

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BisoprololoAHCL 2,5 mg compresse rivestite con film
Bisoprololo AHCL 5 mg compresse rivestite con film
Bisoprololo AHCL 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Per 2,5 mg:

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

Per 5 mg:

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di bisoprololo fumarato

Per 10 mg:

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

Per 2,5 mg:

Comprese rivestite con film, biconvesse, di forma rotonda, di colore da bianco a biancastro, con 'b1' inciso su un lato e linea di rottura sull'altro lato.

Il diametro della compressa è approssimativamente 5,6 mm.

Per 5 mg:

Comprese rivestite con film, biconvesse, di forma rotonda, di colore da bianco a biancastro, con 'b2' inciso su un lato e linea di rottura sull'altro lato.

Il diametro della compressa è approssimativamente 7,2 mm.

Per 10 mg:

Comprese rivestite con film, biconvesse, di forma rotonda, di colore da bianco a biancastro, con 'b3' inciso su un lato e linea di rottura sull'altro lato.

Il diametro della compressa è approssimativamente 8,8 mm.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione

Trattamento dell'angina cronica stabile

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse di bisoprololo fumarato devono essere assunte al mattino e possono essere assunte con il cibo al mattino. Devono essere ingerite con del liquido e non devono essere masticate.

Posologia

Trattamento dell'ipertensione e dell'angina pectoris cronica stabile

Adulti

Il dosaggio deve essere aggiustato individualmente. Si raccomanda di iniziare con 5 mg al giorno. La dose consueta è di 10 mg una volta al giorno, con una dose massima raccomandata di 20 mg al giorno.

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance di creatinina < 20 ml/min) la dose non deve superare 10 mg una volta al giorno. Questo dosaggio può essere eventualmente diviso in due metà.

Pazienti con grave compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio, ma si consiglia l'attento monitoraggio.

Interruzione del trattamento

Il trattamento non deve essere interrotto bruscamente (vedere paragrafo 4.4). Il dosaggio deve essere ridotto lentamente dimezzando la dose ogni settimana.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile

Adulti

La terapia standard per l'insufficienza cardiaca cronica (ICC) consiste nell'assunzione di un ACE-inibitore (o un bloccante del recettore dell'angiotensina in caso di intolleranza agli ACE-inibitori), un betabloccante, diuretici, e se appropriato, glicosidi cardiaci. All'inizio della terapia con bisoprololo, i pazienti devono essere stabili (assenza di insufficienza cardiaca acuta).

Si raccomanda che il medico curante sia esperto nella gestione dell'insufficienza cardiaca cronica.

Un peggioramento transitorio dell'insufficienza cardiaca, ipotensione o bradicardia possono verificarsi durante il periodo di aggiustamento graduale del dosaggio e successivamente a questo.

Fase di aggiustamento graduale del dosaggio

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

Il trattamento con bisoprololo deve essere iniziato con un graduale aumento del dosaggio, secondo il seguente schema:

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

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

Durante la fase di graduale aumento del dosaggio si raccomanda l'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 della terapia.

Modifica del trattamento

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

In caso di peggioramento transitorio dell'insufficienza cardiaca, ipotensione o bradicardia, si raccomanda di riconsiderare il dosaggio dei medicinali concomitanti. Potrebbe essere anche necessario ridurre temporaneamente il dosaggio di bisoprololo o prendere in considerazione l'interruzione della terapia.

La reintroduzione e/o l'aumento graduale del dosaggio di bisoprololo devono essere sempre presi in considerazione quando le condizioni del paziente si stabilizzano nuovamente.

Nel caso in cui si consideri l'interruzione della terapia, si raccomanda la riduzione graduale della dose, perché una brusca interruzione potrebbe provocare un peggioramento acuto 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 sono disponibili dati relativi alla farmacocinetica di bisoprololo nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica e compromissione della funzionalità epatica o renale. L'aumento graduale della dose in queste popolazioni deve essere effettuata con maggiore cautela.

Anziani

Non sono normalmente richiesti aggiustamenti del dosaggio.

Popolazione pediatrica

Non si ha esperienza sull'uso di bisoprololo nei bambini, pertanto il suo utilizzo non può essere raccomandato per i bambini.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

Il bisoprololo è controindicato nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica con:

- insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiede una terapia inotropica per via endovenosa
- shock cardiogeno
- blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado (senza un pacemaker)
- sindrome del seno malato
- blocco senoatriale
- bradicardia sintomatica
- ipotensione sintomatica
- asma bronchiale grave o broncopatia cronica ostruttiva (BPCO) grave
- ultimi stadi della malattia occlusiva arteriosa periferica e della sindrome di Raynaud
- feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4)
- acidosi metabolica
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali:

Solo pertinente all'insufficienza cardiaca cronica:

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

Pertinente a tutte le indicazioni:

Particolarmente nei pazienti con cardiopatia ischemica, l'interruzione della terapia con bisoprololo non deve essere effettuata bruscamente, salvo nei casi chiaramente indicati, perché potrebbe provocare il peggioramento transitorio della condizione cardiaca (vedere paragrafo 4.2).

Precauzioni:

Solo pertinente all'ipertensione o all'angina pectoris:

Il bisoprololo deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con ipertensione o angina pectoris e insufficienza cardiaca associata.

Solo pertinente all'insufficienza cardiaca cronica:

L'inizio del trattamento con bisoprololo richiede il monitoraggio regolare. Per la posologia e il modo di somministrazione vedere il paragrafo 4.2.

Non sono disponibili dati sull'esperienza terapeutica del trattamento con bisoprololo nell'insufficienza cardiaca nei pazienti affetti dalle seguenti patologie e condizioni:

- diabete mellito insulino-dipendente (tipo I)
- funzionalità renale gravemente compromessa
- funzionalità epatica gravemente compromessa
- cardiomiopatia restrittiva
- patologia cardiaca congenita
- patologia valvolare organica emodinamicamente significativa
- infarto miocardico entro 3 mesi

Pertinente a tutte le indicazioni:

Il bisoprololo deve essere utilizzato con cautela in caso di:

- broncospasmo (asma bronchiale, patologie ostruttive delle vie aeree).
Nell'asma bronchiale o in altre patologie polmonari ostruttive croniche, che potrebbero causare sintomi, si raccomanda la somministrazione concomitante della terapia per la broncodilatazione. Occasionalmente può verificarsi un aumento della resistenza delle vie aeree nei pazienti asmatici, di conseguenza è probabilmente necessario aumentare la dose dei beta₂-stimolanti.
- diabete mellito con ampie fluttuazioni nei valori glicemici; i sintomi di ipoglicemia (es. tachicardia, palpitazioni o sudorazione) potrebbero essere mascherati.
- digiuno stretto
- terapia desensibilizzante in corso
Come nel caso di altri beta-bloccanti, il bisoprololo può aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni che la gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con adrenalina non produce sempre l'effetto terapeutico previsto.
- blocco atrioventricolare di primo grado
- angina di Prinzmetal
- malattia occlusiva arteriosa periferica (potrebbe verificarsi un aumento dei disturbi specialmente all'inizio della terapia)
- anestesia generale

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

Nei pazienti con psoriasi o anamnesi di psoriasi, i beta-bloccanti (ad es. bisoprololo) devono essere somministrati soltanto dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio. Nei pazienti con feocromocitoma, bisoprololo non deve essere somministrato fino a quando non è stato ottenuto un blocco degli alfa-recettori.

Durante la terapia con bisoprololo possono essere mascherati i sintomi di una tireotossicosi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni non raccomandate

Solo pertinente all'insufficienza cardiaca cronica

- 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 può essere aumentato.

Pertinente a tutte le indicazioni:

- Calcio-antagonisti tipo verapamil e in misura minore tipo diltiazem: influenza negativa sulla contrattilità e sulla conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil nei pazienti che sono in trattamento con β -bloccanti può portare ad una marcata ipotensione e ad un blocco atrio-ventricolare.
- Farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente come clonidina e altri (ad es., metildopa, moxonidina, rilmenidina): l'uso concomitante di medicinali antiipertensivi che agiscono centralmente può peggiorare l'insufficienza cardiaca mediante una riduzione 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 di rebound".

Associazioni da utilizzare con cautela

Solo pertinente 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 può essere aumentato.

Pertinente a tutte le indicazioni

- 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 (ad es. amiodarone): l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato.
- Betabloccanti 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 ipoglicemizzante. Il blocco dei beta-adrenorecettori può mascherare la comparsa dei sintomi di ipoglicemia.
- Agenti anestetici: attenuazione della tachicardia riflessa e aumento del rischio di ipotensione (per maggiori informazioni relative all'anestesia generale vedere anche paragrafo 4.4.).
- Glicosidi digitalici: riduzione della frequenza cardiaca, aumento del tempo di conduzione atrio-ventricolare
- Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS): i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo di bisoprololo.
- Agenti β -simpaticomimetici (come isoprenalina, dobutamina): l'associazione con bisoprololo può ridurre l'effetto di entrambi i farmaci.
- Simpaticomimetici che attivano sia i β - che gli α -adrenocettori (ad es., noradrenalina, adrenalina): l'associazione con bisoprololo può smascherare gli effetti vasocostrittori di questi agenti mediati dagli α -adrenocettori, con conseguente aumento della pressione sanguigna e peggioramento della claudicatio intermittens. Tali interazioni sono considerate più probabili con i β -bloccanti non selettivi.
- L'uso concomitante di agenti antiipertensivi così come di altri farmaci con un potenziale effetto di abbassamento della pressione sanguigna (ad es., antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) può aumentare il rischio di ipotensione.

Associazioni da considerare

- Meflochina: aumento del rischio di bradicardia
- Inibitori delle monoamminaossidasi (eccetto inibitori delle MAO-B): aumento dell'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti, ma anche rischio di crisi ipertensive.
- Rifampicina: leggera riduzione dell'emivita di bisoprololo dovuta all'induzione degli enzimi farmaco-metabolizzanti epatici. Normalmente non sono necessari aggiustamenti del dosaggio.
- Derivati dell'ergotamina: esacerbazione dei disturbi circolatori periferici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il bisoprololo ha effetti farmacologici che possono provocare effetti dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale i bloccanti del beta-adrenorecettore riducono la perfusione placentare, che è stata associata a ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto o travaglio precoce. Nel feto e nel neonato si possono manifestare effetti indesiderati (ad es., ipoglicemia e bradicardia). Se la terapia con bloccanti del beta-adrenorecettore è necessaria sono preferibili i bloccanti dell'adrenorecettore beta₁-selettivi.

L'uso di bisoprololo non è raccomandato durante la gravidanza se non strettamente necessario. Se il trattamento con bisoprololo è considerato necessario, devono essere monitorati il flusso ematico utero-placentare e la crescita fetale. In caso di effetti nocivi sulla gravidanza o sul feto deve essere raccomandato un trattamento

alternativo. Il neonato deve essere strettamente monitorato. In genere i sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano entro i primi tre giorni.

Allattamento

Non sono disponibili dati sull'escrezione di bisoprololo nel latte materno. Quindi si raccomanda di non allattare durante l'assunzione di bisoprololo.

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

In uno studio clinico, in pazienti con malattia coronarica, il bisoprololo non ha compromesso la capacità di guidare. Tuttavia, a causa delle variazioni individuali della reazione al farmaco, la capacità di guidare e di usare macchinari potrebbe essere compromessa. Questo deve essere considerato in particolare all'inizio della terapia, in caso di cambiamento della terapia ed in caso di assunzione contemporanea di alcolici.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti definizioni si applicano alla terminologia della frequenza utilizzata qui di seguito:

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Disturbi psichiatrici:

Non comune: disturbi del sonno, depressione.

Raro: incubi, allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: capogiri*, cefalea*

Raro: sincope

Patologie dell'occhio:

Raro: ridotto flusso lacrimale (da considerare se il paziente porta le lenti a contatto).

Molto raro: congiuntivite.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Raro: disturbi dell'udito.

Patologie cardiache:

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

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

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

Patologie vascolari:

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: broncospasmo in pazienti con asma bronchiale o anamnesi di patologia ostruttiva delle vie respiratorie

Raro: rinite allergica.

Patologie gastrointestinali:

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

Patologie epatobiliari:

Raro: epatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: reazioni di ipersensibilità (come prurito, vampate, eruzione cutanea).

Molto raro: i beta-bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre un'eruzione cutanea pseudo-psoriasica, alopecia.

-

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Non comune: debolezza e crampi muscolari.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Raro: disturbi della funzione sessuale maschile

Patologie sistemiche:

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

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

Esami diagnostici:

Raro: aumento dei trigliceridi, aumento degli enzimi epatici (ALT, AST).

Solo pertinente all'ipertensione o all'angina pectoris:

* Questi sintomi si manifestano soprattutto all'inizio della terapia, sono generalmente lievi e di solito scompaiono entro 1-2 settimane.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

I segni più comuni attesi in caso di sovradosaggio di un betabloccante sono bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. L'esperienza di casi di sovradosaggio con bisoprololo è limitata: sono stati segnalati soltanto alcuni casi di sovradosaggio con bisoprololo. Sono state osservate bradicardia e/o ipotensione. Tutti i pazienti si sono ripresi. È presente un'ampia variabilità inter-individuale di sensibilità ad una singola dose elevata di bisoprololo e i pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili.

In genere, in caso di sovradosaggio, si raccomanda l'interruzione del trattamento con bisoprololo e una terapia di supporto e sintomatica.

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

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

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

Blocco atrio-ventricolare (II o III grado): i pazienti devono essere monitorati attentamente e trattati con isoprenalina per infusione o un pacemaker temporaneo.

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

Broncospasmo: somministrare una terapia broncodilatatoria, con isoprenalina, medicinali beta₂-simpaticomimetici e/o aminofillina.

Ipoglicemia: Somministrare glucosio per via endovenosa.

Dati limitati suggeriscono che bisoprololo è difficilmente dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti betabloccanti, selettivi

Codice ATC: C07AB07

Meccanismo d'azione

Il bisoprololo è un potente beta-bloccante altamente selettivo per il beta₁-adrenorecettore, privo di attività intrinseca stimolante e di rilevante attività

stabilizzante della membrana. Presenta soltanto una bassa affinità verso i recettori beta₂ della muscolatura liscia bronchiale e vasale, così come verso i recettori beta₂ che regolano il metabolismo. Di conseguenza, generalmente non si prevede che il bisoprololo influenzi la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici mediati dai recettori beta₂. La selettività di bisoprololo verso i recettori beta₁ si estende oltre l'intervallo di dosaggio terapeutico.

Efficacia e sicurezza clinica Un totale di 2.647 pazienti è stato incluso nello studio CIBIS II. L'83% (n = 2.202) era in NYHA classe III e il 17% (n = 445) era in NYHA classe IV. Questi pazienti erano affetti da insufficienza cardiaca sistolica sintomatica (frazione di eiezione $\leq 35\%$, basata su ecocardiografia). 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% vs 6,3%, riduzione relativa 44%) e un numero ridotto di episodi di insufficienza cardiaca per i quali è stata necessaria l'ospedalizzazione (12% vs 17,6%, riduzione relativa 36%). Infine, è stato dimostrato un miglioramento significativo dello stato funzionale in base alla classificazione NYHA. Durante la fase iniziale e di aggiustamento graduale del dosaggio di bisoprololo sono stati osservati ricoveri ospedalieri per bradicardia (0,53%), ipotensione (0,23%) e scompenso acuto (4,97%), ma non sono risultati più frequenti rispetto al gruppo trattato con placebo (0%, 0,3% e 6,74%). Il numero degli ictus fatali e invalidanti durante il periodo totale dello studio è stato di 20 nel gruppo trattato con bisoprololo e 15 nel gruppo trattato con placebo.

Lo studio CIBIS III ha esaminato 1.010 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 $\leq 35\%$, che non erano stati precedentemente trattati con ACE-inibitori, beta-bloccanti o bloccanti del recettore dell'angiotensina. I pazienti sono stati trattati con un'associazione di bisoprololo e enalapril per un periodo da 6 a 24 mesi dopo un periodo iniziale di trattamento con bisoprololo o enalapril.

È stata registrata la tendenza verso una maggiore frequenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica quando il bisoprololo è stato utilizzato come terapia iniziale per 6 mesi. Non è stata dimostrata la non inferiorità del trattamento iniziale con bisoprololo rispetto a quello con enalapril nell'analisi secondo il protocollo, sebbene le due strategie per l'inizio della terapia dell'insufficienza cardiaca cronica abbiano dimostrato un tasso simile dell'endpoint primario combinato di decessi e ospedalizzazioni al termine dello studio (32,4% nel gruppo trattato prima con bisoprololo rispetto a 33,1 % nel gruppo trattato prima con enalapril, secondo la popolazione per protocollo (PPP)). Lo studio dimostra che il bisoprololo può anche essere utilizzato nei pazienti anziani affetti da insufficienza cardiaca cronica con malattia da lieve a moderata.

Ipertensione o angina pectoris:

Il bisoprololo è utilizzato per il trattamento dell'ipertensione e dell'angina pectoris. Come con gli altri agenti beta₁-bloccanti, il meccanismo d'azione nell'ipertensione non è chiaro. È noto tuttavia che il bisoprololo riduce marcatamente l'attività della renina plasmatica.

Meccanismo antianginoso: in quanto inibisce i beta recettori cardiaci, il bisoprololo inibisce la risposta data all'attivazione simpatica, che produce la riduzione della frequenza cardiaca e della contrattilità, riducendo quindi la richiesta di ossigeno del muscolo cardiaco.

La somministrazione acuta di bisoprololo nei pazienti con malattia coronarica senza insufficienza cardiaca cronica riduce la frequenza cardiaca, la gittata sistolica e di conseguenza la gittata cardiaca ed il consumo di ossigeno. Nella somministrazione cronica diminuisce l'elevata resistenza periferica iniziale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il bisoprololo viene assorbito quasi completamente dal tratto gastrointestinale. Combinato con il ridottissimo effetto di primo passaggio epatico, questo produce una elevata biodisponibilità del 90% circa. 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 di eliminazione plasmatica (di 10-12 ore) consente 24 ore di efficacia dopo una monosomministrazione giornaliera.

Il bisoprololo viene escreto dal corpo mediante due vie: il 50% viene metabolizzato dal fegato in metaboliti inattivi a livello epatico, che sono poi eliminati dai reni. Il rimanente 50% viene escreto per via renale sotto forma non metabolizzata. Dal momento che l'eliminazione avviene in uguale misura nel rene e nel fegato, non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione della funzionalità epatica o con insufficienza renale.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, stabile (NYHA classe III) i livelli plasmatici di bisoprololo sono più elevati e l'emivita è prolungata rispetto ai volontari sani. La massima concentrazione plasmatica allo steady state è di 64 ± 21 ng/ml ad una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è di 17 ± 5 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Come altri beta-bloccanti, il bisoprololo ha provocato tossicità materna (diminuzione dell'assunzione di cibo e riduzione del peso corporeo) e tossicità embrio-fetale (aumento dell'incidenza di riassorbimento, diminuzione del peso alla nascita e ritardo nello sviluppo fisico) ad alte dosi, ma non è risultato teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Sodio amido glicolato (Tipo-A)
Povidone K-30
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato (E70b)

Rivestimento:

Ipromellosa E-15 (E464)
Macrogol 400 (E553)
Titanio diossido (E171)
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC-Alluminio o Blister Alluminio-Alluminio, in confezioni da 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Accord Healthcare Limited,
Sage House, 319
Pinner Road, North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF
Regno Unito

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

040444010 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040444022 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040444034 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040444046 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040444059 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040444061 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040444073 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040444085 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040444097 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL-AL
040444109 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL-AL
040444111 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL-AL
040444123 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL-AL
040444135 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL-AL
040444147 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL-AL
040444150 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL-AL
040444162 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL-AL
040444174 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040444186 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040444198 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040444200 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040444212 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040444224 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040444236 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040444248 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC-AL
040444251 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL-AL
040444263 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL-AL
040444275 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL-AL
040444287 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN

BLISTER AL-AL
040444299 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN
BLISTER AL-AL
040444301 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN
BLISTER AL-AL
040444313 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN
BLISTER AL-AL
040444325 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN
BLISTER AL-AL
040444337 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC-AL
040444349 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC-AL
040444352 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC-AL
040444364 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC-AL
040444376 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC-AL
040444388 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC-AL
040444390 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC-AL
040444402 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC-AL
040444414 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN
BLISTER AL-AL
040444426 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN
BLISTER AL-AL
040444438 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN
BLISTER AL-AL
040444440 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN
BLISTER AL-AL
040444453 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN
BLISTER AL-AL
040444465 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN
BLISTER AL-AL
040444477 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN
BLISTER AL-AL
040444489 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN
BLISTER AL-AL

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

Maggio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO