



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BISOPROLOLO DOC Generics 1,25 mg compresse
BISOPROLOLO DOC Generics 2,5 mg compresse
BISOPROLOLO DOC Generics 3,75 mg compresse
BISOPROLOLO DOC Generics 5 mg compresse
BISOPROLOLO DOC Generics 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bisoprololo fumarato 1,25 mg: una compressa contiene 1,25 mg di bisoprololo fumarato.
Bisoprololo fumarato 2,5 mg: una compressa contiene 2,5 mg di bisoprololo fumarato.
Bisoprololo fumarato 3,75 mg: una compressa contiene 3,75 mg di bisoprololo fumarato.
Bisoprololo fumarato 5 mg: una compressa contiene 5 mg di bisoprololo fumarato.
Bisoprololo fumarato 10 mg: una compressa contiene 10 mg di bisoprololo fumarato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

1,25 mg: compressa rotonda, biconvessa di colore bianco o quasi bianco.
2,5 mg: compressa rotonda, biconvessa di colore bianco o quasi bianco, con linea di incisione su un lato.
3,75 mg: compressa rotonda, biconvessa di colore bianco o quasi bianco.
5 mg: compressa rotonda, biconvessa di colore bianco o quasi bianco, con linea di incisione su un lato.
10 mg: compressa rotonda, biconvessa di colore bianco o quasi bianco, con linea di incisione su un lato.

Solo le compresse da 2,5 mg, 5 mg and 10 mg: possono essere divise in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione essenziale.
- Trattamento dell'angina pectoris stabile cronica.
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile, con ridotta funzionalità ventricolare sinistra in terapia combinata con ACE inibitori, diuretici e, se richiesto, con glicosidi cardiaci (per ulteriori informazioni vedere 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

È necessario un aggiustamento individuale della dose.

Adulti

Ipertensione essenziale.

La dose deve essere adattata al singolo individuo. Si raccomanda di iniziare con la più bassa dose possibile. In alcuni pazienti la dose iniziale di 5 mg al giorno può risultare adeguata. In funzione della risposta clinica, la dose può essere aumentata a 10 mg una volta al giorno o ad un massimo di 20 mg una volta al giorno. Se non si ottiene una risposta clinica soddisfacente con la monoterapia, può essere aggiunto alla terapia un altro antiipertensivo, ad esempio un diuretico.

Angina pectoris stabile cronica

La dose raccomandata è di 5 mg una volta al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata a 10 mg una volta al giorno. In casi eccezionali, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 20 mg una volta al giorno.

Insufficienza cardiaca cronica, stabile

Il trattamento standard dell'insufficienza cardiaca stabile cronica consiste in un ACE-inibitore (o un altro bloccante dei recettori dell'angiotensina, in caso di intolleranza agli ACE-inibitori), un beta-bloccante, diuretici e, quando appropriato, glicosidi cardiaci. I pazienti devono essere stabili (privi di insufficienza acuta) quando si inizia la terapia con bisoprololo.

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

Durante il periodo di titolazione e successivamente a questo, può verificarsi un peggioramento transitorio dell'insufficienza cardiaca, dell'ipotensione o della bradicardia.

Fase di titolazione

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile, con bisoprololo, richiede una fase di titolazione. Il trattamento con bisoprololo deve iniziare con un graduale incremento come di seguito indicato:

- 1,25 mg una volta al giorno per una settimana; se la dose è ben tollerata, la nuova dose sarà:
- 2,5 mg una volta al giorno per la settimana successiva; se la dose è ben tollerata, la nuova dose sarà:
- 3,75 mg una volta al giorno per la settimana successiva; se la dose è ben tollerata, la nuova dose sarà:

- 5 mg una volta al giorno per le quattro settimane successive; se la dose è ben tollerata, la nuova dose sarà:
- 7,5 mg una volta al giorno per le quattro settimane successive; se la dose è ben tollerata, la nuova dose sarà:
- 10 mg una volta al giorno come terapia di mantenimento.

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

Durante la fase di titolazione si raccomanda lo stretto monitoraggio dei segni vitali (frequenza cardiaca, pressione del sangue) e dei sintomi rivelatori di un peggioramento dell'insufficienza cardiaca. I sintomi possono manifestarsi già nel corso del primo giorno dopo l'inizio della terapia.

Modifiche del trattamento

Se la massima dose consigliata non è ben tollerata, si deve considerare una graduale riduzione della dose.

In caso di peggioramento transitorio dell'insufficienza cardiaca, dell'ipotensione o della bradicardia, si raccomanda di riconsiderare il dosaggio dei farmaci concomitanti. Può anche essere necessario ridurre temporaneamente la dose di bisoprololo o considerarne l'interruzione.

La reintroduzione e/o l'aumento della dose di bisoprololo deve sempre essere considerata quando il paziente si ristabilizza nuovamente.

Se si prende in considerazione l'interruzione del trattamento, si raccomanda di ridurre la dose gradualmente in quanto un'interruzione brusca può condurre al deterioramento acuto delle condizioni del paziente.

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

Bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni

Non c'è esperienza nell'uso di bisoprololo nei bambini e l'uso di bisoprololo deve essere evitato nei pazienti di età inferiore a 18 anni.

Anziani

L'età non ha influenza sul dosaggio, a meno che il paziente non presenti una riduzione della funzionalità renale o epatica, vedere sotto.

Ridotta funzionalità renale o epatica

In pazienti con disturbi della funzionalità epatica o renale, di entità da lieve a moderata, non è normalmente richiesto un adattamento del dosaggio. In pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (clearance della creatinina <20 ml/min) e in pazienti con gravi disturbi epatici, non deve essere superata la dose giornaliera di 10 mg di bisoprololo fumarato. L'esperienza relativa

all'uso di bisoprololo nei pazienti dializzati è limitata, tuttavia non c'è evidenza che sia necessario modificare il dosaggio.

Non sono disponibili dati sulla farmacocinetica di bisoprololo fumarato in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e ridotta funzionalità epatica e renale. Nel trattamento di tali pazienti, la titolazione al rialzo del dosaggio deve essere seguita con particolare cautela.

Modo di somministrazione

Le compresse di bisoprololo fumarato devono essere assunte al mattino con o senza cibo. Le compresse devono essere inghiottite con un pò di liquido e non devono essere masticate.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con bisoprololo non deve essere interrotto improvvisamente, in particolare nei pazienti affetti da ischemia cardiaca, al contrario, il dosaggio deve essere ridotto gradatamente per esempio nel corso di 1-2 settimane. Diversamente può verificarsi un peggioramento dei sintomi della malattia cardiaca.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a bisoprololo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- Insufficienza cardiaca acuta o insufficienza cardiaca scompensata, non trattate, che richiedono terapia inotropica per via endovenosa, (vedere paragrafo 4.4),
- Shock cardiogenico,
- Sindrome del nodo del seno,
- Blocco seno-atriale,
- Blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado, (senza pacemaker),
- Bradicardia con meno di 60 battiti/min prima dell'inizio del trattamento,
- Ipotensione (pressione sistolica < 100 mmHg),
- Feocromocitoma non trattato, (vedere paragrafo 4.4),
- Asma bronchiale grave o altra grave patologia polmonare ostruttiva sintomatica,
- Gravi forme di patologia occlusiva del sistema arterioso periferico e sindrome di Raynaud's,
- Acidosi metabolica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Bisoprololo deve essere utilizzato con cautela in pazienti con ipertensione o angina pectoris e concomitante insufficienza cardiaca.

Non c'è esperienza terapeutica nel trattamento dell'insufficienza cardiaca con bisoprololo fumarato in pazienti affetti dalle seguenti patologie e condizioni:

- diabete mellito insulino-dipendente (tipo I);
- funzionalità renale gravemente compromessa (creatinina serica sopra 300 mmoli/l);
- compromissione della funzionalità epatica;
- cardiomiopatia restrittiva;
- patologia cardiaca congenita;
- valvulopatia organica emodinamicamente significativa;
- infarto miocardico nei 3 mesi precedenti.

Bisoprololo deve essere usato con cautela in:

- insufficienza cardiaca stabile cronica (bisoprololo è indicato per il trattamento dopo una fase iniziale di titolazione);
- broncospasmo (asma bronchiale, patologie ostruttive delle vie respiratorie);
- diabete mellito con evidenza di ampie fluttuazioni nei valori del glucosio ematico. I sintomi di ipoglicemia (es. tachicardia, palpitazioni o sudorazione) possono essere mascherati;
- digiuno stretto;
- terapia desensibilizzante in corso. Come altri beta bloccanti, bisoprololo può aumentare la sensibilità agli allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con adrenalina non sempre può raggiungere l'effetto terapeutico atteso;
- blocco AV di primo grado;
- angina di Prinzmetal;
- patologie occlusive delle arterie periferiche. I sintomi possono aggravarsi, specialmente all'inizio della terapia;
- anestesia generale.

In 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. Si raccomanda di mantenere continuamente il beta-blocco peri-operatorio. L'anestesista deve essere informato del beta-blocco per le potenziali interazioni con altri farmaci, che possono provocare bradiaritmie, attenuazione della tachicardia riflessa e riduzione della capacità riflessa di compensare una perdita di sangue. Se si ritiene necessario interrompere la terapia beta-bloccante prima dell'intervento chirurgico, questo deve essere fatto gradualmente e completato circa 48 ore prima dell'anestesia.

L'associazione di bisoprololo fumarato con calcio-antagonisti del tipo verapamil e diltiazem, con farmaci antiaritmici di classe I e con antiipertensivi ad azione centrale deve essere evitata, per i dettagli vedere paragrafo 4.5.

Nell'asma bronchiale o in altre patologie polmonari ostruttive, che possono essere sintomatiche, si raccomanda una concomitante terapia broncodilatatoria. Nei pazienti con asma, occasionalmente può verificarsi un aumento della resistenza delle vie aeree, perciò la dose di beta-2 stimolanti può dover essere aumentata.

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

Come altri beta-bloccanti, bisoprololo fumarato può aumentare sia la sensibilità agli allergeni che la gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con adrenalina non sempre può raggiungere l'effetto terapeutico atteso.

In pazienti affetti da feocromocitoma, bisoprololo deve essere somministrato solo dopo blocco dei alfa-recettori.

In pazienti affetti da psoriasi o con storia clinica di psoriasi, i beta bloccanti (es. bisoprololo) devono essere utilizzati solo dopo un attento bilancio dei benefici rispetto ai rischi.

L'inizio e l'interruzione del trattamento dell'insufficienza cardiaca stabile cronica con bisoprololo richiede un regolare monitoraggio. Per il dosaggio e il modo di somministrazione vedere paragrafo 4.2.

Specialmente in pazienti con patologia ischemica cardiaca, la cessazione del trattamento con bisoprololo non deve essere brusca, a meno che non ve ne sia chiara indicazione, perché questo può portare ad un transitorio peggioramento delle condizioni del cuore (vedere paragrafo 4.2).

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Associazioni controindicate:

Si applica solo all'insufficienza cardiaca cronica:

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

Si applica a tutte le indicazioni:

- calcio-antagonisti tipo verapamil e, in grado minore, tipo diltiazem: effetto negativo sulla contrattilità e sulla conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil a pazienti in trattamento con beta-bloccante può portare a grave ipotensione e blocco atrio-ventricolare.
- farmaci antiipertensivi ad azione centrale (es. clonidina, metildopa, moxonidina, rilmenidina): l'uso concomitante di farmaci antiipertensivi ad azione centrale può peggiorare l'insufficienza cardiaca attraverso una riduzione del tono simpatico centrale (riduzione della frequenza e della gittata cardiache, vasodilatazione). L'interruzione brusca, soprattutto se precedente all'interruzione dei beta-bloccanti, può aumentare il rischio di ipertensione di ritorno.

Associazioni da utilizzare con cautela

Si applica solo ai casi di ipertensione e di angina pectoris

- farmaci antiaritmici di classe I: l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato e l'effetto inotropo negativo aumentato.

Si applica a tutte le indicazioni

- calcio-antagonisti come i derivati diidropiridinici con effetto inotropo negativo (es. amlodipina, felodipina e nifedipina). La nifedipina riduce la contrattilità del miocardio agendo sulla quantità di calcio. Il suo uso concomitante in pazienti in trattamento con beta-bloccante può aumentare il rischio di ipotensione e riduzione della funzione della pompa ventricolare con possibile insorgenza di insufficienza cardiaca in pazienti con insufficienza cardiaca latente. L'inotropismo negativo di nifedipina può precipitare o esacerbare l'insufficienza cardiaca.
- antiaritmici di classe III (es. amiodarone): l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato.
- simpatomimetici che attivano sia i recettori alfa che i beta-adrenergici (es. norepinefrina, epinefrina): la combinazione con bisoprololo può smascherare gli effetti vasocostrittori mediati dai recettori alfa-adrenergici attivati da tali farmaci, provocando aumento della pressione ematica ed esacerbando la claudicazione intermittente. Queste interazioni sono considerate più probabili con beta-bloccanti non selettivi.
- beta-bloccanti topici (es. colliri per il trattamento del glaucoma) possono avere effetti sistemici additivi a quelli di bisoprololo.
- glucosidi digitalici: aumento del tempo di conduzione atrio-ventricolare, riduzione della frequenza cardiaca.
- farmaci parasimpatomimetici: l'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare ed il rischio di bradicardia.
- insulina e antidiabetici orali: aumento dell'attività ipoglicemizzante. Il blocco dei recettori beta-adrenergici può mascherare i sintomi della ipoglicemia.
- agenti anestetici: attenuazione della tachicardia riflessa e aumento del rischio di ipotensione (per ulteriori informazioni sull'anestesia generale, vedere anche paragrafo 4.4).
- farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS): i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo di bisoprololo.
- Beta-simpaticomimetici (es. isoprenalina, dobutamina): l'associazione con bisoprololo può ridurre l'effetto di entrambi gli agenti.
- uso concomitante con agenti antiipertensivi così come con altri farmaci che potenzialmente riducono la pressione sanguigna (es. antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine), può aumentare il rischio di ipotensione.
- moxisilato: è causa potenziale di grave ipertensione posturale.

Associazioni da tenere in considerazione

- inibitori delle monoamminoossidasi (eccetto gli inibitori MAO-B): aumento dell'effetto ipotensivo dei beta bloccanti ma anche del rischio di crisi ipertensive.
- meflochina: aumento del rischio di bradicardia.
- derivati dell'ergotamina: esacerbazione dei disturbi circolatori periferici.
- rifampicina: lieve riduzione dell'emivita di bisoprololo, forse dovuta ad induzione degli enzimi epatici che metabolizzano il farmaco. Normalmente non è richiesto un adattamento del dosaggio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Bisoprololo ha effetti farmacologici che possono causare effetti dannosi in gravidanza e/o al feto/neonato. In generale, i beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, e ciò è stato associato ad un ritardo nella crescita, a morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Reazioni avverse (es. ipoglicemia e bradicardia) possono manifestarsi nel feto e nel neonato. Se risulta necessario il trattamento con i bloccanti dei recettori beta-adrenergici, è preferibile usare bloccanti selettivi per i recettori beta₁-adrenergici.

Bisoprololo non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario. Se il trattamento è considerato necessario, devono essere monitorati il flusso sanguigno utero-placentare e la crescita fetale. In caso di effetti dannosi durante la gravidanza o sul feto deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Il neonato deve essere strettamente monitorato. I sintomi della ipoglicemia e della bradicardia sono generalmente attesi entro i primi 3 giorni.

Allattamento

Non ci sono dati relativi alla escrezione di bisoprololo nel latte materno o alla sicurezza relativa alla esposizione dei neonati. Quindi l'allattamento al seno sconsigliato deve essere evitato durante il trattamento con bisoprololo.

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

In uno studio effettuato su pazienti con malattia coronarica, bisoprololo fumarato non ha avuto effetti sulla capacità di guidare. Tuttavia, a causa della variabilità individuale nelle reazioni al farmaco, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari può risultare ridotta. Questo deve essere tenuto in considerazione soprattutto all'inizio del trattamento, quando si modifichi il dosaggio e in associazione con alcool.

4.8 Effetti indesiderati

La classificazione degli effetti collaterali in base alla frequenza è la seguente:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Molto raro ($< 1/10.000$)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione, disturbi del sonno.

Raro: incubi, allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso

Comune: stanchezza*, mal di testa*.

Raro: sincope.

Patologie dell'occhio

Raro: ridotta lacrimazione (da tenere in considerazione se il paziente usa lenti a contatto).

Molto raro: congiuntiviti.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: disturbi dell'udito.

Patologie cardiache

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

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

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

Patologie vascolari:

Comune: sensazione di freddo o formicolio alle estremità, ipotensione (specialmente in pazienti con insufficienza cardiaca).

Non comune: ipotensione ortostatica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: broncospasmo in pazienti con asma bronchiale o una storia di malattie ostruttive delle vie aeree.

Raro: rinite allergica.

Patologie gastrointestinali

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

Patologie epatobiliari

Raro: epatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: reazioni di ipersensibilità quali prurito, arrossamento, eruzione cutanea.

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: debolezza muscolare, crampi.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: disturbi della potenza sessuale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

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).

Si applica a ipertensione e angina pectoris:

*Questi sintomi si verificano specialmente all'inizio della terapia. Sono generalmente lievi e generalmente scompaiono di solito 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 Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

A seguito di sovradosaggio (es. dose giornaliera di 15 mg anziché 7.5 mg) sono stati evidenziati blocco AV di terzo grado, bradicardia e capogiri. In generale, i più comuni sintomi di sovradosaggio da beta-bloccanti sono bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. Ad oggi sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio (massimo: 2.000 mg) con bisoprololo, in pazienti che soffrivano di ipertensione e/o di patologia coronarica, che hanno manifestato bradicardia e/o ipotensione: tutti i pazienti si sono ristabiliti. C'è ampia variabilità interindividuale nella sensibilità ad una singola dose elevata di bisoprololo e i pazienti con insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili. Pertanto è necessario iniziare il trattamento di questi pazienti con un graduale adattamento delle dosi, secondo lo schema fornito nel paragrafo 4.2.

In generale, in caso di sovradosaggio, occorre interrompere il trattamento con bisoprololo e fornire un trattamento sintomatico e di sostegno.

In base alla attività farmacologica attesa ed alle raccomandazioni per gli altri beta-bloccanti, le seguenti misure generali possono essere prese in considerazione, quando clinicamente richiesto.

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

Ipotensione: occorre somministrare fluidi per via endovenosa e vasopressori. Può essere utile glucagone per via endovenosa.

Blocco AV (secondo o terzo grado): i pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione e trattati con isoprenalina per infusione o con pacing cardiaco temporaneo (metodo transcutaneo o transvenoso).

Riacutizzazione dell'insufficienza cardiaca: somministrare per via endovenosa diuretici, agenti inotropi, agenti vasodilatatori.

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

Ipoglicemia: somministrare glucosio per via endovenosa.

Dati limitati suggeriscono che bisoprololo sia scarsamente dializzabile.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti selettivi.

Codice ATC: C07AB07.

Bisoprololo è un potente antagonista adrenergico competitivo, beta₁-selettivo, senza proprietà di parziale agonista (attività simpatomimetica intrinseca, ISA) o di stabilizzazione di membrana. Ha affinità molto bassa per i beta₂-recettori dell'albero bronchiale o della muscolatura liscia vascolare e solo poca affinità per i beta₂-recettori che regolano il metabolismo. Bisoprololo a dosi terapeutiche, pertanto, solitamente non produce effetti sulla resistenza al flusso nel tratto respiratorio e sul metabolismo beta₂mediato. La selettività beta₁ è ridotta se la dose è aumentata oltre i 20 mg e può anche verificarsi un blocco dei recettori beta₂. Attraverso il blocco dei recettori beta₁ cardiaci, bisoprololo riduce l'attività simpatoadrenergica. Questo provoca il rallentamento della frequenza cardiaca e riduce il volume di eiezione e quindi la gittata cardiaca. Viene quindi ridotto il consumo di ossigeno da parte del cuore, effetto terapeutico desiderato nel trattamento del dolore ischemico toracico correlato all'attività cardiaca.

Nel cuore vengono prolungati il ciclo funzionale del nodo del seno e il suo tempo di refrattarietà così come il tempo di refrattarietà funzionale del nodo-AV e il tempo di conduzione-AV. L'effetto inotropo negativo è modesto. La funzione sistolica è preservata e la funzione diastolica è migliorata nei pazienti con ipertensione e ipertrofia ventricolare sinistra, perché nel trattamento a lungo termine la massa e lo spessore della parete ventricolare vengono ridotti. Bisoprololo riduce i livelli di renina plasmatica anche se vengono impiegati contemporaneamente diuretici o ACE-inibitori. La resistenza periferica viene ridotta gradualmente.

Negli studi clinici è stato evidenziato che la dose giornaliera di 10 mg di bisoprololo produce effetti comparabili alla dose giornaliera di 100 mg di atenololo o metoprololo o alla dose di 160 mg di propranololo. La massima efficacia antiipertensiva, quando si utilizzino beta-bloccanti, viene solitamente ottenuta entro due settimane.

Lo studio CIBIS-II ha incluso 2647 pazienti, dei quali l'83% in classe NYHA III e il 17% in classe NYHA IV. I pazienti presentavano insufficienza cardiaca stabile sintomatica (con frazione di eiezione ≤ 35% determinata con ecocardiografia). La mortalità complessiva si è ridotta dal 17,3% all'11,8%, la riduzione relativa è stata del 34%. È stata osservata anche una riduzione del numero delle morti improvvise (3,6 % contro 6,3%, riduzione relativa del 44%) e una riduzione delle crisi di insufficienza cardiaca che richiedevano ospedalizzazione (12% contro 17,6%, riduzione relativa del 36%). In aggiunta, il miglioramento significativo nella funzionalità dei pazienti è stato evidenziato in accordo con

quanto prevede la classificazione NYHA. All'inizio del trattamento con bisoprololo e nella fase di titolazione del trattamento, si sono osservati alcuni casi di bradicardia (0,53%), ipotensione (0,23%) e scompenso cardiaco acuto (4,97%), ma il numero di questi casi non superava quello osservato nel gruppo placebo (0%, 0,3 % e 6,74%). Nel corso della sperimentazione, la quantità di attacchi che hanno portato a morte o determinato insufficienza funzionale è stato di 20 nel gruppo bisoprololo e 15 nel gruppo placebo.

Lo studio CBIS III ha incluso 1010 pazienti di 65 anni con insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata (CHF; classe NYHA II o III) e frazione di eiezione ventricolare sinistra del 35%, non trattati in precedenza con ACE inibitori, beta-bloccanti o bloccanti dei recettori dell'angiotensina. I pazienti sono stati trattati con una associazione di bisoprololo ed enalapril per 6 – 24 mesi dopo un trattamento iniziale di 6 mesi di con solo bisoprololo o con solo enalapril. Si è evidenziata una tendenza ad una maggior frequenza di insufficienza cardiaca cronica, che peggiorava quando bisoprololo veniva usato nei primi 6 mesi di trattamento. Dall'analisi del protocollo non è stata provata la non inferiorità del trattamento che prevede l'uso iniziale di bisoprololo rispetto all'uso iniziale di enalapril, sebbene le due strategie per l'inizio della terapia del trattamento della insufficienza cardiaca cronica mostravano un rapporto simile rispetto al "end point" primario combinato morte e ospedalizzazione al termine dello studio (nella popolazione per protocollo, 32,4% nel gruppo trattato per prima con bisoprololo e 33,1% nel gruppo trattato per prima con enalapril).

Lo studio ha mostrato che bisoprololo può essere usato anche in pazienti anziani con insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata.

Bisoprololo è già impiegato per il trattamento di ipertensione e angina. Come con altri agenti beta-1 bloccanti, il meccanismo d'azione nell'ipertensione non è chiaro ma è noto che bisoprololo riduce marcatamente i livelli plasmatici di renina.

La somministrazione acuta in pazienti con patologia coronarica non associata ad insufficienza cardiaca cronica, bisoprololo fumarato riduce la frequenza cardiaca e il volume d'eiezione e perciò la gittata cardiaca ed il consumo di ossigeno. Nella somministrazione cronica, la resistenza periferica, inizialmente elevata, si riduce. Perciò bisoprololo è efficace nell'eliminare o ridurre i sintomi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Bisoprololo viene assorbito e ha una biodisponibilità del 90% circa dopo somministrazione orale. Il grado di legame con le proteine plasmatiche è di circa il 30%. Il volume di distribuzione è di 3,5 l/kg. La clearance totale è approssimativamente di 15 l/h. L'emivita plasmatica è di 10-12 ore e garantisce il mantenimento di una dose terapeutica per 24 ore dopo singola somministrazione giornaliera. Bisoprololo è escreto dall'organismo attraverso due vie: il 50% viene metabolizzato nel fegato a metaboliti inattivi che successivamente vengono escreti per via renale. Il restante 50% viene escreto dai reni in forma non metabolizzata. Dal momento che l'eliminazione ha luogo in misura uguale nei reni e nel fegato, non è necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti che hanno funzionalità renale o epatica compromessa. La farmacocinetica in pazienti con insufficienza cardiaca stabile cronica e ridotta funzionalità epatica o renale non è stata studiata.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di sicurezza non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo, sulla base di studi convenzionali o di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità o carcinogenicità. Come altri agenti beta-bloccanti, bisoprololo fumarato causa tossicità materna (ridotta assunzione di cibo e ridotto peso corporeo) ed embrio-fetale (aumentata incidenza dei riassorbimenti, riduzione del peso alla nascita, ritardato sviluppo fisico) ad alte dosi, ma non è teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Croscarmellosa sodica
Carbossimetilamido sodico (tipo A)
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister bianco in PVC/PVDC 250/60, saldato con foglio di alluminio da 20 µm.
Confezioni da 28 compresse.

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

DOC Generici S.r.l, Via Turati 40, 20121 Milano

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1,25 mg compresse - 28 compresse - AIC 042962011

2,5 mg compresse - 28 compresse - AIC 042962023

3,75 mg compresse - 28 compresse - AIC 042962035

5 mg compresse - 28 compresse - AIC 042962047

10 mg compresse - 28 compresse - AIC 042962050

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2015