

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PLUSCOR 5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di bisoprololo emifumarato.

Per una lista completa degli eccipienti vedi sezione 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione.
- Trattamento della cardiopatia coronarica (angina pectoris).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: per entrambe le indicazioni il dosaggio è pari a 5 mg di bisoprololo emifumarato una volta al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata a 10 mg di bisoprololo emifumarato una volta al giorno.

La massima dose raccomandata è pari a 20 mg una volta al giorno.

In tutti i casi il dosaggio viene adattato individualmente ed in particolare in base alla frequenza cardiaca ed al successo terapeutico.

#### Durata della terapia

Il trattamento con bisoprololo è in genere un trattamento a lungo termine. La terapia con Pluscor non deve essere sospesa bruscamente; ne potrebbe conseguire un transitorio peggioramento della condizione. Il trattamento non deve essere sospeso bruscamente soprattutto in pazienti affetti da cardiopatia ischemica. Si raccomanda una riduzione graduale del dosaggio.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti con compromissione della funzione renale o epatica*

Solitamente non sono necessari aggiustamenti posologici in pazienti con insufficienza renale o epatica da lieve a moderata. Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) e nei pazienti con gravi disfunzioni epatiche non si deve superare la dose giornaliera di 10 mg di bisoprololo emifumarato.

L'esperienza con l'uso del bisoprololo nei pazienti dializzati è limitata; non vi è comunque evidenza che la posologia debba essere modificata.

##### *Pazienti anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

##### *Bambini*

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

#### Somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite con un poco di liquido, al mattino con o senza cibo e non devono essere masticate.

### 4.3 Controindicazioni

Bisoprololo è controindicato in pazienti con:

- 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 sintomatica;
- ipotensione sintomatica;
- grave asma bronchiale o grave malattia polmonare ostruttiva e cronica;
- grave forma di occlusione arteriosa periferica o grave forma della sindrome di Raynaud;
- feocromocitoma non trattato (vedere sez. 4.4);
- acidosi metabolica;
- ipersensibilità al bisoprololo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La sospensione della terapia con bisoprololo non deve avvenire in modo brusco, soprattutto nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica, a meno che non sia espressamente indicato. Ciò potrebbe comportare un transitorio peggioramento della loro condizione cardiaca (vedi paragrafo 4.2).

Pluscor deve essere usato con cautela in caso di:

- ipertensione o angina pectoris associati ad insufficienza cardiaca;
- diabete mellito con glicemia instabile; i sintomi di ipoglicemia (ad es. tachicardia, palpitazioni o sudorazione) potrebbero essere mascherati;
- digiuno stretto;
- terapia desensibilizzante in corso. Come con altri beta-bloccanti il bisoprololo può potenziare sia la sensibilità agli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche. Un trattamento a base di adrenalina non dà sempre l'effetto terapeutico atteso;
- blocco atrio-ventricolare di I grado;
- angina di Prinzmetal;
- occlusione arteriosa periferica (potrebbe verificarsi un aumento dei disturbi specialmente all'inizio della terapia).

Nell'asma bronchiale o in altre malattie polmonari croniche ostruttive che possono dare corso a sintomatologia, dovrebbe essere somministrata una terapia concomitante con broncodilatatori. Occasionalmente, 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.

Nei pazienti sottoposti ad anestesia generale l'anestesista deve essere informato del beta-bloccante. Se si ritiene necessario sospendere la terapia a base di beta-bloccanti prima di un intervento chirurgico, tale sospensione deve avvenire gradualmente ed essere completata circa 48 ore prima dell'anestesia.

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

Nei pazienti con feocromocitoma il 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 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.

Farmaci antipertensivi ad azione centrale (ad es. clonidina, metildopa, moxonodina, rilmenidina): l'uso concomitante di farmaci antipertensivi ad azione centrale può determinare un rallentamento della frequenza cardiaca, una diminuzione della portata cardiaca e vasodilatazione. Il rischio di "ipertensione rebound" può aumentare quando il trattamento viene interrotto bruscamente.

##### Combinazioni da usare con prudenza:

Calcioantagonisti quali i derivati della diidropiridina (ad es., felodipina, amlodipina): aumentano il rischio di ipotensione. In pazienti con insufficienza cardiaca, il trattamento concomitante con agenti beta-bloccanti può condurre a un ulteriore peggioramento dello stato funzionale della pompa ventricolare e al collasso cardiaco.

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

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

Farmaci parasimpaticomimetici: l'uso concomitante potrebbe aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare ed il rischio di bradicardia.

Beta-bloccanti topici (ad es. colliri per il trattamento del glaucoma) possono avere effetti sistemici additivi al bisoprololo.

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. (per ulteriori informazioni sull'anestesia generale vedere paragrafo 4.4).

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

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). I FANS possono diminuire l'effetto ipotensivo del bisoprololo.

Agenti  $\beta$ -simpaticomimetici (ad es. isoprenalina, dobutamina): l'associazione con il bisoprololo può ridurre l'effetto di entrambi gli agenti.

Simpaticomimetici che agiscono sugli adrenorecettori sia alfa che beta (adrenalina e nor adrenalina): l'associazione con bisoprololo può causare un aumento della pressione sanguigna. Si ritiene che queste interazioni siano più probabili con beta-bloccanti non selettivi.

L'impiego concomitante di farmaci antiipertensivi come di altri farmaci con potenziale ipotensivo (ad es. antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) può aumentare il rischio di ipotensione.

Da tenere presente:

Meflochina: aumento del rischio di bradicardia

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

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Il 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.

Pluscor 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 nè vi sono dati sulla sicurezza dell'esposizione del neonato al bisoprololo. Quindi si sconsiglia di assumere il bisoprololo durante l'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare 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**

Le seguenti definizioni si applicano alla terminologia di frequenza usata di seguito:

Comuni ( $\geq 1\%$  e  $<10\%$ ), non comuni ( $\geq 0.1\%$  e  $<1\%$ ), rari ( $\geq 0.01\%$  e  $<0.1\%$ ), molto rari ( $< 0.01\%$ ).

##### Accertamenti diagnostici

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

##### Alterazioni cardiache

Non comuni: Disturbi della conduzione AV, peggioramento di una insufficienza cardiaca pre-esistente, bradicardia

##### Disturbi del Sistema Nervoso

Comuni: capogiri\*, cefalea\*

Rari: sincope

Disturbi della vista

Rari: ridotta lacrimazione (se ne tenga conto se il paziente fa uso di lenti a contatto)  
Molto rari: congiuntivite

Alterazioni dell'Apparato uditivo e vestibolare

Rari: disturbi all'udito

Alterazioni dell'Apparato respiratorio, del torace e del mediastino

Non comuni: broncospasmo nei pazienti con asma bronchiale o anamnesi di malattia ostruttiva respiratoria  
Rari: rinite allergica

Alterazioni dell'Apparato gastrointestinale

Comuni: disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, stipsi

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: reazioni di ipersensibilità come prurito, arrossamento, rash.  
Molto rari: alopecia. I beta bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi oppure indurre eruzione cutanea in forma di psoriasi.

Alterazione dell'apparato muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: debolezza muscolare e crampi

Alterazioni del sistema vascolare

Comuni: sensazione di freddo o formicolio alle estremità, ipotensione.

Disturbi generali

Comuni: affaticamento\*  
Non comuni: astenia

Alterazioni del Sistema epatobiliare

Rari: epatite

Disordini del sistema riproduttivo e della mammella

Rari: disturbi della funzione sessuale maschile

Disturbi psichiatrici

Non comuni: depressione, disturbi del sonno  
Rari: incubi, allucinazioni

\*Questi sintomi si manifestano per lo più all'inizio della terapia. Essi sono generalmente di lieve intensità e regrediscono in 1-2 settimane.

**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. 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 ed i pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili.

In generale, in caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto ed instaurata una terapia di supporto e sintomatica. 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 emifumarato 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 <sub>50</sub>	somministrazione orale	734 mg/Kg nel topo
		1116 mg/Kg nel ratto
		90 mg/Kg nel cane
DL <sub>50</sub>	via endovenosa	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 dibasico anidro.

### 6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

### 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

Astuccio da 28 compresse rivestite con film.

Blister da 14 compresse.

Foglio di base: pellicola di PVC rigida, trasparente, ambrata, spessa 0,25 mm, con rivestimento PVDC 60 g/m<sup>2</sup>.

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.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna

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

Daiichi Sankyo Italia SpA

Via Paolo di Dono, 73 – 00142 Roma

## 8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

033945015

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 23.12.1999

Data di ultimo rinnovo: 21.02.2005

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2008

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PLUSCOR 10 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di bisoprololo emifumarato.

Per una lista completa degli eccipienti vedi sezione 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione.
- Trattamento della cardiopatia coronarica (angina pectoris).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: per entrambe le indicazioni il dosaggio è pari a 5 mg di bisoprololo emifumarato una volta al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata a 10 mg di bisoprololo emifumarato una volta al giorno.

La massima dose raccomandata è pari a 20 mg una volta al giorno.

In tutti i casi il dosaggio viene adattato individualmente ed in particolare in base alla frequenza cardiaca ed al successo terapeutico.

#### Durata della terapia

Il trattamento con bisoprololo è in genere un trattamento a lungo termine. La terapia con Pluscor non deve essere sospesa bruscamente; ne potrebbe conseguire un transitorio peggioramento della condizione. Il trattamento non deve essere sospeso bruscamente soprattutto in pazienti affetti da cardiopatia ischemica. Si raccomanda una riduzione graduale del dosaggio.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti con compromissione della funzione renale o epatica*

Solitamente non sono necessari aggiustamenti posologici in pazienti con insufficienza renale o epatica da lieve a moderata. Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) e nei pazienti con gravi disfunzioni epatiche non si deve superare la dose giornaliera di 10 mg di bisoprololo emifumarato.

L'esperienza con l'uso del bisoprololo nei pazienti dializzati è limitata; non vi è comunque evidenza che la posologia debba essere modificata.

##### *Pazienti anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

##### *Bambini*

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

#### Somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite con un poco di liquido, al mattino con o senza cibo e non devono essere masticate.



#### 4.3 Controindicazioni

Bisoprololo è controindicato in pazienti con:

- 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 sintomatica;
- ipotensione sintomatica;
- grave asma bronchiale o grave malattia polmonare ostruttiva e cronica;
- grave forma di occlusione arteriosa periferica o grave forma della sindrome di Raynaud;
- feocromocitoma non trattato (vedere sez. 4.4);
- acidosi metabolica;
- ipersensibilità al bisoprololo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La sospensione della terapia con bisoprololo non deve avvenire in modo brusco, soprattutto nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica, a meno che non sia espressamente indicato. Ciò potrebbe comportare un transitorio peggioramento della loro condizione cardiaca (vedi paragrafo 4.2).

Pluscor deve essere usato con cautela in caso di:

- ipertensione o angina pectoris associati ad insufficienza cardiaca;
- diabete mellito con glicemia instabile; i sintomi di ipoglicemia (ad es. tachicardia, palpitazioni o sudorazione) potrebbero essere mascherati;
- digiuno stretto;
- terapia desensibilizzante in corso. Come con altri beta-bloccanti il bisoprololo può potenziare sia la sensibilità agli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche. Un trattamento a base di adrenalina non dà sempre l'effetto terapeutico atteso;
- blocco atrio-ventricolare di I grado;
- angina di Prinzmetal;
- occlusione arteriosa periferica (potrebbe verificarsi un aumento dei disturbi specialmente all'inizio della terapia).

Nell'asma bronchiale o in altre malattie polmonari croniche ostruttive che possono dare corso a sintomatologia, dovrebbe essere somministrata una terapia concomitante con broncodilatatori. Occasionalmente, 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.

Nei pazienti sottoposti ad anestesia generale l'anestesista deve essere informato del beta-bloccante. Se si ritiene necessario sospendere la terapia a base di beta-bloccanti prima di un intervento chirurgico, tale sospensione deve avvenire gradualmente ed essere completata circa 48 ore prima dell'anestesia.

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

Nei pazienti con feocromocitoma il 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 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.

Farmaci antipertensivi ad azione centrale (ad es. clonidina, metildopa, moxonodina, rilmenidina): l'uso concomitante di farmaci antipertensivi ad azione centrale può determinare un rallentamento della frequenza cardiaca, una diminuzione della portata cardiaca e vasodilatazione. Il rischio di "ipertensione rebound" può aumentare quando il trattamento viene interrotto bruscamente.

##### Combinazioni da usare con prudenza:

Calcioantagonisti quali i derivati della diidropiridina (ad es., felodipina, amlodipina): aumentano il rischio di ipotensione. In pazienti con insufficienza cardiaca, il trattamento concomitante con agenti beta-bloccanti può condurre a un ulteriore peggioramento dello stato funzionale della pompa ventricolare e al collasso cardiaco.

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

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

Farmaci parasimpaticomimetici: l'uso concomitante potrebbe aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare ed il rischio di bradicardia.

Beta-bloccanti topici (ad es. colliri per il trattamento del glaucoma) possono avere effetti sistemici additivi al bisoprololo.

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. (per ulteriori informazioni sull'anestesia generale vedere paragrafo 4.4).

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

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). I FANS possono diminuire l'effetto ipotensivo del bisoprololo.

Agenti  $\beta$ -simpaticomimetici (ad es. isoprenalina, dobutamina): l'associazione con il bisoprololo può ridurre l'effetto di entrambi gli agenti.

Simpaticomimetici che agiscono sugli adrenorecettori sia alfa che beta (adrenalina e nor adrenalina): l'associazione con bisoprololo può causare un aumento della pressione sanguigna. Si ritiene che queste interazioni siano più probabili con beta-bloccanti non selettivi.

L'impiego concomitante di farmaci antiipertensivi come di altri farmaci con potenziale ipotensivo (ad es. antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) può aumentare il rischio di ipotensione.

Da tenere presente:

Meflochina: aumento del rischio di bradicardia

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

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Il 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.

Pluscor 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 nè vi sono dati sulla sicurezza dell'esposizione del neonato al bisoprololo. Quindi si sconsiglia di assumere il bisoprololo durante l'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare 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**

Le seguenti definizioni si applicano alla terminologia di frequenza usata di seguito:

Comuni ( $\geq 1\%$  e  $<10\%$ ), non comuni ( $\geq 0.1\%$  e  $<1\%$ ), rari ( $\geq 0.01\%$  e  $<0.1\%$ ), molto rari ( $< 0.01\%$ ).

##### Accertamenti diagnostici

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

##### Alterazioni cardiache

Non comuni: Disturbi della conduzione AV, peggioramento di una insufficienza cardiaca pre-esistente, bradicardia

##### Disturbi del Sistema Nervoso

Comuni: capogiri\*, cefalea\*

Rari: sincope

##### Disturbi della vista

Rari: ridotta lacrimazione (se ne tenga conto se il paziente fa uso di lenti a contatto)

Molto rari: congiuntivite

Alterazioni dell'Apparato uditivo e vestibolare

Rari: disturbi all'udito

Alterazioni dell'Apparato respiratorio, del torace e del mediastino

Non comuni: broncospasmo nei pazienti con asma bronchiale o anamnesi di malattia ostruttiva respiratoria

Rari: rinite allergica

Alterazioni dell'Apparato gastrointestinale

Comuni: disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, stipsi

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: reazioni di ipersensibilità come prurito, arrossamento, rash.

Molto rari: alopecia. I beta bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi oppure indurre eruzione cutanea in forma di psoriasi.

Alterazione dell'apparato muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: debolezza muscolare e crampi

Alterazioni del sistema vascolare

Comuni: sensazione di freddo o formicolio alle estremità, ipotensione.

Disturbi generali

Comuni: affaticamento\*

Non comuni: astenia

Alterazioni del Sistema epatobiliare

Rari: epatite

Disordini del sistema riproduttivo e della mammella

Rari: disturbi della funzione sessuale maschile

Disturbi psichiatrici

Non comuni: depressione, disturbi del sonno

Rari: incubi, allucinazioni

\*Questi sintomi si manifestano per lo più all'inizio della terapia. Essi sono generalmente di lieve intensità e regrediscono in 1-2 settimane.

#### **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. 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 ed i pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili.

In generale, in caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto ed instaurata una terapia di supporto e sintomatica. 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 emifumarato 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 <sub>50</sub>	somministrazione orale	734 mg/Kg nel topo 1116 mg/Kg nel ratto 90 mg/Kg nel cane
DL <sub>50</sub>	via endovenosa	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 dibasico 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 condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio da 28 compresse rivestite con film.

Blister da 14 compresse.

Foglio di base: pellicola di PVC rigida, trasparente, ambrata, spessa 0,25 mm, con rivestimento PVDC 60 g/m<sup>2</sup>.

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.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna

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

Daiichi Sankyo Italia SpA

## 8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

033945027

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 23.12.1999

Data di ultimo rinnovo: 21.02.2005

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2008