



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 cronica stabile.
- 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 po' 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 episodi di insufficienza cardiaca scompensata, che richiedono terapia inotropica per via endovenosa,
- Shock cardiogeno,
- Sindrome del nodo del seno,
- Blocco seno-atriale,
- Blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado,
- Bradicardia sintomatica,

- Ipotensione sintomatica,
- Feocromocitoma non trattato, (vedere paragrafo 4.4),
- Grave asma bronchiale o grave patologia polmonare ostruttiva sintomatica,
- Grave forma di occlusione arteriosa periferica e sindrome di Raynaud,
- Acidosi metabolica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

La sospensione della terapia con bisoprololo, specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica, non deve essere fatta bruscamente se non necessario, poiché ciò può aggravare le condizioni cardiache.

L'inizio e la cessazione del trattamento con bisoprololo richiedono un monitoraggio regolare. 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);
- grave compromissione della funzionalità renale;
- grave compromissione della funzionalità epatica;
- cardiomiopatia restrittiva;
- malattie cardiache congenite;
- malattie valvolari organiche emodinamicamente significative;
- infarto miocardico nei 3 mesi precedenti.

Bisoprololo deve essere usato con cautela in caso di:

- ;
- broncospasmo (asma bronchiale, patologie ostruttive delle vie respiratorie);
- diabete mellito con con glicemia instabile in quanto 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 e la gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con adrenalina non sempre può raggiungere l'effetto terapeutico atteso;
- blocco atrio-ventricolare di primo grado;
- angina di Prinzmetal; sono stati osservati casi di vasospasmo coronarico. Nonostante la sua elevata selettività beta₁, gli attacchi di angina non possono essere completamente esclusi quando bisoprololo viene somministrato a pazienti con 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 ischemie miocardiche durante l'induzione e l'intubazione e nel periodo postoperatorio. 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 beta-bloccante prima dell'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 vedere paragrafo 4.5.

Benché i beta-bloccanti cardioselettivi (beta-1) possano esercitare meno effetto sulla funzionalità polmonare rispetto ai beta-bloccanti non selettivi, come per tutti i beta-bloccanti, il loro uso deve essere evitato in pazienti con malattie ostruttive delle vie aeree a meno che vi siano valide motivazioni cliniche che ne giustifichino l'impiego. Se tali motivazioni esistono, BISOPROLOLO DOC Generics deve essere usato con cautela. In pazienti con malattie ostruttive delle vie aeree, il trattamento con bisoprololo deve essere iniziato alla minor dose possibile ed i pazienti devono essere attentamente controllati per verificare l'insorgenza di nuovi sintomi (per esempio dispnea, intolleranza all'esercizio, tosse). Nell'asma bronchiale o in altre malattie polmonari croniche ostruttive che possono causare sintomi deve essere somministrata una terapia concomitante con broncodilatatori.

In singoli casi, in pazienti con asma, può manifestarsi un aumento della resistenza delle vie aeree; quindi, può essere necessario un aumento della dose di beta 2 stimolanti.

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 disgiuntamente da un alfa-bloccante

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Associazioni non raccomandate:

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 misura minore, tipo diltiazem: influenza negativa su contrattilità e conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione intravenosa di verapamil a pazienti in trattamento con beta-bloccante può portare a grave ipotensione e a un blocco atrio-ventricolare.
- farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente come clonidina e altri (es., metildopa, moxonidina, rilmenidina): l'uso concomitante di farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente può peggiorare l'insufficienza cardiaca mediante una diminuzione del tono simpatico centrale (riduzione della frequenza e della gittata cardiaca, vasodilatazione). La brusca interruzione, in particolare se precedente l'interruzione dei beta-bloccanti, può aumentare il rischio di ipertensione di ritorno.

Associazioni da usare 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 diidropiridinici come felodipina e amlodipina: l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e non può essere escluso il rischio di un ulteriore peggioramento dello stato funzionale della pompa ventricolare nei pazienti con insufficienza cardiaca, in particolare in caso di uso concomitante di nifedipina.
- farmaci antiaritmici di classe III (es. amiodarone): l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato.
- betabloccanti topici (ad esempio gocce oftalmiche per il trattamento del glaucoma) possono avere un effetto additivo agli effetti sistemici di bisoprololo.
- farmaci parasimpaticomimetici (come la tacrina o il carbacolo): l'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare e il rischio di bradicardia
- insulina e antidiabetici orali: aumento dell'effetto ipoglicemico. Inoltre, 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: riduzione della frequenza cardiaca, aumento del tempo di conduzione atrio-ventricolare.
- farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS): i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo di bisoprololo.
- agenti beta-simpaticomimetici (come isoprenalina, dobutamina): l'associazione con bisoprololo può ridurre l'effetto di tali farmaci.
- simpaticomimetici che attivano sia i beta- che gli alfa-adrenocettori (come noradrenalina, adrenalina): la combinazione con bisoprololo può smascherare gli effetti vasocostrittori di questi agenti mediati dagli alfa-adrenocettori, portando ad un aumento della pressione sanguigna e ad un peggioramento della claudicatio intermittens. Tali interazioni sono considerate più probabili con i betabloccanti non selettivi
- l'uso concomitante di agenti antiipertensivi così come di altri farmaci con un potenziale effetto di abbassamento della pressione sanguigna (come antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine, come rilassanti muscolari quali baclofene e tizanidina o come l'amifostina utilizzata in alcune terapie antitumorali) possono aumentare il rischio di ipotensione.

Associazioni alle quali prestare attenzione

- 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 del 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 determinare effetti dannosi durante la 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 del feto, a morte intrauterina, aborto o parto prematuro.

Nel feto e nel neonato si possono manifestare effetti indesiderati (ad es. ipoglicemia e bradicardia). Se la terapia con betabloccanti è necessaria sono preferibili i beta-bloccanti beta-1 selettivi. Bisoprololo non deve essere usato durante la

gravidenza se non strettamente necessario. In tal caso monitorare il flusso ematico utero-placentare e la crescita fetale. Considerare terapie alternative in caso di effetti nocivi sulla gravidanza e sul feto. Monitorare il neonato attentamente in quanto i sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano generalmente entro i primi tre giorni dalla nascita i.

Allattamento

Non è noto se il farmaco sia escreto nel latte materno. Il rischio per il neonato allattato con latte materno non può essere escluso, pertanto, l'allattamento al seno è sconsigliato durante il trattamento con bisoprololo.

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

In uno studio clinico condotto in pazienti con malattia coronarica, è stato osservato che bisoprololo non influisce negativamente sulla capacità di guidare. Tuttavia, a causa delle 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 della terapia, in caso di cambiamento della terapia ed in caso di assunzione contemporanea di alcolici.

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 ($< 1/10.000$)
- Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione, disturbi del sonno.

Raro: incubo, allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso

Comune: capogiro*, mal di testa*.

Raro: sincope.

Patologie dell'occhio

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

Molto raro: congiuntivite.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: disturbi uditivi.

Patologie cardiache

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

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

Non comune: disturbi della conduzione AV, peggioramento di un'insufficienza cardiaca preesistente (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 nei pazienti con asma bronchiale o anamnesi di malattia respiratoria ostruttiva.

Raro: rinite allergica.

Patologie gastrointestinali

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

Patologie epatobiliari

Raro: epatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: reazioni di ipersensibilità (prurito, arrossamento, eruzione cutanea e angioedema).

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: debolezza muscolare, crampi.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: disfunzione erettile.

Patologie sistemiche

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

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

Esami diagnostici

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

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 sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In seguito a sovradosaggio (es. dose giornaliera di 15 mg anziché 7.5 mg) sono stati segnalati: blocco AV di terzo grado, bradicardia e capogiri. In generale, i sintomi più comuni attesi in caso di sovradosaggio sono: bradicardia ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. Ad oggi sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio con bisoprololo (dose massima: 2.000 mg), in pazienti con ipertensione e/o patologia coronarica, che hanno manifestato bradicardia e/o ipotensione: tutti i pazienti sono guariti. C'è ampia variabilità interindividuale di sensibilità ad una singola dose elevata di bisoprololo e i pazienti con insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili. E' quindi obbligatorio iniziare la terapia di questi pazienti con una titolazione graduale secondo lo schema fornito nel paragrafo 4.2.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto ed instaurata una terapia di supporto e sintomatica. 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 può essere necessario introdurre un pace-maker per via transvenosa.
- Peggioramento acuto dell'insufficienza cardiaca: somministrare diuretici per via endovenosa, farmaci inotropi, vasodilatatori.
- Broncospasmo: somministrare broncodilatatori come isoprenalina, farmaci beta-2 simpaticomimetici e/o aminofillina.
- Ipoglicemia: somministrare glucosio endovena

5. PROPRIETA' 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 i recettori beta-1, privo di attività simpaticomimetica 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 selettività di bisoprololo verso i beta-1 recettori non è dose dipendente..

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.

Efficacia e sicurezza cliniche

Nello studio clinico CIBIS II sono stati inclusi un totale di 2647 pazienti. L'83% (n=2202 pazienti) erano pazienti di classe NYHA III, mentre il 17% (n=445 pazienti) era di classe NYHA IV. I pazienti erano affetti da insufficienza cardiaca, stabile, sintomatica (frazione di eiezione $\leq 35\%$, rilevata all'ecocardiografia). La mortalità totale si è ridotta dal 17,3% all'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 di bisoprololo si sono verificati dei ricoveri dovuti a bradicardia (0,53%), ipotensione (0,23%) e scompenso acuto (4,97%), ma in percentuale simile al gruppo placebo (0%, 0,3% e 6,74%).

Durante l'intero periodo di studio il numero di strokes fatali ed invalidanti è stato di 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 $\leq 35\%$, non trattati precedentemente con ACE-inibitori, betabloccanti 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 morte e ospedalizzazione al termine dello studio (32.4% nel gruppo trattato inizialmente con bisoprololo vs. 33.1 o/o 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 ed il consumo di ossigeno. Nella somministrazione cronica diminuisce l'elevata resistenza periferica iniziale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento e la biodisponibilità di bisoprololo dopo somministrazione orale raggiungono il 90%.

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 ed eliminazione

Bisoprololo viene eliminato dall'organismo attraverso due vie: circa il 50% è trasformato in metaboliti inattivi a livello epatico, poi eliminati per via renale; mentre il rimanente 50% è escreto per via renale immutato. 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 nel rene e nel fegato di norma non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con problemi di funzionalità epatica o con insufficienza renale.

I parametri farmacocinetici in pazienti con insufficienza cardiaca cronica, stabile e con compromissione della funzionalità epatica o renale non sono ancora stati studiati.

I livelli plasmatici e l'emivita di bisoprololo nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, stabile (NYHA classe III) sono prolungati rispetto ai volontari sani.

La massima concentrazione plasmatica allo steady state 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 sulla sicurezza, tossicità per dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno..

Come altri agenti beta-bloccanti, bisoprololo ha provocato tossicità in gravidanza (diminuzione dell'assunzione di cibo o perdita di peso) e tossicità embrio-fetale (aumento dell'incidenza del riassorbimento, diminuzione di peso alla nascita e ritardo nello sviluppo fisico) ad alte dosi ma non ha mostrato effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Bliester 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/Ottobre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2024