

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia 1,25 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1,25 mg di bisoprololo fumarato equivalente a 1,06 mg di bisoprololo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse di colore bianco, circolari, biconvesse, con impresso "P" su un lato e "1" sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Modo di somministrazione

Le compresse di bisoprololo devono essere prese al mattino e possono essere assunte con del cibo. Devono essere inghiottite con del liquido e non devono essere masticate.

##### Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile

Il trattamento standard dell'insufficienza cardiaca cronica consiste in un ACE inibitore (o un antagonista dei recettori dell'angiotensina in caso di intolleranza agli ACE inibitori), un beta-bloccante, diuretici e, se appropriato glicosidi cardioattivi. All'inizio del trattamento con il bisoprololo, i pazienti devono essere in condizioni cliniche stabili (senza scompenso acuto).

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

Durante la fase di titolazione e successivamente, possono manifestarsi transitorio peggioramento dell'insufficienza cardiaca, ipotensione e bradicardia.

##### Posologia

##### Fase di titolazione

La terapia dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con bisoprololo richiede una fase di titolazione.

Il trattamento con bisoprololo deve essere iniziato con un graduale aumento della dose secondo lo schema seguente.

1,25 mg una volta al giorno per una settimana, se ben tollerato aumentare a

2,5 mg una volta al giorno per la settimana successiva, se ben tollerato aumentare a

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

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

Durante la fase di titolazione, si raccomanda uno stretto monitoraggio dei segni vitali (frequenza cardiaca, pressione arteriosa) e dei sintomi di un peggioramento dell'insufficienza cardiaca. I sintomi possono iniziare già durante il primo giorno di trattamento.

#### Modifiche del trattamento

Se la dose massima raccomandata non viene ben tollerata, si può prendere in considerazione la graduale riduzione della dose.

In caso di transitorio peggioramento dell'insufficienza cardiaca, di ipotensione o di bradicardia, si raccomanda di riesaminare i dosaggi o la posologia della terapia concomitante. Può anche essere necessario ridurre temporaneamente la dose di bisoprololo o prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

Vanno presi sempre in considerazione la reintroduzione e/o l'aumento graduale della dose del bisoprololo, quando il paziente raggiunge di nuovo la stabilità.

Se si decide per l'interruzione, si raccomanda la diminuzione graduale della dose, perché la sospensione brusca può portare a deterioramento acuto delle condizioni del paziente.

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

#### *Compromissione della funzione renale o epatica*

Non ci sono informazioni riguardo la farmacocinetica del bisoprololo nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e con alterazione della funzionalità epatica o renale. Gli aumenti di dose in questi pazienti devono essere fatti con maggiore cautela.

#### *Anziani*

Non sono richiesti aggiustamenti della dose.

#### *Popolazione pediatrica*

Non vi è esperienza con il bisoprololo nei bambini, pertanto il suo uso non può essere raccomandato in questo gruppo di pazienti.

### **4.3 Controindicazioni**

Il bisoprololo è controindicato nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Insufficienza cardiaca acuta o episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropica via endovena
- Shock cardiogeno
- Arresto atrio-ventricolare di secondo o terzo grado (senza pacemaker)
- Sindrome del seno malato
- Blocco seno-atriale
- Bradicardia sintomatica
- Ipotensione sintomatica
- Asma bronchiale grave o malattia polmonare cronica ostruttiva grave
- Forma gravi di occlusione arteriosa periferica o forme gravi della sindrome di Raynaud
- Feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4)
- Acidosi metabolica

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

##### Avvertenze speciali:

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

Specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica la sospensione della terapia con bisoprololo non deve avvenire bruscamente se ciò non è chiaramente indicato, in quanto questo può portare a un peggioramento transitorio della condizione cardiaca (vedere paragrafo 4.2).

##### Precauzioni:

All'inizio del trattamento con bisoprololo è necessario un monitoraggio costante del paziente. Per la posologia e il modo di somministrazione vedere paragrafo 4.2.

Non c'è esperienza terapeutica con bisoprololo nell'insufficienza cardiaca in pazienti con le seguenti malattie e condizioni:

- diabete mellito dipendente da insulina (Tipo I)
- grave alterazione della funzionalità renale
- grave alterazione della funzionalità epatica
- cardiomiopatia restrittiva
- malattie cardiache congenite
- malattie valvolari organiche emodinamicamente significative
- infarto del miocardio (nei 3 mesi precedenti)

Il bisoprololo deve essere usato con cautela in caso di:

- diabete mellito con glicemia instabile; sintomi di ipoglicemia (es. tachicardia, palpitazioni o sudorazione) potrebbero essere mascherati,
- digiuno stretto,
- terapia di sensibilizzazione in corso. Come altri beta bloccanti, il bisoprololo potrebbe aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con epinefrine non sempre può produrre l'effetto terapeutico previsto
- blocco atrioventricolare di primo grado,
- angina di Prinzmetal,
- sindrome da occlusione arteriosa periferica. Un aumento dei disturbi potrebbero verificarsi specialmente all'inizio della terapia.

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

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

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

Nei pazienti sottoposti ad anestesia generale il blocco beta riduce l'incidenza di aritmie e di ischemia miocardica durante l'induzione e l'intubazione, e nel periodo post-operatorio. Viene correntemente raccomandato che un eventuale trattamento betabloccante di mantenimento sia continuato nel periodo peri-operatorio. L'anestesista deve essere informato dell'uso del beta bloccante a causa delle potenziali interazioni con altri farmaci che possono provocare 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 fatta gradualmente e completata circa 48 ore prima dell'anestesia.

Nell'asma bronchiale o in altre malattie polmonari croniche che possono causare sintomi deve essere somministrata una terapia concomitante con broncodilatatori. Occasionalmente può manifestarsi un aumento

della resistenza delle vie aeree, quindi può essere necessario un aumento della dose di beta<sub>2</sub> stimolanti.

All'inizio del trattamento con bisoprololo è necessario un monitoraggio costante del paziente. Per la posologia e il modo di somministrazione, vedere paragrafo 4.2

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### **Associazioni non raccomandate**

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

Calcio antagonisti del tipo verapamil e, in misura minore, diltiazem: influenza negativa sulla contrattilità e sulla conduzione atrioventricolare. La somministrazione per via endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con betabloccanti può causare profonda ipotensione e blocco atrioventricolare.

Farmaci antiipertensivi ad azione centrale (es. clonidina, metildopa, moxonidina, rilmenidina): L'uso concomitante di farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente possono diminuire ulteriormente il tono simpatico centrale e possono quindi portare alla riduzione della frequenza e della gittata cardiaca e della vasodilatazione. La brusca sospensione, in particolare se precedente all'interruzione del beta-bloccante può aumentare il rischio di ipertensione di rimbalzo.

##### **Associazioni da usare con cautela**

Calcio antagonisti diidropiridinici come felodipina e amlodipina: nei pazienti con insufficienza cardiaca, 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.

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

Farmaci parasimpaticomimetici: l'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrioventricolare e il rischio di bradicardia

I beta-bloccanti topici (ad esempio gocce oftalmiche per il trattamento del glaucoma) possono avere un effetto additivo agli effetti sistemici del bisoprololo.

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

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

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

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS): i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo del bisoprololo.

Agenti simpaticomimetici  $\beta$  (es. isoprenalina, dobutamina): l'associazione con il bisoprololo può ridurre l'effetto di tali farmaci.

Simpaticomimetici che attivano sia i recettori adrenergici sia  $\alpha$  sia  $\beta$  (come noradrenalina, adrenalina): l'associazione con il bisoprololo può mascherare gli effetti vasoconstrictori di questi agenti mediati dai recettori  $\alpha$ -adrenergici, causando un aumento della pressione sanguigna e un peggioramento della claudicatio intermittens. Tali interazioni sono considerate più probabili con i beta-bloccanti 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 monoaninossidasi (eccetto inibitori delle MAO-B): aumento dell'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti ma anche rischio di crisi ipertensive.

Rifampicina: possibile una leggera riduzione dell'emivita del bisoprololo a causa della induzione degli enzimi epatici che metabolizzano il farmaco. Normalmente non sono necessari aggiustamenti posologici.

Derivati dell'ergotamina: esacerbazione dei disturbi circolatori periferici.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza:

Il bisoprololo possiede proprietà farmacologiche potenzialmente nocive sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale, i bloccanti dei recettori  $\beta$ -adrenergici riducono la perfusione placentare, associata a ritardi della crescita, morte intrauterina, aborto o parto anticipato. Nel feto e nel neonato si possono verificare reazioni avverse (ad es. ipoglicemia e bradicardia). Qualora sia necessario ricorrere a bloccanti dei recettori  $\beta$ -adrenergici, è preferibile la terapia con i bloccanti  $\beta_1$ .

Il bisoprololo non va somministrato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. In tal caso, occorre monitorare il flusso ematico uteroplacentare e la crescita del feto. In caso di effetti nocivi sulla gravidanza o sul feto, è necessario considerare una terapia alternativa. Il neonato deve essere sottoposto ad un attento monitoraggio. Sintomi di ipoglicemia e bradicardia sono generalmente previsti entro i primi 3 giorni.

Allattamento:

Non è noto se il bisoprololo viene secreto nel latte materno, né la sicurezza dell'esposizione al bisoprololo nei neonati. Pertanto, durante la somministrazione del bisoprololo l'allattamento non è raccomandato.

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

In uno studio clinico condotto su pazienti affetti da malattia coronarica, la somministrazione di bisoprololo non ha influenzato negativamente la capacità di guidare. Tuttavia, tenendo conto delle variazioni individuali circa le reazioni al medicinale, non si esclude un effetto negativo sulle capacità di guidare un veicolo o utilizzare un macchinario. Occorre quindi procedere con cautela soprattutto all'inizio della terapia e a un cambio di farmaco, nonché quando si fa uso di bevande alcoliche.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento con bisoprololo con le seguenti frequenze:

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 ( $< 1/10000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

#### Patologie cardiache

Molto comune: bradicardia

Comune: peggioramento dell'insufficienza cardiaca

Non comune: disturbi della conduzione atrioventricolare,

#### Esami di laboratorio

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

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: vertigini, mal di testa

Raro: sincope

#### Patologie dell'occhio

Raro: riduzione della lacrimazione (da tenere presente nel caso di uso di lenti a contatto)

Molto rari: congiuntivite

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: disturbi dell'udito

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: broncospasmo in pazienti con asma bronchiale o anamnesi di malattia ostruttiva delle vie aeree

Raro: rinite allergica

#### Patologie gastrointestinali

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

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: reazioni di ipersensibilità come prurito, arrossamento ed eruzione cutanea

Molto raro: i  $\beta$ -bloccanti possono provocare o esacerbare la psoriasi o causare eruzione di tipo psoriasico, alopecia.

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: debolezza muscolare, crampi muscolari

#### Patologie vascolari

Comuni: sensazione di freddo o intorpidimento degli arti, ipotensione

#### Patologie sistemiche

Comuni: astenia, affaticamento

#### Patologie epatobiliari

Raro: epatite

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: disturbi della funzione sessuale maschile

#### Disturbi psichiatrici

Non comuni: depressione, disturbi del sonno

Rari: incubi, allucinazioni.

### 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 **all'indirizzo** [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## **4.9 Sovradosaggio**

In generale i sintomi più comuni attesi in caso di sovradosaggio sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. L'esperienza sul sovradosaggio del bisoprololo è limitata, sono stati riportati solo pochi casi di sovradosaggio con bisoprololo. Sono stati osservati casi di 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.

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 e alle raccomandazioni di altri beta-bloccanti, devono essere prese in considerazione le seguenti misure generali, quando giustificato clinicamente.

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

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

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

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

Broncospasmo: somministrare broncodilatatori come isoprenalina, simpaticomimetici beta<sub>2</sub> e/o aminofillina.

Ipoglicemia: somministrare glucosio endovena.

Dati limitati suggeriscono che il bisoprololo è difficilmente dializzabile.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti β-bloccanti, selettivi  
Codice ATC: C07AB07

Il bisoprololo è un beta-bloccante altamente selettivo per i recettori beta-<sub>1</sub>, privo di attività simpatico mimetica intrinseca (ISA) e relativa attività stabilizzante di membrana. Presenta una bassa attività verso i recettori beta<sub>2</sub> della muscolatura liscia bronchiale e vasale così come verso i recettori beta<sub>2</sub> che regolano il metabolismo. Di conseguenza, generalmente non è atteso che il bisoprololo influenzi la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici mediati dai recettori beta<sub>2</sub>. La selettività del bisoprololo verso i recettori beta<sub>1</sub> si estende oltre l'intervallo di dose terapeutica.

Nello studio clinico CIBIS II sono stati inclusi un totale di 2647 pazienti. L'83% (N=2202) erano pazienti di

classe NYHA III, mentre il 17% (N=445) era di classe NYHA IV. I pazienti erano affetti da insufficienza cardiaca, stabile, sintomatica (frazione di eiezione  $\leq 35\%$ , rilevata all'ecocardiografia). La mortalità totale si è ridotta dal 17,3% al 11,8% (riduzione relativa del 34%). Inoltre è stata osservata una riduzione delle morti improvvise (3,6% vs. 6,3% con una riduzione relativa del 44%) e un ridotto numero di episodi di scompenso che richiedono ricovero (12% vs. 17,6% riduzione relativa del 36%). Infine si è dimostrato nei pazienti un miglioramento significativo dello stato funzionale (classe NYHA). Durante la fase iniziale e di titolazione del bisoprololo si sono verificati 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 e invalidanti è stato 20 nel gruppo bisoprololo e 15 nel gruppo placebo. Lo studio CIBIS III ha esaminato 1010 pazienti di età  $\geq 65$  anni con insufficienza cardiaca cronica lieve o moderata (CHF; classe II o III NYHA) e frazione d'eiezione ventricolare sinistra  $\leq 35\%$ , non trattati precedentemente con ACE-inibitori, beta-bloccanti o antagonisti recettoriali dell'angiotensina. Dopo un periodo iniziale di trattamento di 6 mesi con bisoprololo o enalapril, i pazienti sono stati trattati con una associazione di bisoprololo ed enalapril per un periodo da 6 a 24 mesi. È stata evidenziata una tendenza verso una frequenza maggiore di peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica quando nei primi 6 mesi di trattamento è stato somministrato il bisoprololo. Nell'analisi "per-protocol" non è stata dimostrata la non-inferiorità del trattamento iniziale con bisoprololo rispetto al trattamento iniziale con enalapril, sebbene le due strategie di inizio del trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica abbiano evidenziato una frequenza simile dell'end point primario combinato di mortalità e ospedalizzazione al termine dello studio (32,4% nel gruppo trattato inizialmente con bisoprololo vs. 33,1% nel gruppo trattato inizialmente con enalapril; popolazione "per protocol"). Lo studio mostra che il bisoprololo può essere utilizzato anche nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca cronica lieve o moderata.

Il bisoprololo è utilizzato anche per il trattamento dell'ipertensione e dell'angina.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

### Distribuzione

Il legame del 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) assicura 24 ore di efficacia dopo una mono somministrazione giornaliera.

### Biotrasformazione ed eliminazione

Il bisoprololo viene eliminato attraverso due vie: il 50% è trasformato in metaboliti inattivi a livello epatico, eliminati per via renale. Il rimanente 50% è escreto per via renale immodificato. Dal momento che l'escrezione 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.

La farmacocinetica in pazienti con scompenso cardiaco cronico stabile e con insufficienza epatica o renale non è stata studiata.

### Linearità

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

Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (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 stato stazionario è di  $64 \pm 21$  ng/ml per una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è di  $17 \pm 5$  ore.



### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non evidenziano nessun particolare rischio per l'uomo in base a studi sulla sicurezza, tossicità per dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. 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 Eccipienti

#### *Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina  
Calcio idrogeno fosfato anidro  
Silice colloidale anidra  
Crospovidone (Tipo A)  
Magnesio stearato

#### *Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa 6cP (E464)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni  
Per i flaconi HDPE [500 compresse] dalla prima apertura: 6 mesi

### 6.4 Speciale precauzione per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia compresse rivestite con film sono disponibili in blister in lamina formata a freddo in Alluminio/Alluminio e in flaconi in HDPE.

Confezioni:

Confezione in blister: 20, 28, 30, 50, 90, 100 compresse rivestite con film  
Confezione in flacone: 30, 500 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.  
Via S.Giuseppe 102  
21047 Saronno (VA)  
Italia

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 041498015 - "1,25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498027 - "1,25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498039 - "1,25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498041 - "1,25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498054 - "1,25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498066 - "1,25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498078 - "1,25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone HDPE  
AIC n. 041498080 - "1,25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Flacone HDPE

#### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21/04/2012

Data del rinnovo più recente:

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia 2,5 mg compresse rivestite con film  
Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia 3,75 mg compresse rivestite con film  
Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia 5 mg compresse rivestite con film  
Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia 7,5 mg compresse rivestite con film  
Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia 10 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia 2,5 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di bisoprololo fumarato equivalente a 2,12 mg di bisoprololo.  
Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia 3,75 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 3,75 mg di bisoprololo fumarato equivalente a 3,18 mg di bisoprololo.  
Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia 5 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di bisoprololo fumarato equivalente a 4,24 mg di bisoprololo.  
Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia 7,5 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 7,5 mg di bisoprololo fumarato equivalente a 6,36 mg di bisoprololo.  
Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia 10 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di bisoprololo fumarato equivalente a 8,48 mg di bisoprololo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia 2,5 mg compresse rivestite con film  
Comprese di colore bianco, circolari, biconvesse, con impresso "P e linea di incisione" su un lato e "2" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia 3,75 mg compresse rivestite con film  
Comprese di colore bianco, circolari, biconvesse, con impresso "P e linea di incisione" su un lato e "3" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia 5 mg compresse rivestite con film  
Comprese di colore bianco, circolari, biconvesse, con impresso "P e linea di incisione" su un lato e "5" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia 7,5 mg compresse rivestite con film  
Comprese di colore bianco, circolari, biconvesse, con impresso "P e linea di incisione" su un lato e "7" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia 10 mg compresse rivestite con film  
Comprese di colore bianco, circolari, biconvesse, con impresso "P e linea di incisione" su un lato e "10" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con ridotta funzione sistolica del ventricolo sinistro, in

aggiunta a terapia con ACE inibitori e diuretici ed eventualmente glicosidi cardiaci (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Modo di somministrazione

Le compresse di bisoprololo devono essere prese al mattino e possono essere assunte con del cibo. Devono essere inghiottite con del liquido e non devono essere masticate.

### Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile

Il trattamento standard dell'insufficienza cardiaca cronica consiste in un ACE inibitore (o un antagonista dei recettori dell'angiotensina in caso di intolleranza agli ACE inibitori), un beta-bloccante, diuretici e, se appropriato glicosidi cardioattivi. All'inizio del trattamento con il bisoprololo, i pazienti devono essere in condizioni cliniche stabili (senza scompenso acuto).

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

Durante la fase di titolazione e successivamente, possono manifestarsi transitorio peggioramento dell'insufficienza cardiaca, ipotensione e bradicardia.

### Posologia

#### Fase di titolazione

La terapia dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con bisoprololo richiede una fase di titolazione.

Il trattamento con bisoprololo deve essere iniziato con un graduale aumento della dose secondo lo schema seguente.

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

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

Durante la fase di titolazione, si raccomanda uno stretto monitoraggio dei segni vitali (frequenza cardiaca, pressione arteriosa) e dei sintomi di un peggioramento dell'insufficienza cardiaca. I sintomi possono iniziare già durante il primo giorno di trattamento.

### Modifiche del trattamento

Se la dose massima raccomandata non viene ben tollerata, si può prendere in considerazione la graduale riduzione della dose.

In caso di transitorio peggioramento dell'insufficienza cardiaca, di ipotensione o di bradicardia, si raccomanda di riesaminare i dosaggi o la posologia della terapia concomitante. Può anche essere necessario ridurre temporaneamente la dose di bisoprololo o prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

Vanno presi sempre in considerazione la reintroduzione e/o l'aumento graduale della dose del bisoprololo, quando il paziente raggiunge di nuovo la stabilità.

Se si decide per l'interruzione, si raccomanda la diminuzione graduale della dose, perché la sospensione brusca può portare a deterioramento acuto delle condizioni del paziente.

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

### *Compromissione della funzione renale o epatica*

Non ci sono informazioni riguardo la farmacocinetica del bisoprololo nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e con alterazione della funzionalità epatica o renale. Gli aumenti di dose in questi pazienti devono essere fatti con maggiore cautela.

#### *Anziani*

Non sono richiesti aggiustamenti della dose.

#### *Popolazione pediatrica*

Non vi è esperienza con il bisoprololo nei bambini, pertanto il suo uso non può essere raccomandato in questo gruppo di pazienti.

### **4.3 Controindicazioni**

Il bisoprololo è controindicato nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Insufficienza cardiaca acuta o episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropica via endovena
- Shock cardiogeno
- Arresto atrio-ventricolare di secondo o terzo grado (senza pacemaker)
- Sindrome del seno malato
- Blocco seno-atriale
- Bradicardia sintomatica
- Ipotensione sintomatica
- Asma bronchiale grave o malattia polmonare cronica ostruttiva grave
- Forma gravi di occlusione arteriosa periferica o forme gravi della sindrome di Raynaud
- Feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4)
- Acidosi metabolica.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso**

#### Avvertenze speciali:

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

Specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica la sospensione della terapia con bisoprololo non deve avvenire bruscamente se ciò non è chiaramente indicato, in quanto questo può portare a un peggioramento transitorio della condizione cardiaca (vedere paragrafo 4.2).

#### Precauzioni:

All'inizio del trattamento con bisoprololo è necessario un monitoraggio costante del paziente. Per la posologia e il modo di somministrazione vedere paragrafo 4.2.

Non c'è esperienza terapeutica con bisoprololo nell'insufficienza cardiaca in pazienti con le seguenti malattie e condizioni:

- diabete mellito dipendente da insulina (Tipo I)
- grave alterazione della funzionalità renale
- grave alterazione della funzionalità epatica
- cardiomiopatia restrittiva
- malattie cardiache congenite
- malattie valvolari organiche emodinamicamente significative
- infarto del miocardio (nei 3 mesi precedenti)

Il bisoprololo deve essere usato con cautela in caso di:

- diabete mellito con glicemia instabile; sintomi di ipoglicemia (es. tachicardia, palpitazioni o sudorazione) potrebbero essere mascherati,
- digiuno stretto,
- terapia di sensibilizzazione in corso. Come altri beta bloccanti, il bisoprololo potrebbe aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con epinefrina non sempre può produrre l'effetto terapeutico previsto
- blocco atrioventricolare di primo grado,
- angina di Prinzmetal,
- sindrome da occlusione arteriosa periferica. Un aumento dei disturbi potrebbero verificarsi specialmente all'inizio della terapia.

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

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

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

Nei pazienti sottoposti ad anestesia generale il blocco beta riduce l'incidenza di aritmie e di ischemia miocardica durante l'induzione e l'intubazione, e nel periodo post-operatorio. Viene correntemente raccomandato che un eventuale trattamento betabloccante di mantenimento sia continuato nel periodo peri-operatorio. L'anestesista deve essere informato dell'uso del beta bloccante a causa delle potenziali interazioni con altri farmaci che possono provocare 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 fatta gradualmente e completata circa 48 ore prima dell'anestesia.

Nell'asma bronchiale o in altre malattie polmonari croniche che possono causare sintomi deve essere somministrata una terapia concomitante con broncodilatatori. Occasionalmente può manifestarsi un aumento della resistenza delle vie aeree, quindi può essere necessario un aumento della dose di beta<sub>2</sub> stimolanti.

All'inizio del trattamento con bisoprololo è necessario un monitoraggio costante del paziente. Per la posologia e il modo di somministrazione, vedere paragrafo 4.2

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### **Associazioni non raccomandate**

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

Calcio antagonisti del tipo verapamil e, in misura minore, diltiazem: influenza negativa sulla contrattilità e sulla conduzione atrioventricolare. La somministrazione per via endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con betabloccanti può causare profonda ipotensione e blocco atrioventricolare.

Farmaci antiipertensivi ad azione centrale (es. clonidina, metildopa, moxonidina, rilmenidina):

L'uso concomitante di farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente possono diminuire ulteriormente il tono simpatico centrale e possono quindi portare alla riduzione della frequenza e della gittata cardiaca e della vasodilatazione. La brusca sospensione, in particolare se precedente all'interruzione del beta-bloccante può aumentare il rischio di ipertensione di rimbalzo.

##### **Associazioni da usare con cautela**

Calcio antagonisti diidropiridinici come felodipina e amlodipina: nei pazienti con insufficienza cardiaca,

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.

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

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

I beta-bloccanti topici (ad esempio gocce oftalmiche per il trattamento del glaucoma) possono avere un effetto additivo agli effetti sistemici del bisoprololo.

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

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

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

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS): i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo del bisoprololo.

Agenti simpaticomimetici  $\beta$  (es. isoprenalina, dobutamina): l'associazione con il bisoprololo può ridurre l'effetto di tali farmaci.

Simpaticomimetici che attivano sia i recettori adrenergici sia  $\alpha$  sia  $\beta$  (come noradrenalina, adrenalina): l'associazione con il bisoprololo può smascherare gli effetti vasocostrittori di questi agenti mediati dai recettori  $\alpha$ -adrenergici, causando un aumento della pressione sanguigna e un peggioramento della claudicatio intermittens. Tali interazioni sono considerate più probabili con i beta-bloccanti non selettivi.

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

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

Rifampicina: possibile una leggera riduzione dell'emivita del bisoprololo a causa della induzione degli enzimi epatici che metabolizzano il farmaco. Normalmente non sono necessari aggiustamenti posologici.

Derivati dell'ergotamina: esacerbazione dei disturbi circolatori periferici.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza:

Il bisoprololo possiede proprietà farmacologiche potenzialmente nocive sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale, i bloccanti dei recettori  $\beta$ -adrenergici riducono la perfusione placentare, associata a

ritardi della crescita, morte intrauterina, aborto o parto anticipato. Nel feto e nel neonato si possono verificare reazioni avverse (ad es. ipoglicemia e bradicardia) . Qualora sia necessario ricorrere a bloccanti dei recettori  $\beta$ -adrenergici, è preferibile la terapia con i bloccanti  $\beta_1$ .

Il bisoprololo non va somministrato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. In tal caso, occorre monitorare il flusso ematico uteroplacentare e la crescita del feto. In caso di effetti nocivi sulla gravidanza o sul feto, è necessario considerare una terapia alternativa. Il neonato deve essere sottoposto ad un attento monitoraggio. Sintomi di ipoglicemia e bradicardia sono generalmente previsti entro i primi 3 giorni.

#### Allattamento:

Non è noto se il bisoprololo viene secreto nel latte materno, né la sicurezza dell'esposizione al bisoprololo nei neonati. Pertanto, durante la somministrazione del bisoprololo l'allattamento non è raccomandato.

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

In uno studio clinico condotto su pazienti affetti da malattia coronarica, la somministrazione di bisoprololo non ha influenzato negativamente la capacità di guidare. Tuttavia, tenendo conto delle variazioni individuali circa le reazioni al medicinale, non si esclude un effetto negativo sulle capacità di guidare un veicolo o utilizzare un macchinario. Occorre quindi procedere con cautela soprattutto all'inizio della terapia e a un cambio di farmaco, nonché quando si fa uso di bevande alcoliche.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento con bisoprololo con le seguenti frequenze:

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 ( $< 1/10000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

#### Patologie cardiache

Molto comune: bradicardia

Comune: peggioramento dell'insufficienza cardiaca

Non comune: disturbi della conduzione atrioventricolare,

#### Esami di laboratorio

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

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: vertigini, mal di testa

Raro: sincope

#### Patologie dell'occhio

Raro: riduzione della lacrimazione (da tenere presente nel caso di uso di lenti a contatto)

Molto rari: congiuntivite

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: disturbi dell'udito



#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: broncospasmo in pazienti con asma bronchiale o anamnesi di malattia ostruttiva delle vie aeree  
Raro: rinite allergica

#### Patologie gastrointestinali

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

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: reazioni di ipersensibilità come prurito, arrossamento ed eruzione cutanea

Molto raro: i  $\beta$ -bloccanti possono provocare o esacerbare la psoriasi o causare eruzione di tipo psoriasico, alopecia.

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: debolezza muscolare, crampi muscolari

#### Patologie vascolari

Comuni: sensazione di freddo o intorpidimento degli arti, ipotensione

#### Patologie sistemiche

Comuni: astenia, affaticamento

#### Patologie epatobiliari

Raro: epatite

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: disturbi della funzione sessuale maschile

#### Disturbi psichiatrici

Non comuni: depressione, disturbi del sonno

Rari: incubi, allucinazioni.

#### 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 **all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)**.

#### **4.9 Sovradosaggio**

In generale i sintomi più comuni attesi in caso di sovradosaggio sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. L'esperienza sul sovradosaggio del bisoprololo è limitata, sono stati riportati solo pochi casi di sovradosaggio con bisoprololo. Sono stati osservati casi di 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.

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 e alle raccomandazioni di altri beta-bloccanti, devono essere prese in considerazione le seguenti misure generali, quando giustificato clinicamente.

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

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

glucagone per via endovenosa.

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

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

Broncospasmo: somministrare broncodilatatori come isoprenalina, simpaticomimetici beta<sub>2</sub> e/o aminofillina.

Ipoglicemia: somministrare glucosio endovena.

Dati limitati suggeriscono che il bisoprololo è difficilmente dializzabile.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti β-bloccanti, selettivi

Codice ATC: C07AB07

Il bisoprololo è un beta-bloccante altamente selettivo per i recettori beta-<sub>1</sub>, privo di attività simpatico mimetica intrinseca (ISA) e relativa attività stabilizzante di membrana. Presenta una bassa attività verso i recettori beta<sub>2</sub> della muscolatura liscia bronchiale e vasale così come verso i recettori beta<sub>2</sub> che regolano il metabolismo. Di conseguenza, generalmente non è atteso che il bisoprololo influenzi la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici mediati dai recettori beta<sub>2</sub>. La selettività del bisoprololo verso i recettori beta<sub>1</sub> si estende oltre l'intervallo di dose terapeutica.

Nello studio clinico CIBIS II sono stati inclusi un totale di 2647 pazienti. L'83% (N=2202) erano pazienti di classe NYHA III, mentre il 17% (N=445) 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% al 11,8% (riduzione relativa del 34%). Inoltre è stata osservata una riduzione delle morti improvvise (3,6% vs. 6,3% con una riduzione relativa del 44%) e un ridotto numero di episodi di scompenso che richiedono ricovero (12% vs. 17,6% riduzione relativa del 36%). Infine si è dimostrato nei pazienti un miglioramento significativo dello stato funzionale (classe NYHA). Durante la fase iniziale e di titolazione del bisoprololo si sono verificati 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 e invalidanti è stato 20 nel gruppo bisoprololo e 15 nel gruppo placebo. Lo studio CIBIS III ha esaminato 1010 pazienti di età ≥ 65 anni con insufficienza cardiaca cronica lieve o moderata (CHF; classe II o III NYHA) e frazione d'eiezione ventricolare sinistra ≤ 35%, non trattati precedentemente con ACE-inibitori, beta-bloccanti o antagonisti recettoriali dell'angiotensina. Dopo un periodo iniziale di trattamento di 6 mesi con bisoprololo o enalapril, i pazienti sono stati trattati con una associazione di bisoprololo ed enalapril per un periodo da 6 a 24 mesi. È stata evidenziata una tendenza verso una frequenza maggiore di peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica quando nei primi 6 mesi di trattamento è stato somministrato il bisoprololo. Nell'analisi "per-protocol" non è stata dimostrata la non-inferiorità del trattamento iniziale con bisoprololo rispetto al trattamento iniziale con enalapril, sebbene le due strategie di inizio del trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica abbiano evidenziato una frequenza simile dell'end point primario combinato di mortalità e ospedalizzazione al termine dello studio (32,4% nel gruppo trattato inizialmente con bisoprololo vs. 33,1% nel gruppo trattato inizialmente con enalapril; popolazione "per protocol"). Lo studio mostra che il bisoprololo può essere utilizzato anche nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca cronica lieve o moderata.

Il bisoprololo è utilizzato anche per il trattamento dell'ipertensione e dell'angina.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

### Distribuzione

Il legame del 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) assicura 24 ore di efficacia dopo una mono somministrazione giornaliera.

### Biotrasformazione ed eliminazione

Il bisoprololo viene eliminato attraverso due vie: il 50% è trasformato in metaboliti inattivi a livello epatico, eliminati per via renale. Il rimanente 50% è escreto per via renale immodificato. Dal momento che l'escrezione 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.

La farmacocinetica in pazienti con scompenso cardiaco cronico stabile e con insufficienza epatica o renale non è stata studiata.

### Linearità

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

Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (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 stato stazionario è di  $64 \pm 21$  ng/ml per una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è di  $17 \pm 5$  ore.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non evidenziano nessun particolare rischio per l'uomo in base a studi sulla sicurezza, tossicità per dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. 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 Eccipienti

#### ***Nucleo della compressa:***

Cellulosa microcristallina  
Calcio idrogeno fosfato anidro  
Silice colloidale anidra  
Crospovidone (Tipo A)  
Magnesio stearato

#### ***Rivestimento della compressa:***

Ipromellosa 6cP (E464)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

2 anni

Per i flaconi HDPE [500 compresse] dalla prima apertura: 6 mesi

## 6.4 Speciale precauzione per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bisoprololo Aurobindo Pharma Italia compresse rivestite con film sono disponibili in blister in lamina formata a freddo in Poliammide/Alluminio/PVC-Alluminio e in flaconi in HDPE.

Confezioni:

Confezione in blister: 20, 28, 30, 50, 90, 100 compresse rivestite con film

Confezione in flacone: 30, 500 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.

Via S. Giuseppe 102

21047 Saronno (VA)

Italia

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041498092 - "2,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Al-Al

AIC n. 041498104 - "2,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al-Al

AIC n. 041498116 - "2,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Al-Al

AIC n. 041498128 - "2,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Al-Al

AIC n. 041498130 - "2,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Al-Al

AIC n. 041498142 - "2,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Al-Al

AIC n. 041498155 - "2,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone HDPE

AIC n. 041498167 - "2,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Flacone HDPE

AIC n. 041498179 - "3,75 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Al-Al

AIC n. 041498181 - "3,75 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al-Al

AIC n. 041498193 - "3,75 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Al-Al

AIC n. 041498205 - "3,75 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Al-Al

AIC n. 041498217 - "3,75 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Al-Al

AIC n. 041498229 - "3,75 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Al-Al

AIC n. 041498231 - "3,75 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone HDPE

AIC n. 041498243 - "3,75 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Flacone HDPE

AIC n. 041498256 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Al-Al

AIC n. 041498268 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al-Al

AIC n. 041498270 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498282 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498294 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498306 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498318 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone HDPE  
AIC n. 041498320 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Flacone HDPE  
AIC n. 041498332 - "7,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498344 - "7,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498357 - "7,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498369 - "7,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498371 - "7,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498383 - "7,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498395 - "7,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone HDPE  
AIC n. 041498407 - "7,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Flacone HDPE  
AIC n. 041498419 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498421 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498433 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498445 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498458 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498460 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Al-Al  
AIC n. 041498472 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone HDPE  
AIC n. 041498484 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Flacone HDPE

#### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21/04/2012

Data del rinnovo più recente:

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**