RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisoprololo Zentiva Italia 2,5 mg, compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2,5 mg di bisoprololo fumarato.
Eccipienti con effetto noto: 69 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa bianca, oblunga, non rivestita, con una linea di frattura sia sulla parte superiore che inferiore, con "BI" e "2.5" impressi su ciascun lato della linea di frattura sulla parte superiore. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento standard della IC consiste in un ACE-inibitore (o un antagonista recettoriale 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 insufficienza cardiaca acuta).

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

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

<u>Posologia</u>
<u>Fase di titolazione</u>
Il trattamento 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 1 settimana, se ben tollerato aumentare a
• 2,5 mg una volta al giorno per la settimana successiva, se ben tollerato aumentare a

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

• 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 di 10 mg una volta al giorno.

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

Modifica 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 il dosaggio della terapia concomitante. Può anche essere necessario ridurre temporaneamente la dose di bisoprololo o prendere in considerazione l'interruzione.
Vanno sempre presi in considerazione la reintroduzione e/o l'aumento graduale della dose di bisoprololo, quando il paziente raggiunge di nuovo la stabilità.
Se si decide per l'interruzione, si raccomanda la diminuzione graduale della dose, poichè la sospensione brusca può portare al deterioramento acuto delle condizioni del paziente.

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

Compromissione renale o epatica
Non ci sono informazioni riguardo la farmacocinetica di bisoprololo nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e con compromissione della funzionalità epatica o renale.
La titolazione della dose in queste popolazioni deve essere fatta con maggiore cautela.

Anziani
Non sono richiesti aggiustamenti della dose.

Popolazione pediatrica
Non c'è esperienza pediatrica con bisoprololo, perciò il suo utilizzo non è raccomandato nei pazienti pediatrici.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai farmaci medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.3 Controindicazioni

Bisoprololo è controindicato in pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica in presenza di:

• ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

• insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropa e.v.;

• shock cardiogeno;

• blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado;

• sindrome del nodo del seno;

• blocco seno-atriale;

• bradicardia sintomatica;

• ipotensione sintomatica;

• grave asma bronchiale;

• gravi forme di occlusione arteriosa periferica e gravi forme della sindrome di Raynaud;

• feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4);

• acidosi metabolica.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile con bisoprololo deve essere iniziato con una fase speciale di titolazione.

Specialmente in pazienti affetti da malattia cardiaca ischemica la sospensione della terapia con bisoprololo non deve avvenire in modo brusco a meno che non sia chiaramente indicato, perché questo può portare ad un peggioramento transitorio della condizione cardiaca.

L'inizio e la cessazione con bisoprololo richiede un regolare monitoraggio.
Non c'è esperienza terapeutica con bisoprololo nel trattamento dell'insufficienza cardiaca in pazienti con le seguenti malattie e condizioni:
• diabete mellito insulino dipendente (tipo I);
• grave danno renale;
• grave compromissione della funzionalità epatica;
• cardiomiopatia restrittiva;
• malattie cardiache congenite;
• malattie valvolari organiche emodinamicamente significative;
• infarto del miocardio nei 3 mesi precedenti.

Bisoprololo deve essere usato con cautela in caso di:
• broncospasmo (asma bronchiale, malattie ostruttive delle vie aeree);
• diabete mellito con ampia variabilità dei valori di glucosio nel sangue; i sintomi di ipoglicemia possono essere mascherati;
• digiuno stretto;
• terapia desensibilizzante in corso. Come altri beta-bloccanti, bisoprololo può aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con adrenalina non sempre mostra l'effetto terapeutico atteso;
• blocco atrio-ventricolare di I grado;
• angina di Prinzmetal;
• occlusione arteriosa periferica. Potrebbe verificarsi un peggioramento dei sintomi specialmente all'inizio della terapia;
• anestesia generale.

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 di solito raccomandato che un eventuale 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.
La combinazione di bisoprololo con calcio-antagonisti del tipo verapamil o diltiazem, con farmaci antiaritmici di classe I e con farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente, è generalmente non raccomandata; per i dettagli fare riferimento al paragrafo 4.5.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai VAC ed medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Anche se i cardioselettivi (beta1) beta-bloccanti possono avere un effetto minore sulla funzione polmonare rispetto ai non-selettivi beta-bloccanti, come con tutti i beta-bloccanti, questi devono essere evitati nei pazienti con malattie ostruttive delle vie aeree, a meno che non ci siano ragioni cliniche urgenti per il loro uso . In presenza di tali motivi, il bisoprololo può essere usato con cautela. Nei pazienti con malattie ostruttive delle vie aeree, il trattamento con bisoprololo deve essere iniziato al dosaggio più basso possibile ed i pazienti devono essere attentamente controllati per i nuovi sintomi (ad esempio dispnea, intolleranza all'esercizio, tosse). In asma bronchiale o altre malattie polmonari ostruttive croniche, che possono causare sintomi, deve essere somministrata una terapia concomitante con broncodilatatori.
Occasionalmente, in pazienti con asma, può manifestarsi un aumento della resistenza delle vie aeree, pertanto è necessario un aumento della dose di beta$_2$-stimolanti.

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

Nei pazienti con feocromocitoma bisoprololo non deve essere somministrato fino a dopo il blocco dei recettori alfa.

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

Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni non raccomandate

- Calcio-antagonisti del tipo verapamil e in misura minore del tipo diltiazem: influenza negativa su contrattilità e conduzione atrio-ventricolare.
  La somministrazione 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 antiaritmici di classe I (ad es. chinidina, disopiramide; lidocaina, fenitoina; flecainide, propafenone): l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato e l'effetto inotropo negativo può essere aumentato.

- Farmaci antipertensivi che agiscono centralmente come clonidina e altri (ad esmpio metildopa, moxonidina, rilmenidina): l'uso concomitante di farmaci antipertensivi 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 all'interruzione del beta-bloccante, può aumentare il rischio di "ipertensione rebound".

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai VAC farmaci medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Associazioni da usare con cautela

- Calcio-antagonisti diidropiridinici come felodipina e amlodipina: l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e non può essere escluso un aumento del 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 (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 di riduzione dello zucchero nel sangue. Il blocco dei beta-adrenorecettori 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 cardioattivi: riduzione della frequenza cardiaca, aumento del tempo di conduzione atrio-ventricolare.

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

- Agenti beta-simpaticomimetici (ad es. isoprenalina, dobutamina): l'associazione con bisoprololo può ridurre l'effetto di entrambi i farmaci.

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

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

Associazioni da considerare

- Meflochina: aumento del rischio di bradicardia.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai farmaci medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Bisoprololo ha effetti farmacologici che possono determinare effetti dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale i beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, che si associa con un ritardo nella crescita, morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Nel feto e nel neonato si possono manifestare effetti indesiderati (ad es. ipoglicemia e bradicardia). Se il trattamento con bloccanti dei beta-adrenorecettori è necessario, sono preferibili bloccanti dei recettori beta-selettivi. Bisoprololo non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario. Se il trattamento con bisoprololo è considerato necessario, occorre monitorare il flusso ematico utero-placentare e la crescita fetale. Si devono considerare terapie alternative in caso di effetti nocivi sulla gravidanza e sul feto. Si deve monitorare il neonato attentamente. I sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano generalmente entro i primi 3 giorni.

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

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

In uno studio in pazienti con malattia coronarica, bisoprololo non ha compromesso la 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 e in caso di cambiamento della terapia così come in caso di assunzione contemporanea di alcolici.

4.8 Effetti indesiderati

Elenco tabulato delle reazioni avverse
Le seguenti terminologie sono state usate per classificare le reazioni avverse che si sono verificate:
Molto comune (≥ l/10),
comune (≥ 1/100, < l/10),
non comune (≥ 1/1.000, < 1/100),
raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000),
molto raro (< 1/10.000).

Classificazione MedDRA per organi e sistemi	Frequenza	Reazione avversa
Disturbi psichiatrici	Non comune	Disturbi del sonno, depressione
	Raro	Incubi, allucinazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai VAC ed medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri, cefalea
	Raro	Sincope
Patologie dell'occhio	Raro	Riduzione della lacrimazione (da tenere presente se il paziente usa lenti a contatto)
	Molto raro	Congiuntiviti
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	Disturbi uditivi
Patologie cardiache	Molto comune	Bradicardia
	Comune	Peggioramento dell'insufficienza cardiaca
	Non comune	Disturbi della conduzione AV
Patologie vascolari	Comune	sensazione di freddo o formicolio alle estremità, ipotensione
	Non comune	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Bronchospasmo in pazienti con asma bronchiale o anamnesi di malattia respiratoria ostruttiva
	Raro	Rinite allergica
Patologie gastrointestinali	Comune	Complicazioni gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, costipazipne
Patologie epatobiliari	Raro	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Reazioni di ipersensibilità (prurito, arrossamento, eruzione cutanea)
	Molto raro	Alopecia, i beta-bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre eruzioni pseudo-psoriasiche
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Debolezza muscolare, crampi muscolari
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Disturbi della potenza erettile
Patologie sistemiche	Comune	Astenia, affaticamento
Esami diagnostici	Raro	Aumento dei trigliceridi, aumento degli enzimi epatici (ALAT, ASAT)

Agenzia Italiana del Farmaco

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai farmaci medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Sintomi
In seguito a sovradosaggio (ad es. una dose giornaliera di 15 mg al posto di 7,5 mg) sono stati
riportati: blocco A-V di terzo grado, bradicardia, e capogiri. In generale, i sintomi più comuni attesi in caso di sovradosaggio di un beta-bloccante sono bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. Ad oggi sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio con bisoprololo (dose massima: 2000 mg) in pazienti, con ipertensione e/o malattia coronarica, che hanno manifestato bradicardia e/o ipotensione; tutti i pazienti sono guariti. C'è 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. E' quindi obbligatorio iniziare la terapia di questi pazienti con una titolazione graduale secondo lo schema riportato nel paragrafo 4.2.

Trattamento
In caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto ed instaurato un trattamento di supporto sintomatico.
Dati limitati suggeriscono che bisoprololo è difficilmente dializzabile.

In base alle azioni farmacologiche attese ed alle raccomandazioni di altri beta-bloccanti, devono essere prese in considerazione le seguenti misure generali, quando 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 la somministrazione di glucagone per via endovenosa.

Blocco atrio-ventricolare (secondo o terzo grado): i pazienti dovrebbero essere monitorati attentamente e trattati con isoprenalina per infusione o essere necessario introdurre un pace-maker per via transvenosa.

Peggioramento acuto dell'insufficienza cardiaca: somministrare diuretici e.v., farmaci
inotropi, vasodilatatori.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Broncospasmo: somministrare una terapia broncodilatatrice come isoprenalina, farmaci $beta_2$
-simpaticomimetici e/o aminofillina.

Ipoglicemia: somministrare glucosio e.v.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai farmaci medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione
Bisoprololo è un beta-bloccante altamente selettivo per $beta_1$-adrenenorecettori, privo di attività stimolante intrinseca (ISA) e relativa attività stabilizzante di membrana. Presenta una bassa affinità verso i recettori $beta_2$ della muscolatura liscia bronchiale e vasale così come verso i recettori $beta_2$ che regolano il metabolismo. Di conseguenza, generalmente non è atteso che bisoprololo influenzi la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici mediati dai recettori $beta_2$.
La sua $beta_1$ selettività si estende oltre il range di dose terapeutico.

Efficacia clinica e sicurezza
Nello studio Clinico CIBIS II furono inclusi un totale di 2.647 pazienti.
L'83 % (n=2.202) erano pazienti di classe NYHA III, mentre il 17% (n=445) erano di classe
NYHA IV. I pazienti erano affetti da insufficienza cardiaca sistolica stabile sintomatica (frazione di eiezione < 35%, rilevata all'ecocardiografia). La mortalità totale si era ridotta dal 17,3% all'11,8% (riduzione relativa del 34%). E' 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 richiesero ricovero (12 % vs. 17,6%, riduzione relativa del 36%). Infine, si è dimostrato un miglioramento significativo dello stato funzionale in accordo alla classificazione NYHA. Durante la fase iniziale e di titolazione di bisoprololo si sono verificati dei ricoveri in ospedale dovuti a bradicardia (0,53 %), ipotensione (0,23 %) e scompenso acuto (4,97 %), ma non erano più frequenti che nel 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 clinico CIBIS III ha esaminato 1.010 pazienti di età ≥ 65 anni con insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata (IC; classe NYHA II o III) e frazione d'eiezione ventricolare sinistra del 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.
E 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'IC abbiano evidenziato una frequenza simile dell'endpoint primario combinato di morte 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 da lieve a moderata.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Bisoprololo è assorbito ed ha una biodisponibilità di circa il 90% dopo somministrazione orale.

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

Biotrasformazione e eliminazione
Bisoprololo viene escreto dall'organismo attraverso due vie. Il 50% è trasformato in metaboliti inattivi dal fegato che sono poi escreti dai reni. Il rimanente 50% è escreto per via renale immodificato. La clearance totale è di circa 15 l/h. L'emivita plasmatica di 10-12 ore, consente 24 ore di efficacia terapeutica dopo una monosomministrazione giornaliera.

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

Popolazioni speciali
Dal momento che l'escrezione avviene in uguale misura nei reni e nel fegato di norma non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con alterata funzionalità epatica o con insufficienza renale.
I parametri farmacocinetici in pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile e con alterata funzionalità epatica o renale non sono ancora stati studiati.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici non evidenziano nessun particolare rischio per l'uomo in base a studi convenzionali sulla sicurezza, tossicità per dose ripetuta, genotossicità o cancerogenesi.
Come altri beta-bloccanti bisoprololo ha provocato tossicità materna (diminuzione dell'assunzione di cibo e perdita di peso) ed embrio-fetale (aumento dell'incidenza del riassorbimento, diminuzione di peso alla nascita, ritardo nello sviluppo fisico) ad alte dosi ma non ha mostrato effetti teratogeni.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Crospovidone

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.
Confezioni: 28, 30 o 90 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Zentiva Italia S.r.l.
Viale Bodio 37/b – 20158 Milano
Italia

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

28 compresse	AIC n. 041462019
30 compresse	AIC n. 041462021
90 compresse	AIC n. 041462033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE
Data di prima autorizzazione: Febbraio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).