

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisoprololo EG 5 mg Compresse rivestite con film.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di bisoprololo emifumarato.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

La compressa è rosa chiaro, rotonda, biconvessa, con una tacca su entrambi i lati e con "BSL5" stampato in rilievo su un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Ipertensione.
- Angina pectoris stabile cronica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse Bisoprololo EG 5 mg sono per uso orale.

Il trattamento con bisoprololo costituisce, solitamente, una terapia a lungo termine.

Il dosaggio deve essere aggiustato individualmente. Si raccomanda di partire con la dose più bassa possibile. In alcuni pazienti, può essere adeguato un dosaggio pari a 5 mg/die. Il dosaggio abituale è di 10 mg somministrati una volta al giorno con un dosaggio massimo raccomandato di 20 mg/die.

Le compresse devono essere assunte al mattino. Devono essere deglutite con un liquido e non devono essere masticate.

Pazienti con compromissione renale

Nel caso di pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) il dosaggio non deve essere superiore a 10 mg/die. Questo dosaggio può essere diviso a metà. Dati limitati suggeriscono che bisoprololo non è eliminato dalla dialisi, i pazienti sottoposti a dialisi non richiedono alcuna dose aggiuntiva.

Pazienti con grave compromissione epatica

In pazienti con grave disfunzione epatica si raccomanda una dose massima giornaliera di 10 mg di bisoprololo emifumarato.

Pazienti anziani

Normalmente non è richiesto alcun aggiustamento posologico. Si raccomanda di partire con la dose più bassa possibile.

Bambini al di sotto di 12 anni e adolescenti

Non c'è esperienza pediatrica su questo medicinale. Per questo motivo il suo uso non è raccomandato.

Interruzione del trattamento:

il trattamento non deve essere interrotto bruscamente, specialmente in pazienti con ischemia cardiaca (vedere anche paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"). Diminuire il dosaggio gradualmente dimezzando la dose di settimana in settimana.

4.3 Controindicazioni

- Insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di insufficienza cardiaca non compensata che richiede una terapia inotropica endovenosa.

- Shock cardiogeno.
- Blocco AV di secondo o terzo grado (senza un pacemaker).
- Sindrome del seno malato.
- Blocco senoatriale.
- Bradicardia sintomatica (meno di 50 battiti al minuto prima dell'inizio della terapia).
- Ipotensione sintomatica (pressione sanguigna sistolica inferiore a 100 mm Hg).
- Asma bronchiale grave o malattia polmonare cronica ostruttiva grave.
- Gravi forme della malattia occlusiva arteriosa periferica o gravi forme della sindrome di Raynaud.
- Acidosi metabolica.
- Ipersensibilità al bisoprololo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati.
- Feocromocitoma non trattato (vedere anche paragrafo 4.4).
- Combinazioni di floctafenina e sultopride (vedere anche paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sono utilizzate altre formulazioni di medicinali contenenti bisoprololo. L'uso di agenti beta-bloccanti in questa indicazione necessita un approccio molto cauto e deve iniziare con una fase di titolazione molto rigorosa. In questa fase sono necessari incrementi non tutti possibili con il medicinale attuale. Questo prodotto, quindi, non deve essere utilizzato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

Non è raccomandata l'assunzione concomitante di amiodarone in considerazione del rischio di automatismo della contrattilità e anomalie della conduzione (soppressione delle reazioni compensatorie del simpatico).

Utilizzare bisoprololo con cautela in caso di:

- Broncospasmo (asma bronchiale, malattia respiratoria ostruttiva): in caso di asma bronchiale o di altre patologie respiratorie ostruttive croniche, che possono indurre sintomi, deve essere somministrata contemporaneamente una terapia broncodilatatoria. Occasionalmente, in pazienti affetti da asma, può aumentare la resistenza delle vie respiratorie. In questo caso può essere necessario aumentare il dosaggio degli stimolanti beta₂. Prima dell'inizio del trattamento si raccomanda di effettuare un test respiratorio funzionale.
- L'anestesista deve essere a conoscenza dell'utilizzo di beta-bloccanti in pazienti sottoposti ad anestesia generale. Se si ritiene necessario interrompere la terapia con beta-bloccanti prima dell'intervento chirurgico, bisogna farlo gradualmente e completamente nel giro di 48 ore precedenti all'anestesia.
- Diabete mellito con ampie fluttuazioni della glicemia; i sintomi di ipoglicemia possono essere mascherati. Durante il trattamento con bisoprololo i livelli di glicemia devono essere monitorati.
- Tireotossicosi, i sintomi adrenergici possono essere mascherati.
- Pazienti con malattia epatica.
- Digiuno.
- Terapia desensibilizzante in corso.
Come nel caso di altri agenti beta-bloccanti, il bisoprololo può aumentare sia la sensibilità verso allergeni che la gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con adrenalina non dà sempre l'effetto terapeutico atteso.
- Blocco AV di primo grado.
- Angina di Prinzmetal; gli agenti beta-bloccanti possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina in pazienti affetti da angina di Prinzmetal.
- Patologie circolatorie periferiche, quali fenomeni di Raynaud e claudicazione intermittente: può verificarsi una intensificazione dei disturbi, in modo particolare all'inizio della terapia.
- Il bisoprololo deve essere utilizzato con cautela in pazienti con bradicardia con battiti al minuto da 50 a 60 prima dell'inizio della terapia.
- Non deve essere somministrato il bisoprololo in pazienti affetti da feocromocitoma (vedere anche paragrafo 4.3), fino a dopo il blocco dei recettori alfa.
- Psoriasi preesistente o esistente; si deve somministrare bisoprololo solo dopo un'attenta valutazione rischio/beneficio.

L'inizio del trattamento con bisoprololo necessita di un monitoraggio regolare, in modo particolare nel caso di trattamento di pazienti anziani. Non si deve interrompere bruscamente la terapia con bisoprololo, a meno che questo non sia chiaramente indicato. In pazienti affetti da ischemia cardiaca, in caso di interruzione brusca del trattamento c'è il rischio di infarto del miocardio e morte improvvisa. Per maggiori informazioni consultare il paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Combinazioni controindicate

- Floctafenina: i beta-bloccanti possono impedire le reazioni compensatorie cardiovascolari associate all'ipotensione o allo shock che possono essere indotti dalla floctafenina.
- Sultopride: non si deve somministrare il bisoprololo in associazione con sultopride in quanto ciò aumenta il rischio di aritmia ventricolare.

Combinazioni non raccomandate

- Calcio antagonisti (verapamil, diltiazem, bepridil): influenza negativa sulla contrattilità, sulla conduzione atrioventricolare e sulla pressione sanguigna. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con beta-bloccanti può provocare ipotensione profonda e blocco atrio-ventricolare.
- Farmaci antiipertensivi ad azione centrale (per es. clonidina): l'uso concomitante di antiipertensivi ad azione centrale può provocare una riduzione del battito cardiaco, della gittata cardiaca e della vasodilatazione. Una brusca interruzione può indurre l'aumento del rischio di "ipertensione da rimbalzo".
- Inibitori della monoamminaossidasi (eccetto gli inibitori MAO-B): aumentato effetto ipotensivo dei beta-bloccanti ma anche rischio di crisi ipertensive.

Combinazioni da adottare con cautela

- Farmaci antiaritmici appartenenti alla classe I (ad es. disopiramide, chinidina): l'effetto sul tempo di conduzione atriale può essere potenziato e l'effetto inotropo negativo può essere aumentato. (E' richiesto uno stretto monitoraggio clinico ed ECG).
- Farmaci antiaritmici appartenenti alla classe III (ad es. amiodarone): l'effetto sul tempo di conduzione atriale può essere potenziato.
- Calcio antagonisti appartenenti alla classe chimica delle diidropiridine (per es. nifedipina): l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e non può essere escluso un aumento del rischio di un ulteriore deterioramento della funzionalità ventricolare in pazienti con insufficienza cardiaca.
- Farmaci parasimpaticomimetici (compreso tacrina e galantamina): il tempo di conduzione atrio ventricolare e il rischio di bradicardia può aumentare.
- Agenti beta-bloccanti topici, inclusi nei colliri per il trattamento del glaucoma, hanno effetti aggiuntivi.
- L'insulina ed altri farmaci anti-diabetici a somministrazione orale: intensificazione dell'effetto di diminuzione della glicemia. Il blocco del beta-adrenorecettore può mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.
- Agenti anestetici: attenuazione della tachicardia riflessa ed aumento del rischio di ipotensione.
- La continuazione del blocco beta riduce il rischio di aritmia durante l'induzione e l'intubazione. L'anestesista deve essere informato quando il paziente sta assumendo bisoprololo.
- Glicosidi digitali: riduzione della frequenza cardiaca, aumento del tempo di conduzione atrio-ventricolare.
- Derivati dell'ergotamina: esacerbazione dei disturbi circolatori periferici.
- Beta-simpaticomimetici: la combinazione con bisoprololo può ridurre l'effetto di entrambi gli agenti.
- Agenti simpaticomimetici attivi sui recettori alfa e beta: la combinazione con bisoprololo può provocare un aumento della pressione ematica.
- L'uso concomitante con agenti antiipertensivi e con altri farmaci che potenzialmente possono abbassare la pressione arteriosa può aumentare il rischio di ipotensione.
- Per il trattamento di reazioni allergiche possono essere necessarie dosi più alte di epinefrina.
- Antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine ed altri agenti antipertensivi: aumento dell'effetto di diminuzione della pressione sanguigna.
- Baclofene: aumento dell'attività antipertensiva.
- Prodotti di contrasto iodati: i beta-bloccanti possono impedire le reazioni compensatorie cardiovascolari associate all'ipotensione o allo shock indotto dai prodotti di contrasto iodati.
- FANS: diminuzione dell'effetto antipertensivo (inibizione della prostaglandina ad effetto vasodilatatore ad opera dei FANS e ritenzione di acqua e sodio con FANS a base di pirazolone).

Combinazioni da considerare

- Meflochina: aumento del rischio di bradicardia.
- Corticosteroidi: diminuzione dell'effetto antipertensivo dovuta alla ritenzione di acqua e sodio.
- Rifampicina: leggera riduzione dell'emivita di bisoprololo probabilmente dovuta all'induzione di enzimi epatici metabolizzanti del farmaco. Normalmente non è richiesto un aggiustamento posologico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il bisoprololo ha effetti farmacologici che possono causare effetti dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale, gli agenti bloccanti del beta-adrenorecettore riducono la perfusione placentare, il che è stato associato a ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto o travaglio precoce). Nel feto e nel neonato possono verificarsi reazioni avverse (ad es. ipoglicemia, bradicardia). Qualora fosse necessario il trattamento con agenti bloccanti del beta-adrenorecettore, è preferibile utilizzare gli agenti bloccanti del beta₁-adrenorecettore.

Non si deve utilizzare bisoprololo in gravidanza a meno che questo non sia strettamente necessario. Qualora il trattamento con bisoprololo fosse considerato necessario, il flusso sanguigno utero-placentare e la crescita fetale devono essere monitorati. In caso di effetti dannosi per la gravidanza o per il feto, si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo. Il neonato deve essere strettamente monitorato. Generalmente, i sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano entro i primi 3 giorni.

Allattamento

Non è noto se bisoprololo venga escreto nel latte umano. Per questo motivo l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione di bisoprololo.

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

A causa di differenze individuali nella risposta al medicinale, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari può essere compromessa. Di ciò si deve tener conto soprattutto all'inizio del trattamento, in seguito a variazioni del medicinale ed in caso di assunzione contemporanea di alcool.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati sono generalmente attribuibili alle proprietà farmacologiche degli agenti beta-bloccanti.

La frequenza degli effetti indesiderati è stata definita come segue: Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi psichiatrici

Non comune: disturbi del sonno, depressione
Raro: incubi, allucinazioni

Patologie del sistema nervoso

Comune: capogiri*, cefalea*, affaticamento, vertigini
Raro: sincope

Patologie dell'occhio

Raro: riduzione del flusso lacrimale
Molto raro: congiuntiviti

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: compromissione dell'udito

Patologie cardiache

Non comune: disturbi dello stimolo-AV (conduzione AV rallentata o aumento del blocco AV già esistente), bradicardia, peggioramento dell'insufficienza cardiaca

Patologie vascolari

Comune: sensazione di freddo o intorpidimento alle estremità, sindrome di Raynaud, aggravamento di una esistente claudicatio intermittens, ipotensione
Non comune: ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: broncospasmo in pazienti con asma bronchiale o anamnesi con una storia di malattia ostruttiva delle vie aeree
Raro: riniti allergiche

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e costipazione

Patologie epatobiliari

Raro: epatiti

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: reazioni di ipersensibilità (prurito, rossore, eruzione cutanea)

Molto raro: gli agenti β -bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre eruzioni cutanee psoriasi-simili, alopecia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: debolezza muscolare e crampi, artropatia

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: disturbi della potenza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento*

Non comune: astenia

Esami diagnostici

Raro: aumento degli enzimi epatici (ALAT, ASAT), aumento dei trigliceridi, ipoglicemia, comparsa di anticorpi antinucleo con sintomi clinici eccezionali come sindrome lupus eritematoso, che svanisce interrompendo il trattamento.

*Questi sintomi si manifestano soprattutto nelle fasi iniziali della terapia. Generalmente sono sintomi di media intensità e spesso scompaiono 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi attesi più comuni conseguenti ad un sovradosaggio di bisoprololo sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta, disturbi della conduzione e ipoglicemia. Esiste un'ampia variabilità inter-individuale nella sensibilità ad una elevata dose di bisoprololo e probabilmente i pazienti con insufficienza cardiaca sono molto sensibili.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto ed un trattamento sintomatico e di supporto deve essere effettuato. Si deve evitare il riassorbimento di bisoprololo nel tratto gastrointestinale; possono essere usati una lavanda gastrica o la somministrazione di sostanze adsorbenti (cioè carbone attivo) ed un agente lassativo (cioè solfato di sodio). La respirazione deve essere monitorata e, se necessario, deve essere iniziata la respirazione artificiale. Il broncospasmo deve essere neutralizzato da una terapia broncodilatatoria come isoprenalina o farmaci beta₂-simpaticomimetici. Le complicazioni cardiovascolari devono essere trattate sintomaticamente. Il blocco AV (di secondo o terzo grado) richiede un attento monitoraggio e deve essere trattato con infusione di isoprenalina o l'inserimento di un pacemaker cardiaco transvenoso. La bradicardia deve essere trattata con atropina per via endovenosa (o M-metil-atropina). La caduta della pressione sanguigna o lo shock devono essere trattati con agenti sostitutivi del plasma e vasopressori.

L'ipoglicemia può essere trattata con glucosio per via endovenosa.

Dati limitati suggeriscono che bisoprololo è difficilmente dializzabile.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti beta₁-bloccanti selettivi

Codice ATC: C07 AB07

Meccanismo d'azione

Il bisoprololo è un potente agente bloccante del beta₁-adrenorecettore altamente selettivo, privo di attività intrinseca simpaticomimetica. Come per altri agenti beta-bloccanti, non è chiaro il meccanismo di azione nell'ipertensione. Tuttavia, è noto che il bisoprololo abbassa notevolmente l'attività plasmatica della renina.

In pazienti affetti da angina, il blocco dei beta-recettori riduce il movimento cardiaco e riduce, in questo modo, la richiesta di ossigeno.

Il bisoprololo ha proprietà anestetiche locali simili al propanolo.

Il bisoprololo ha una scarsa affinità per il recettore beta₂ nella muscolatura liscia dei bronchi e dei vasi e per il recettore beta₂ della regolazione metabolica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il bisoprololo è assorbito quasi completamente dal tratto gastrointestinale. Insieme ad un piccolissimo effetto di primo passaggio nel fegato, ciò ha come risultato un'elevata biodisponibilità, pari approssimativamente al 90%. Il legame del bisoprololo alle proteine plasmatiche è di circa il 30%. Il volume di distribuzione è pari a 3,5 l/kg; la clearance totale è approssimativamente 15 l/ora.

L'emivita plasmatica di eliminazione (10-12 ore) garantisce l'efficacia nell'arco delle 24 ore con una sola somministrazione giornaliera.

Il bisoprololo è escreto dal corpo attraverso due vie: il 50% è metabolizzato dal fegato in metaboliti inattivi che sono poi escreti dai reni. Il restante 50% è escreto dai reni in forma non metabolizzata. Siccome il processo di eliminazione avviene nella stessa misura nei reni e nel fegato, non è richiesto un aggiustamento posologico nel caso di pazienti con funzionalità epatica compromessa o insufficienza renale.

Le cinetiche del bisoprololo sono lineari e indipendenti dall'età del paziente.

Nel caso di pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica (NYHA fase III), i livelli plasmatici di bisoprololo sono più alti e l'emivita è prolungata rispetto a volontari sani. La concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario è pari a 64 ± 21 ng/ml ad una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è di 17 ± 5 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o potenziale cancerogeno

Come altri beta-bloccanti, il bisoprololo ad alte dosi ha provocato tossicità materna (ridotta assunzione di cibo e ridotto peso corporeo) ed una tossicità embrio/fetale (aumentata incidenza di riassorbimenti, ridotto peso alla nascita della prole, sviluppo fisico ritardato) ma non si è manifestato teratogeno.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Cellulosa microcristallina

Calcio idrogeno fosfato

Amido di mais pregelatinizzato

Crospovidone

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa

Macrogol 400

Titanio diossido (E171)

Ferro Ossido giallo (E172)

Ferro Ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni in blister in PVC/PE/PVDC/Alluminio (con o senza bustina di alluminio).

1 anno in contenitori per compresse in HDPE.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Contenitore in HDPE:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nel contenitore originale.

Tenere il contenitore ben chiuso.

Blister in PVC/PE/PVDC/AL e blister in PVC/PE/PVDC/AL in bustine di alluminio:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

20, 30, 50 o 100 compresse in blister in PVC/PE/PVDC/AL.

20, 30, 50 o 100 compresse in blister in PVC/PE/PVDC/AL in bustina di alluminio.

30 o 50 compresse in contenitore in HDPE.

14, 28 o 56 compresse in blister in PVC/PE/PVDC/AL.

14, 28 o 56 compresse in blister in PVC/PE/PVDC/AL in bustina di alluminio.

50 compresse (50x1) in blister perforato per unità di dose in PVC/PE/PVDC/AL

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A.

Via D. Scarlatti,31

20124 Milano

8 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 037130022

BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 037130034

BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 037130059

BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 037130073

BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL in
bustina di Al AIC 037130097

BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL in
bustina di Al AIC 037130111

BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL in
bustina di Al AIC 037130123

BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL in
bustina di Al AIC 037130147

BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE AIC
037130299

BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in flacone HDPE AIC
037130301

BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 037130010

BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 037130046

BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 037130061

BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL in bustina di Al AIC 037130085
BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL in bustina di Al AIC 037130109
BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL in bustina di Al AIC 037130135
BISOPROLOLO EG "5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse (50x1) in blister monodose PVC/PE/PVDC/AL AIC 037130337

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
28 Dicembre 2006

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisoprololo EG 10 mg Compresse rivestite con film.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di bisoprololo emifumarato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

La compressa ha una colorazione che varia dal giallo all'arancio, rotonda, biconvessa, con una tacca su entrambi i lati e con "BSL10" stampato in rilievo su un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Ipertensione.
- Angina pectoris stabile cronica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse Bisoprololo EG 10 mg sono per uso orale.
Il trattamento con bisoprololo costituisce, solitamente, una terapia a lungo termine.

Il dosaggio deve essere aggiustato individualmente. Si raccomanda di partire con la dose più bassa possibile. In alcuni pazienti, può essere adeguato un dosaggio pari a 5 mg/die. Il dosaggio abituale è di 10 mg somministrati una volta al giorno. Il dosaggio massimo raccomandato è di 20 mg/die.

Le compresse devono essere assunte al mattino. Devono essere deglutite con un liquido e non devono essere masticate. .

Pazienti con compromissione renale

Nel caso di pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) il dosaggio non deve essere superiore a 10 mg/die. Questo dosaggio può essere diviso eventualmente

a metà. Dati limitati suggeriscono che bisoprololo non è eliminato dalla dialisi. I pazienti sottoposti a dialisi non richiedono alcuna dose aggiuntiva.

Pazienti con grave compromissione epatica

In pazienti con grave disfunzione epatica si raccomanda una dose massima giornaliera di 10 mg di bisoprololo emifumarato.

Pazienti anziani

Normalmente non è richiesto alcun aggiustamento posologico. Si raccomanda di partire con la dose più bassa possibile.

Bambini al di sotto di 12 anni e adolescenti

Non c'è esperienza pediatrica su questo medicinale. Per questo motivo il suo uso non è raccomandato.

Interruzione del trattamento:

Il trattamento non deve essere interrotto bruscamente, specialmente in pazienti con ischemia cardiaca (vedere anche paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"). Diminuire il dosaggio gradualmente dimezzando la dose di settimana in settimana.

4.3 Controindicazioni

- Insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di insufficienza cardiaca non compensata che richiede una terapia inotropica endovenosa.
- Shock cardiogeno.
- Blocco AV di secondo o terzo grado (senza un pacemaker).
- Sindrome del seno malato.
- Blocco senoatriale.
- Bradicardia sintomatica (meno di 50 battiti al minuto prima dell'inizio della terapia).
- Ipotensione sintomatica (pressione sanguigna sistolica inferiore a 100 mm Hg).
- Asma bronchiale grave o malattia polmonare cronica ostruttiva grave.
- Gravi forme della malattia occlusiva arteriosa periferica o gravi forme della sindrome di Raynaud.
- Acidosi metabolica.
- Ipersensibilità a bisoprololo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati.
- Feocromocitoma non trattato (vedere anche paragrafo 4.4).
- Combinazioni di floctafenina e sultopride (vedere anche paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sono utilizzate altre formulazioni di medicinali contenenti bisoprololo. L'uso di agenti beta-bloccanti in questa indicazione necessita un approccio molto cauto e deve iniziare con una fase di titolazione molto rigorosa. In questa fase sono necessari incrementi non tutti possibili con il medicinale attuale. Questo prodotto, quindi, non deve essere utilizzato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

Non è raccomandata l'assunzione concomitante di amiodarone in considerazione del rischio di automatismo della contrattilità e anomalie della conduzione (soppressione delle reazioni compensatorie del simpatico).

Utilizzare bisoprololo con cautela in caso di:

- Broncospasmo (asma bronchiale, malattia respiratoria ostruttiva): in caso di asma bronchiale o di altre patologie respiratorie ostruttive croniche, che possono indurre sintomi, deve essere somministrata contemporaneamente una terapia broncodilatatoria. Occasionalmente, in pazienti affetti da asma, può aumentare la resistenza delle vie respiratorie. In questo caso può essere necessario aumentare il dosaggio degli stimolanti beta₂. Prima dell'inizio del trattamento si raccomanda di effettuare un test respiratorio funzionale.
- L'anestesista deve essere a conoscenza dell'utilizzo di beta-bloccanti in pazienti sottoposti ad anestesia generale. Se si ritiene necessario interrompere la terapia con beta-bloccanti prima dell'intervento chirurgico, bisogna farlo gradualmente e completamente nel giro di 48 ore precedenti all'anestesia.

- Diabete mellito con ampie fluttuazioni della glicemia; i sintomi di ipoglicemia possono essere mascherati. Durante il trattamento con bisoprololo i livelli di glicemia devono essere monitorati.
- Tireotossicosi, i sintomi adrenergici possono essere mascherati.
- Pazienti con malattia epatica.
- Digiuno.
- Terapia desensibilizzante in corso.
Come nel caso di altri agenti beta-bloccanti, il bisoprololo può aumentare sia la sensibilità verso allergeni che la gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con adrenalina non dà sempre l'effetto terapeutico atteso.
- Blocco AV di primo grado.
- Angina di Prinzmetal; gli agenti beta-bloccanti possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina in pazienti affetti da angina di Prinzmetal. Patologie circolatorie periferiche, quali fenomeni di Raynaud e claudicazione intermittente: può verificarsi una intensificazione dei disturbi, in modo particolare all'inizio della terapia.
- Il bisoprololo deve essere utilizzato con cautela in pazienti con bradicardia con battiti al minuto da 50 a 60 prima dell'inizio della terapia.
- Non deve essere somministrato il bisoprololo in pazienti affetti da feocromocitoma (vedere anche paragrafo 4.3), fino a dopo il blocco dei recettori alfa.
- Psoriasi preesistente o esistente; si deve somministrare bisoprololo solo dopo un'attenta valutazione rischio/beneficio.

L'inizio del trattamento con bisoprololo necessita di un monitoraggio regolare, in modo particolare nel caso di trattamento di pazienti anziani. Non si deve interrompere bruscamente la terapia con bisoprololo, a meno che questo non sia chiaramente indicato. In pazienti affetti da ischemia cardiaca, in caso di interruzione brusca del trattamento c'è il rischio di infarto del miocardio e morte improvvisa. Per maggiori informazioni consultare il paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Combinazioni controindicate

- Floctafenina: i beta-bloccanti possono impedire le reazioni compensatorie cardiovascolari associate all'ipotensione o allo shock che possono essere indotti dalla floctafenina.
- Sultopride: non si deve somministrare il bisoprololo in associazione con sultopride in quanto ciò aumenta il rischio di aritmia ventricolare.

Combinazioni non raccomandate

- Calcio antagonisti (verapamil, diltiazem, bepridil): influenza negativa sulla contrattilità, sulla conduzione atrioventricolare e sulla pressione sanguigna. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con beta-bloccanti può provocare ipotensione profonda e blocco atrio-ventricolare.
- Farmaci antiipertensivi ad azione centrale (per es. clonidina): l'uso concomitante di antiipertensivi ad azione centrale può provocare una riduzione del battito cardiaco, della gittata cardiaca e della vasodilatazione. Una brusca interruzione può indurre l'aumento del rischio di "ipertensione da rimbalzo".
- Inibitori della monoamminaossidasi (eccetto gli inibitori MAO-B): aumentato effetto ipotensivo dei beta-bloccanti ma anche rischio di crisi ipertensive.

Combinazioni da adottare con cautela

- Farmaci antiaritmici appartenenti alla classe I (ad es. disopiramide, chinidina): l'effetto sul tempo di conduzione atriale può essere potenziato e l'effetto inotropo negativo può essere aumentato. (E' richiesto uno stretto monitoraggio clinico ed ECG).
- Farmaci antiaritmici appartenenti alla classe III (ad es. amiodarone): l'effetto sul tempo di conduzione atriale può essere potenziato.
- Calcio antagonisti appartenenti alla classe chimica delle diidropiridine (per es. nifedipina): l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e non può essere escluso un aumento del

rischio di un ulteriore deterioramento della funzionalità ventricolare in pazienti con insufficienza cardiaca.

- Farmaci parasimpaticomimetici (compreso tacrina e galantamina): il tempo di conduzione atrio ventricolare e il rischio di bradicardia può aumentare.
 - Agenti beta-bloccanti topici, inclusi nei colliri per il trattamento del glaucoma, hanno effetti aggiuntivi.
 - L'insulina ed altri farmaci anti-diabetici a somministrazione orale: intensificazione dell'effetto di diminuzione della glicemia. Il blocco del beta-adrenorecettore può mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.
 - Agenti anestetici: attenuazione della tachicardia riflessa ed aumento del rischio di ipotensione.
 - La continuazione del blocco beta riduce il rischio di aritmia durante l'induzione e l'intubazione. L'anestesista deve essere informato quando il paziente sta assumendo bisoprololo.
 - Glicosidi digitalici: riduzione della frequenza cardiaca, aumento del tempo di conduzione atrio-ventricolare.
 - Derivati dell'ergotamina: esacerbazione dei disturbi circolatori periferici.
- Beta-simpaticomimetici: la combinazione con bisoprololo può ridurre l'effetto di entrambi gli agenti.
- Agenti simpaticomimetici attivi sui recettori alfa e beta: la combinazione con bisoprololo può provocare un aumento della pressione ematica.
 - L'uso concomitante con agenti antiipertensivi e con altri farmaci che potenzialmente possono abbassare la pressione arteriosa può aumentare il rischio di ipotensione.
 - Per il trattamento di reazioni allergiche possono essere necessarie dosi più alte di epinefrina.
 - Antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine ed altri agenti antiipertensivi: aumento dell'effetto di diminuzione della pressione sanguigna.
 - Baclofene: aumento dell'attività antiipertensiva.
 - Prodotti di contrasto iodati: i beta-bloccanti possono impedire le reazioni compensatorie cardiovascolari associate all'ipotensione o allo shock indotto dai prodotti di contrasto iodati.
 - FANS: riduzione dell'effetto antiipertensivo (inibizione della prostaglandina ad effetto vasodilatatore ad opera dei FANS e ritenzione di acqua e sodio con FANS a base di pirazolone).

Combinazioni da considerare

- Meflochina: aumento del rischio di bradicardia.
- Corticosteroidi: diminuzione dell'effetto antiipertensivo dovuta alla ritenzione di acqua e sodio.
- Rifampicina: leggera riduzione dell'emivita di bisoprololo probabilmente dovuta all'induzione di enzimi epatici metabolizzanti del farmaco. Normalmente non è richiesto un aggiustamento posologico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il bisoprololo ha effetti farmacologici che possono causare effetti dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale, gli agenti bloccanti del beta-adrenorecettore riducono la perfusione placentare, il che è stato associato a ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto o travaglio precoce. Nel feto e nel neonato possono verificarsi reazioni avverse (ad es. ipoglicemia, bradicardia). Qualora fosse necessario il trattamento con agenti bloccanti del beta-adrenorecettore, è preferibile utilizzare gli agenti bloccanti del beta₁-adrenorecettore.

Non si deve utilizzare bisoprololo in gravidanza a meno che questo non sia strettamente necessario. Qualora il trattamento con bisoprololo fosse considerato necessario, il flusso sanguigno utero-placentare e la crescita fetale devono essere monitorati. In caso di effetti dannosi per la gravidanza o per il feto, si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo. Il neonato deve essere strettamente monitorato. Generalmente, i sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano entro i primi 3 giorni.

Allattamento

Non è noto se bisoprololo venga escreto nel latte umano. Per questo motivo l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione di bisoprololo.

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

A causa di differenze individuali nella risposta al medicinale, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari può essere compromessa. Di ciò si deve tener conto soprattutto all'inizio del trattamento, in seguito a variazioni del medicinale ed in caso di assunzione contemporanea di alcool.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati sono generalmente attribuibili alle proprietà farmacologiche degli agenti beta-bloccanti.

La frequenza degli effetti indesiderati è stata definita come segue: Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi psichiatrici

Non comune: disturbi del sonno, depressione

Raro: incubi, allucinazioni

Patologie del sistema nervoso

Comune: capogiri*, cefalea*, affaticamento, vertigine

Raro: sincope

Patologie dell'occhio

Raro: riduzione del flusso lacrimale

Molto raro: congiuntivite

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: compromissione dell'udito

Patologie cardiache

Non comune: disturbi dello stimolo-AV (conduzione AV rallentata o aumento del blocco AV già esistente), bradicardia, peggioramento dell'insufficienza cardiaca

Patologie vascolari

Comune: sensazione di freddo o intorpidimento alle estremità, sindrome di Raynaud, aggravamento di una esistente claudicatio intermittens, ipotensione

Non comune: ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: broncospasmo in pazienti con asma bronchiale o anamnesi con una storia di malattia ostruttiva delle vie aeree

Raro: riniti allergiche

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e costipazione

Patologie epatobiliari

Raro: epatiti

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: reazione di ipersensibilità (prurito, calore, eruzione cutanea)

Molto raro: gli agenti β -bloccanti possono provocare un peggioramento della psoriasi o indurre rash psoriasi-simili, alopecia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: debolezza muscolare e crampi, artropatia

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: disturbi della potenza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento*

Non comune: astenia

Esami diagnostici

Raro: aumento degli enzimi epatici (ALAT, ASAT), aumento dei trigliceridi, ipoglicemia, sviluppo di anticorpi antinucleari con sintomi clinici eccezionali come la sindrome del lupus eritematoso, che scompare dopo aver terminato il trattamento.

*Questi sintomi si manifestano soprattutto all'inizio della terapia. Generalmente sono sintomi di media intensità e spesso scompaiono 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi attesi più comuni conseguenti ad un sovradosaggio di bisoprololo sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta, disturbi della conduzione e ipoglicemia. Esiste un'ampia variabilità inter-individuale nella sensibilità ad una elevata dose di bisoprololo e probabilmente i pazienti con insufficienza cardiaca sono molto sensibili.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto ed un trattamento sintomatico e di supporto deve essere effettuato. Si deve evitare il riassorbimento di bisoprololo nel tratto gastrointestinale; possono essere usati una lavanda gastrica o la somministrazione di sostanze adsorbenti (cioè il carbone attivo) ed un agente lassativo (cioè solfato di sodio). La respirazione deve essere monitorata e, se necessario, deve essere iniziata la respirazione artificiale. Il broncospasmo deve essere neutralizzato da una terapia broncodilatatoria come isoprenalina o farmaci beta₂-simpaticomimetici. Le complicazioni cardiovascolari devono essere trattate sintomaticamente. Il blocco AV (di secondo o terzo grado) richiede un attento monitoraggio e deve essere trattato con infusione di isoprenalina o l'inserimento di un pacemaker cardiaco transvenoso. La bradicardia deve essere trattata con atropina per via endovenosa (o M-metil-atropina). La caduta della pressione sanguigna o lo shock devono essere trattati con agenti sostitutivi del plasma e vasopressori.

L'ipoglicemia può essere trattata con glucosio per via endovenosa.

Dati limitati suggeriscono che bisoprololo è difficilmente dializzabile.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

Agenti beta₁-bloccanti selettivi, Codice ATC: C07 AB07

Meccanismo d'azione

Bisoprololo è un potente agente bloccante del beta₁-adrenorecettore altamente selettivo, privo di attività intrinseca simpaticomimetica. Come per altri agenti beta-bloccanti, non è chiaro il meccanismo di azione nell'ipertensione. Tuttavia, è noto che bisoprololo abbassa notevolmente l'attività plasmatica della renina.

In pazienti affetti da angina, il blocco dei beta-recettori riduce il movimento cardiaco e riduce, in questo modo, la richiesta di ossigeno.

Il bisoprololo ha proprietà anestetiche locali simili al propanolo.

Il bisoprololo ha una scarsa affinità per il recettore beta2 nella muscolatura liscia dei bronchi e dei vasi e per il recettore beta2 della regolazione metabolica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il bisoprololo è assorbito quasi completamente dal tratto gastrointestinale. Insieme ad un piccolissimo effetto di primo passaggio nel fegato, ciò ha come risultato un'elevata biodisponibilità, pari approssimativamente al 90%. Il legame di bisoprololo alle proteine plasmatiche è di circa il 30%. Il volume di distribuzione è pari a 3,5 l/kg. La clearance totale è approssimativamente 15 l/ora.

L'emivita plasmatica di eliminazione (10-12 ore) garantisce l'efficacia nell'arco delle 24 ore con una sola somministrazione giornaliera.

Il bisoprololo è escreto dal corpo attraverso due vie: il 50% è metabolizzato dal fegato in metaboliti inattivi che sono poi escreti dai reni. Il restante 50% è escreto dai reni in forma non metabolizzata. Siccome il processo di eliminazione avviene nella stessa misura nei reni e nel fegato, non è richiesto un aggiustamento posologico nel caso di pazienti con funzionalità epatica compromessa o insufficienza renale.

Le cinetiche del bisoprololo sono lineari e indipendenti dall'età del paziente.

Nel caso di pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica (NYHA fase III), i livelli plasmatici di bisoprololo sono più alti e l'emivita è prolungata rispetto a volontari sani. La concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario è pari a 64 ± 21 ng/ml ad una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è di 17 ± 5 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o potenziale cancerogeno

Come altri beta-bloccanti, il bisoprololo ad alte dosi ha provocato tossicità materna (ridotta assunzione di cibo e ridotto peso corporeo) ed una tossicità embrio/fetale (aumentata incidenza di riassorbimenti, ridotto peso alla nascita della prole, sviluppo fisico ritardato) ma non si è manifestato teratogeno.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Cellulosa microcristallina
Calcio idrogeno fosfato
Amido di mais pregelatinizzato
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa
Macrogol 400
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni in blister in PVC/PE/PVDC/Alluminio (con o senza bustina di alluminio) 1 anno in contenitori per compresse in HDPE.

6.4 Particolari precauzioni per la conservazione

Contenitore in HDPE:

Non conservare a temperature superiori a 25°C.

Conservare nel contenitore originale.

Tenere il contenitore ben chiuso.

Blister in PVC/PE/PVDC/AL e blister in PVC/PE/PVDC/AL in bustine di alluminio:

Non conservare a temperature superiori a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

20, 30, 50 o 100 compresse in blister in PVC/PE/PVDC/AL.

20, 30, 50 o 100 compresse in blister in PVC/PE/PVDC/AL in bustina di alluminio.

30 o 50 compresse in contenitore in HDPE.

14, 28 o 56 compresse in blister in PVC/PE/PVDC/AL.

14, 28 o 56 compresse in blister in PVC/PE/PVDC/AL in bustina di alluminio.

50 compresse (50x1) in blister perforato per unità di dose in PVC/PE/PVDC/AL

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A.
Via D. Scarlatti,31
20124 Milano

8 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 037130162

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 037130186

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 037130198

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 037130212

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL in bustina di Al AIC 037130236

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL in bustina di Al AIC 037130251

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL in bustina di Al AIC 037130263

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL in bustina di Al AIC 037130287

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in flacone HPDE AIC 037130313

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in flacone HPDE AIC 037130325

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 037130150

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 037130174

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 037130200

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL in
bustina di Al AIC 037130224

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL in
bustina di Al AIC 037130248

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL in
bustina di Al AIC 037130275

BISOPROLOLO EG "10 mg compresse rivestite con film" 50 compresse (50x1) in blister monodose
PVC/PE/PVDC/AL AIC 037130349

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 Dicembre 2006

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco