provata la non-inferiorità di bisoprololo come primo trattamento vs. enalapril come primo trattamento, sebbene le due strategie per l'inizio del trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica hanno mostrato una frequenza simile dell'endpoint combinato "decesso" e dell'ospedalizzazione al termine dello studio (32,4 % nel gruppo che ha iniziato con bisoprololo vs. 33,15 nel gruppo che ha iniziato con enalapril nella popolazione "per-protocollo"). Lo studio dimostra che bisoprololo può essere usato anche in pazienti anziani con insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata.

Ipertensione o angina pectoris

Meccanismo d'azione

Meccanismo antianginoso: inibendo i recettori cardiaci beta, bisoprololo inibisce la risposta data all'attivazione simpaticomimetica. Questo porta ad una diminuzione della frequenza cardiaca e della contrattilità, diminuendo quindi la richiesta di ossigeno da parte del muscolo cardiaco.

La somministrazione acuta di bisoprololo in pazienti con malattia coronarica senza insufficienza cardiaca cronica riduce la frequenza cardiaca, la gittata sistolica e di conseguenza la gittata cardiaca ed

il consumo di ossigeno. Nella somministrazione cronica diminuisce l'elevata resistenza periferica iniziale.

Effetti farmacodinamici

Bisoprololo è utilizzato per il trattamento dell'ipertensione e dell'angina pectoris. Come con altri beta1-bloccanti, il meccanismo di azione nell'ipertensione non è chiaro. Tuttavia è noto che bisoprololo riduce marcatamente l'attività della renina plasmatica

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Bisoprololo viene assorbito quasi completamente attraverso il tratto gastrointestinale. Assieme all'effetto di primo passaggio nel fegato molto piccolo, questo porta ad una biodisponibilità molto alta, di circa il 90%.

Distribuzione

Il legame di bisoprololo con le proteine plasmatiche è di circa il 30%. Il volume di distribuzione è di 3,5 l/kg. La clearance totale è di circa 15 l/h.

L'emivita plasmatica (10 - 12 ore), consente 24 ore di efficacia terapeutica dopo una monosomministrazione giornaliera.

Biotrasformazione

Il 50 % è trasformato in metaboliti inattivi a livello epatico, I quali vengono poi eliminati per via renale.

Escrezione

Bisoprololo viene escreto attraverso due vie: circa il 50 % è trasformato in metaboliti inattivi a livello epatico, I quali vengono poi eliminati per via renale. Il rimanente 50 % è escreto per via renale immutato. Dal momento che l'eliminazione avviene in uguale misura nel rene e nel fegato, di norma non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con problemi di funzionalità epatica o con insufficienza renale.

Altre popolazioni speciali

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 è 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 non-clinici evidenziano nessun particolare rischio per l'uomo in base a studi convenzionali sulla sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta, genotossicità o potenziale cancerogeno, tossicità alla riproduzione ed allo sviluppo.

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

Compresse da 1,25 mg

Compresa

Cellulosa microcristallina

Butilidrossianisolo

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Sodio laurilsolfato

Croscarmellosa sodica.

Film di rivestimento

Titanio diossido (E171)

Polidestrosio FCC (E1200)

Ipromellosa (E464)

Macrogol.

Compresse da 2,5 mg

Compresa

Cellulosa microcristallina

Butilidrossianisolo

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Sodio laurilsolfato

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

Croscarmellosa sodica.

Film di rivestimento

Titanio diossido (E171)

Polidestrosio FCC (E1200)

Ipromellosa (E464)

Macrogol

Compresse da 3,75 mg

Compresa

Cellulosa microcristallina

Butilidrossianisolo

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Sodio laurilsolfato

Ossido di ferro giallo (E172)

Croscarmellosa sodica.

Film di rivestimento

Titanio diossido (E171)

Polidestrosio FCC (E1200)

Ipromellosa (E464)

Macrogol

Ossido di ferro giallo (E172).

Compresse da 5 mg

Compresa

Cellulosa microcristallina
Butilidrossianisolo
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Sodio laurilsolfato
Ossido di ferro giallo (E172)
Croscarmellosa sodica.

Film di rivestimento
Titanio diossido (E171)
Polidestrosio FCC (E1200)
Ipromellosa (E464)
Macrogol
Indigo carmine (E132)
Giallo chinolina (E104)
Giallo tramonto (E110)

Comprese da 7,5 mg

Compressa
Cellulosa microcristallina
Butilidrossianisolo
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Sodio laurilsolfato
Ossido di ferro giallo (E172)
Croscarmellosa sodica.

Film di rivestimento
Titanio diossido (E171)
Polidestrosio FCC (E1200)
Ipromellosa (E464)
Macrogol
Giallo chinolina (E104)
Giallo tramonto (E110)

Comprese da 10 mg

Compressa
Cellulosa microcristallina
Butilidrossianisolo
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Sodio laurilsolfato
Ossido di ferro rosso (E172)
Croscarmellosa sodica.

Film di rivestimento
Titanio diossido (E171)
Polidestrosio FCC (E1200)
Ipromellosa (E464)
Macrogol
Ossido di ferro giallo (E172)
Giallo tramonto (E110).

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Periodo di validità

Blister: 2 anni

Flacone: 2anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Blister: conservare a temperatura non superiore a 30° C.

Flacone: Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Al. Il blister è costituito da film chiaro e trasparente in PVC con un foglio di alluminio rivestito con lacca termosaldante contenente 28, 30, 84 e 90 compresse rivestite con film.

Flaconi bianchi in HDPE, con tappo bianco opaco in polipropilene, contenenti 100 e 500 compresse rivestite con film.

Il flacone contiene un filtro perforato in HDPE con gel di silice e carbone attivo essiccante.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1,25 "mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486019 (in base 10) 16MK43 (in base 32)

1,25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486021 (in base 10) 16MK45 (in base 32)

"1,25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486033 (in base 10) 16MK4K (in base 32)

"1,25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486045 (in base 10) 16MK4X (in base 32)

2,5mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486058 (in base 10) 16MK5B (in base 32)

2,5mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 040486060 (in base 10) 16MK5D (in base 32)
2,5mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486072 (in base 10) 16MK5S (in base 32)
2,5 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486084 (in base 10) 16MK64 (in base 32)

“3,75 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486096 (in base 10) 16MK6J (in base 32)
“mg 3,75 compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486108 (in base 10) 16MK6W (in base 32)

“ 3,75 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486110 (in base 10) 16MK6Y (in base 32)
“mg 3,75 compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486122 (in base 10) 16MK7B (in base 32)
“ 5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486134 (in base 10) 16MK7Q (in base 32)
“ 5 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486146 (in base 10) 16MK82 (in base 32)
“ 5 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486159 (in base 10) 16MK8H (in base 32)
“ 5 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486161 (in base 10) 16MK8K (in base 32)
“ 7,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486173 (in base 10) 16MK8X (in base 32)
“ 7,5 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486185 (in base 10) 16MK99 (in base 32)
“ 7,5 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486197 (in base 10) 16MK9P (in base 32)
“ 7,5 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486209 (in base 10) 16MKB1 (in base 32)
“ 10 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486211 (in base 10) 16MKB3 (in base 32)
“ 10 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486223 (in base 10) 16MKBH (in base 32)
“ 10 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486235 (in base 10) 16MKBV (in base 32)
“ 10 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 040486247 (in base 10) 16MKC7 (in base 32)
“1,25 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flaconi HDPE
AIC n. 040486250 (in base 10) 16MKCB (in base 32)
“ 1,25 mg compresse rivestite con film” 500 compresse in flaconi HDPE
AIC n. 040486262 (in base 10) 16MKCQ (in base 32)
“ 2,5 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flaconi HDPE
AIC n. 040486274 (in base 10) 16MKD2 (in base 32)
“ 2,5 mg compresse rivestite con film” 500 compresse in flaconi HDPE
AIC n. 040486286 (in base 10) 16MKDG (in base 32)
“ 3,75 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flaconi HDPE
AIC n. 040486298 (in base 10) 16MKDU (in base 32)
“mg 3,75 compresse rivestite con film” 500 compresse in flaconi HDPE
AIC n. 040486300 (in base 10) 16MKDW (in base 32)
“ 5 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flaconi HDPE

AIC n. 040486312 (in base 10) 16MKF8 (in base 32)
“ 5 mg compresse rivestite con film” 500 compresse in flaconi HDPE
AIC n. 040486324 (in base 10) 16MKFN (in base 32)
“7,5 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flaconi HDPE
AIC n. 040486336 (in base 10) 16MKG0 (in base 32)
“ 7,5 mg compresse rivestite con film” 500 compresse in flaconi HDPE
AIC n. 040486348 (in base 10) 16MKGD (in base 32)
“ 10 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flaconi HDPE
AIC n. 040486351 (in base 10) 16MKGH (in base 32)
“ 10 mg compresse rivestite con film” 500 compresse in flaconi HDPE
AIC n. 040486363 (in base 10) 16MKGV (in base 32)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Maggio 2011

Data del rinnovo più recente: 26 Maggio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO