

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CONCOR 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa contiene:

Principio attivo:

BISOPROLOLO FUMARATO 10 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione arteriosa. Angina Pectoris.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

1 compressa da 10 mg al giorno, salvo diversa prescrizione medica.

La dose iniziale può essere di 1/2 compressa da 10 mg 1 volta al giorno. Se necessario, il dosaggio giornaliero può essere aumentato ad 1 compressa al giorno. Solo in casi isolati può essere necessario un aumento della dose a 2 compresse da 10 mg (in unica somministrazione) al giorno.

La terapia con Concor non deve essere sospesa bruscamente; ciò vale in particolare in pazienti che soffrono di angina pectoris.

Pazienti con insufficienza epatica e danno renale

Grazie alle modalità di escrezione bilanciata, non sono necessari aggiustamenti posologici particolari in pazienti con insufficienza renale o epatica lieve o in terapia concomitante con farmaci induttori del metabolismo epatico (per es. rifampicina); solo nei casi gravi è opportuno non superare la dose giornaliera di 10 mg.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite con un poco di liquido, se possibile al mattino, a stomaco pieno.

4.3 Controindicazioni

Bisoprololo è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi e ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- insufficienza cardiaca acuta o episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropica via endovena;
- shock cardiogeno;
- blocco atrio-ventricolare di II o III grado (senza pace-maker);
- sindrome del nodo del seno;
- blocco seno-atriale;
- bradicardia con meno di 60 battiti/min. prima dell'inizio della terapia;
- ipotensione (pressione sistolica inferiore a 100 mm Hg);
- grave asma bronchiale o grave malattia polmonare ostruttiva e cronica;
- stadio avanzato di occlusione arteriosa periferica e sindrome di Raynaud;
- feocromocitoma non trattato (vedere sez. 4.4);
- acidosi metabolica.

Generalmente controindicato in gravidanza e allattamento (vedere sez. 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Bisoprololo deve essere usato con cautela in caso di:

- insufficienza cardiaca (il trattamento dell'insufficienza cardiaca stabile cronica con bisoprololo deve essere iniziato con una speciale fase di determinazione della dose);
- broncospasmo (asma bronchiale, malattie ostruttive delle vie aeree);
- utilizzo di anestetici per inalazione; qualora fosse necessario interrompere la terapia prima di intervento chirurgico, l'interruzione sarà possibilmente attuata gradatamente fino a sospendere la somministrazione almeno 48 ore prima dell'intervento chirurgico;
- diabete mellito con glicemia instabile; i sintomi di ipoglicemia potrebbero essere mascherati;
- digiuno stretto;
- terapia desensibilizzante in corso;
- blocco atrio-ventricolare di I grado;
- angina di Prinzmetal; sono stati osservati casi di vasospasmo coronarico. Nonostante la sua elevata beta₁ selettività, gli attacchi di angina non possono essere completamente esclusi quando bisoprololo viene somministrato a pazienti con angina di Prinzmetal. Pertanto deve essere prestata la massima cautela.
- occlusione arteriosa periferica (potrebbe verificarsi un aumento dei disturbi specialmente all'inizio della terapia).

Nell'asma bronchiale o in altre malattie polmonari croniche ostruttive, dovrebbe essere somministrata una terapia concomitante con broncodilatatori.

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

Come altri beta-bloccanti, bisoprololo potrebbe aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con adrenalina non sempre mostra l'effetto terapeutico atteso.

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.

La sospensione della terapia con bisoprololo non deve essere fatta bruscamente se non necessario. Per ulteriori informazioni vedere sez. 4.2.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Combinazioni sconsigliate:

Calcioantagonisti quali il verapamil ed in misura minore il diltiazem: effetto negativo sulla contrattilità e conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti sotto trattamento con beta-bloccanti può portare ad una profonda ipotensione ed a blocco atrio-ventricolare.

Clonidina: aumenta il rischio di “ipertensione secondaria” nonché di una riduzione eccessiva della frequenza cardiaca e della conduzione cardiaca.

Inibitori di monoaminossidasi (tranne gli inibitori MAO-B): forte effetto ipotensivo dei beta-bloccanti, ma esiste anche il rischio di una crisi ipertensiva.

Combinazioni da usare con prudenza:

Calcioantagonisti quali i derivati della diidropiridina (ad es. nifedipina): aumentano il rischio di ipotensione, specialmente all’inizio del trattamento. In pazienti con latente insufficienza cardiaca, il trattamento concomitante con agenti beta-bloccanti può condurre al collasso cardiaco.

ACE-inibitori (ad es. captopril, enalapril): rischio di un’eccessiva diminuzione della pressione arteriosa all’inizio della terapia.

Farmaci antiaritmici di classe I (ad es. disopiramide, chinidina): l’effetto sul tempo di conduzione atriale può risultarne potenziato e l’effetto inotropo negativo aumentato.

Farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone): l’effetto sul tempo di conduzione atriale può risultarne potenziato.

Farmaci parasimpaticomimetici (inclusa tacrina): il tempo di conduzione atrio-ventricolare può risultarne aumentato.

Altri beta-bloccanti, inclusi colliri, hanno effetto additivo.

Insulina e ipoglicemizzanti orali: intensificazione dell’effetto ipoglicemizzante. Il blocco dei beta-adrenocettori, inoltre, può mascherare i sintomi di ipoglicemia.

Anestetici: attenuazione del riflesso tachicardico ed aumento del rischio di ipotensione. La continuazione del beta-bloccaggio riduce il rischio di aritmia durante l’induzione e l’intubazione. L’anestesista deve essere informato quando il paziente è sottoposto a terapia con beta-bloccanti (ad es. bisoprololo).

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

Farmaci inibitori della prostaglandin-sintetasi: diminuzione degli effetti ipotensivi.

Derivati dell’ergotamina: aggravamento dei disturbi del circolo periferico.

Agenti simpaticomimetici: la combinazione con bisoprololo può ridurre l’effetto di entrambi i farmaci. Potrebbe essere necessario aumentare la dose di adrenalina per contrastare reazioni allergiche.

Antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine, come con altri antiipertensivi: aumento dell’effetto di abbassamento della pressione arteriosa.

Rifampicina: possibile leggera riduzione della vita media del bisoprololo, a causa dell’induzione degli enzimi epatici che metabolizzano il farmaco. Normalmente non è necessaria una variazione del dosaggio.

Da tenere presente:

Meflochina: aumento del rischio di bradicardia

Concorrenza potenzia l'azione depressiva centrale di alcool, analgesici e antistaminici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Bisoprololo ha effetti farmacologici che possono determinare effetti dannosi durante la gravidanza e/o nel feto/neonato. In generale i beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, che si associa con un ritardo nella crescita del feto, 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 beta-bloccanti è necessaria sono preferibili i beta-bloccanti beta 1 selettivi.

Bisoprololo non deve essere usato durante la gravidanza 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.

Allattamento

Non è noto se il farmaco sia escreto nel latte materno. Quindi si sconsiglia di assumere bisoprololo durante l'allattamento.

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

In uno studio clinico, in pazienti con malattia coronarica, è stato osservato che bisoprololo non influisce negativamente sulla capacità di guidare. Comunque, per le variazioni individuali di reazione ai farmaci, la capacità di guidare e di usare macchinari potrebbe 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

Gli effetti indesiderati al farmaco sono di seguito elencati, in ordine di frequenza, usando la seguente convenzione:

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

Molto comune Patologie cardiache: bradicardia

Comune Patologie cardiache: peggioramento dell'insufficienza cardiaca
Patologie vascolari: sensazione di freddo o formicolio alle estremità, ipotensione
Patologie del sistema nervoso: capogiri*, mal di testa*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: stanchezza*, spossatezza*
Patologie gastrointestinali: nausea, vomito, diarrea, stipsi

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

Non comune Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:

debolezza muscolare, crampi	<u>Patologie cardiache</u> : disturbi della conduzione atrio-
ventricolare	<u>Patologie vascolari</u> : ipotensione ortostatica <u>Disturbi psichiatrici</u> : disturbi del sonno, depressione <u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u> : broncospasmo in pazienti con asma bronchiale o anamnesi di malattia ostruttiva.
Raro	<u>Patologie del sistema nervoso</u> : sincope <u>Disturbi psichiatrici</u> : incubi, allucinazioni <u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u> : reazioni di ipersensibilità (prurito, arrossamento, rash e angioedema) <u>Patologie epatobiliari</u> : aumento degli enzimi epatici (ALAT,
ASAT), epatite	<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u> : aumento dei
trigliceridi	<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u> : disfunzione erettile <u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u> : disturbi uditivi <u>Patologie dell'occhio</u> : riduzione della lacrimazione (da tenere presente nel caso di uso di lenti a contatto) <u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u> : rinite
allergica	
Molto raro	<u>Patologie dell'occhio</u> : congiuntivite <u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u> : alopecia. I beta bloccanti potrebbero provocare o peggiorare la psoriasi o indurre rash pseudo-psoriasici

Sono stati segnalati casi di vasospasmo coronarico che possono essere associati all'uso di bisoprololo.

Anche se con l'uso di Concor non risultano segnalazioni al riguardo, si tenga presente che a seguito dell'uso di beta-bloccanti sono stati riferiti casi isolati di porpora trombocitopenica e di granulocitopenia.

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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

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: 2000 mg). Sono state notate bradicardia e/o ipotensione. Tutti i pazienti sono guariti. C'è un'ampia variabilità individuale di sensibilità ad una singola dose elevata di bisoprololo. È quindi obbligatorio iniziare la terapia di questi pazienti con una titolazione graduale secondo lo schema riportato nella sezione 4.2.

In generale, 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:

- **Bradycardia:** 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 potrebbe essere necessario l'inserimento di un pace-maker transvenoso.
- **Ipotensione:** devono essere somministrati liquidi e vasopressori per via endovenosa. Potrebbe essere utile la somministrazione di glucagone per via endovenosa.
- **Blocco atrio-ventricolare (II o III grado):** i pazienti dovrebbero essere monitorati attentamente e trattati con isoprenalina per infusione o potrebbe 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Betabloccante selettivo

Codice ATC: C07AB07

Il bisoprololo fumarato è un beta-bloccante dotato di selettività per i beta-1 recettori, privo di attività simpaticomimetica intrinseca e di attività stabilizzante di membrana.

Come per gli altri beta-bloccanti, il meccanismo d'azione nell'ipertensione non è del tutto chiaro; è noto tuttavia che il bisoprololo riduce la frequenza cardiaca e l'attività reninica plasmatica.

Nei pazienti con angina, il blocco dei recettori beta-1 cardiaci provoca una riduzione del consumo miocardico di ossigeno a causa del minore lavoro cardiaco. Questo rende il bisoprololo efficace nell'eliminare o ridurre i sintomi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il bisoprololo ha un assorbimento > del 90%, presenta un basso legame proteico. Nell'uomo il 50% della dose è metabolizzato, mentre il restante 50% viene eliminato in forma immodificata attraverso i reni.

I metaboliti non vengono accumulati e nessuno di essi ha sull'uomo un effetto beta-bloccante.

Il bisoprololo presenta un'eliminazione bilanciata fra fegato e rene con emivita di 10-12 ore.

Studi clinici hanno messo in evidenza una medesima efficacia in tutte le classi di età, compresi i soggetti ipertesi anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta:

DL ₅₀	somministrazione orale	734 mg/Kg nel topo
		1116 mg/Kg nel ratto

DL ₅₀	via endovenosa	90 mg/Kg nel cane
		127 mg/Kg nel topo
		53 mg/Kg nel ratto
		24 mg/Kg nel cane

Tossicità subacuta e cronica:

Non sono stati osservati effetti sugli organi imputabili all'uso del farmaco a dosi rispettivamente 500 e 90 volte superiori la dose terapeutica usata nell'uomo.

Tossicità fetale e studi di fertilità:

Il bisoprololo come altre sostanze beta-bloccanti presenta embriotossicità nei ratti e nei conigli se somministrato ad alte dosi, ma in queste specie non è teratogeno.

Non vi sono effetti sulla fertilità e sulla funzione riproduttiva nei ratti alle dosi testate.

Mutagenesi:

In studi effettuati sia *in vitro* che *in vivo* non sono stati riscontrati effetti mutageni né potenziale genotossico.

Carcinogenesi:

Studi effettuati su topi e su ratti hanno dimostrato, che dopo somministrazione di bisoprololo non vi è stato un aumento della comparsa di tumori.

Il bisoprololo non incide sulla mortalità degli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais, cellulosa microcristallina, povidone, ipromellosa, magnesio stearato, silice colloidale anidra, titanio diossido, macrogol 6000, ferro ossido giallo, calcio fosfato bibasico anidro, ferro ossido rosso.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale precauzione per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister da 14 compresse.

Foglio di base: pellicola di PVC rigida, trasparente, spessa 0,25 mm, con rivestimento PVDC 60 g/m².

Foglio di copertura: lamina di alluminio, rigida, liscia, spessa 0,02 mm; parte lucida incolore, rivestita da una lacca protettiva, parte opaca rivestita da una lacca per sigillatura a caldo.

Astuccio da 28 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici S.p.A. Via San Martino 12 - 20122 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Concor 10 mg compresse A.I.C. 026573016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: marzo 1989

Data del rinnovo più recente: Maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco