

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisoprololo Actavis 5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa Bisoprololo Actavis 5 mg contiene 4,24 mg di bisoprololo, equivalenti a 5 mg di bisoprololo fumarato.

Eccipiente con effetto noto: Ogni compressa contiene 135,20 mg di lattosio monoidrato per compressa.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Le compresse di Bisoprololo Actavis 5 mg sono di colore giallo chiaro chiazzato, rotonde e convesse identificate con le seguenti marcature: BI al centro, sopra la linea di incisione, e 5 sotto la linea. La compressa può essere suddivisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione  
Angina pectoris cronica stabile

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Modo di somministrazione

Le compresse di bisoprololo sono per uso orale.

La compressa deve essere inghiottita con una sufficiente quantità di liquidi (es. un bicchiere d'acqua). La compressa può essere assunta a stomaco pieno o a digiuno.

##### Posologia

La dose deve essere corretta caso per caso. Si raccomanda di partire con la dose più bassa possibile. In alcuni pazienti, può essere adeguato un dosaggio pari a 5 mg al giorno. La dose abituale è 10 mg una volta al giorno, fino a una dose massima raccomandata di 20 mg al giorno.

##### Popolazioni speciali

##### Pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa

In pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale da lieve a moderata, in genere non è necessaria una correzione della dose. Nel caso di pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) o epatica, il dosaggio non deve superare i 10 mg al giorno. Questo dosaggio può essere eventualmente suddiviso in due metà.

##### Anziani:

Di norma, non è richiesta una correzione della dose. Si raccomanda di partire con la dose più bassa possibile.

### Popolazione pediatrica

Le compresse di bisoprololo non sono raccomandate per l'uso nei bambini a causa dell'assenza di dati (vedere paragrafo 5.3).

### Sospensione del trattamento

Il trattamento non deve essere interrotto bruscamente (vedere paragrafo 4.4). Il dosaggio deve essere diminuito gradualmente dimezzando la dose di settimana in settimana.

## **4.3 Controindicazioni**

Bisoprololo è controindicato nei pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- insufficienza cardiaca acuta o episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropica per via endovena
- shock cardiogeno
- blocco atrio-ventricolare di II o III grado
- sindrome del nodo del seno
- blocco seno-atriale
  - bradicardia sintomatica con meno di 60 battiti al minuto prima dell'inizio della terapia
- ipotensione sintomatica (pressione arteriosa sistolica inferiore a 100 mm Hg)
- grave asma bronchiale o grave broncopneumopatia cronica ostruttiva
  - gravi forme di occlusione arteriosa periferica e gravi forme di sindrome di Raynaud
- acidosi metabolica
- feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4)
- associazioni con floctafenina e sultopride (vedere anche paragrafo 4.5)

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il bisoprololo deve essere usato con cautela in pazienti con ipertensione o angina pectoris associati ad insufficienza cardiaca

Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sono utilizzate altre formulazioni di prodotti 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 medicinale, quindi, non deve essere utilizzato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

L'assunzione concomitante di amiodarone deve avvenire con cautela, in considerazione del rischio di automatismo della contrattilità e anomalie della conduzione (soppressione delle reazioni compensatorie del simpatico).

In generale non è raccomandata l'associazione di bisoprololo a calcio-antagonisti del tipo di verapamil e diltiazem e a farmaci antipertensivi ad azione centrale (vedere anche paragrafo 4.5).

Il bisoprololo deve essere usato con cautela in caso di:

- broncospasmo (asma bronchiale, malattia ostruttiva delle vie respiratorie): in caso di asma bronchiale o di altre patologie polmonari 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 dei beta2-stimolanti. Prima dell'inizio del trattamento si raccomanda di effettuare un test respiratorio funzionale
- trattamento concomitante con farmaci anticolinesterasici (compresa tacrina): è possibile un aumento del tempo di conduzione atrio-ventricolare e/o della bradicardia (vedere anche paragrafo 4.5)

- trattamento concomitante con anestetici: attenuazione della tachicardia riflessa e aumento del rischio di ipotensione (vedere anche paragrafo 4.5.). Il beta-blocco prolungato riduce il rischio di aritmia durante l'induzione e l'intubazione. L'anestesista deve essere informato quando il paziente è trattato con bisoprololo. Se si ritiene necessario interrompere la terapia betabloccante prima di un intervento chirurgico, l'interruzione deve essere fatta gradualmente e completata circa 48 ore prima dell'anestesia
- mezzi di contrasto iodati: i beta-bloccanti possono impedire le reazioni cardiovascolari compensatorie associate a ipotensione o shock indotte dai mezzi di contrasto iodati.
- diabete mellito con ampie fluttuazioni della glicemia; i sintomi di ipoglicemia possono essere mascherati. I livelli glicemici devono essere monitorati durante il trattamento con bisoprololo
- tireotossicosi, possono mascherarsi sintomi adrenergici
- digiuno stretto
- 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 determina sempre l'effetto terapeutico atteso. Possono essere necessarie dosi più elevate di epinefrina (adrenalina).
- blocco atrio-ventricolare 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. L'utilizzo degli agenti bloccanti selettivi del beta<sub>1</sub>-adrenorecettore è possibile in caso di forme lievi e solo in associazione a un agente vasodilatatore.
- patologie arteriali occlusive periferiche, quali fenomeni di Raynaud e claudicazione intermittente: può verificarsi un'intensificazione dei disturbi, in modo particolare all'inizio della terapia.
- non deve essere somministrato bisoprololo a pazienti affetti da feocromocitoma (vedere paragrafo 4.3) fino a dopo il blocco dei recettori alfa.
- psoriasi preesistente o esistente. Si devono somministrare le compresse di bisoprololo solo dopo un'attenta valutazione rischio/beneficio.

L'inizio del trattamento con bisoprololo necessita un monitoraggio regolare, in modo particolare nel caso 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 esiste il rischio di infarto del miocardio e morte improvvisa. Per maggiori informazioni fare riferimento al paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Bisoprololo Actavis 5 mg compresse contiene 135,20 mg di lattosio monoidrato, quindi non deve essere somministrato ai pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, intolleranza alla Lapp lattasi, deficienza di Lapp lattasi o un malassorbimento di glucosio-galattosio.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Associazioni controindicate

Floctafenina: i beta-bloccanti possono impedire le reazioni compensatorie cardiovascolari associate all'ipotensione o allo shock che possono essere indotte dalla floctafenina.

Sultopride: non si deve somministrare bisoprololo in associazione a sultopride in quanto ciò aumenta il rischio di aritmia ventricolare.

##### Associazioni non raccomandate

Calcio-antagonisti del tipo verapamil e in misura minore del tipo diltiazem: influenza negativa su contrattilità e conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione intravenosa di verapamil in pazienti che sono in trattamento con betabloccanti può portare ad una marcata ipotensione e ad un blocco atrio-ventricolare.

Farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente (ad esempio clonidina, metildopa, guanfacina, moxonidina, rilmenidina): l'uso concomitante di farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente può indurre una riduzione della frequenza cardiaca, della gittata cardiaca e vasodilatazione). La brusca sospensione, può aumentare il rischio di "ipertensione rebound".

#### Associazioni da usare con cautela

Farmaci antiaritmici di classe I (es. disopiramide, chinidina): l'effetto sul tempo di conduzione atrioventricolare può essere potenziato e l'effetto inotropo negativo può essere aumentato (è richiesto un attento monitoraggio clinico e dell'ECG).

Farmaci antiaritmici di classe III (es. amiodarone): l'effetto sul tempo di conduzione atriale può essere potenziato (vedere paragrafo 4.4).

Calcio antagonisti diidropiridinici: l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e non può essere escluso il rischio di un ulteriore peggioramento dello stato funzionale della pompa ventricolare nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Farmaci parasimpaticomimetici (compresa tacrina); il tempo di conduzione atrio-ventricolare e/o la bradicardia possono essere potenziati (vedere anche paragrafo 4.4).

Altri agenti beta-bloccanti, comprese i beta bloccanti topici (ad es: le gocce oculari per il trattamento del glaucoma), possono avere un effetto additivo agli effetti sistemici di bisoprololo

Insulina e farmaci antidiabetici orali: aumento dell'effetto ipoglicemico. Il blocco dei beta-adrenorecettori può mascherare la comparsa di sintomi da ipoglicemia.

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

Agenti anestetici: attenuazione della tachicardia riflessa ed aumento del rischio di ipotensione (per maggiori informazioni relative all'anestesia vedere anche paragrafo 4.4.).

Derivati dell'ergotamina: esacerbazione dei disturbi circolatori periferici.

Agenti beta-simpaticomimetici (es. isoprenalina, dobutamina): l'associazione a bisoprololo può ridurre gli effetti di tali farmaci.

Simpaticomimetici che attivano sia gli alfa sia i beta adrenorecettori (ad. es. norepinefrina, epinefrina): la combinazione con bisoprololo potrebbe smascherare gli effetti vasoconstrictori mediati dagli alfa adrenorecettori di questi agenti che portano ad un incremento della pressione sanguigna e ad una claudicatio intermittens peggiorata. E' probabile che tali interazioni siano più probabili con beta bloccanti non selettivi.

Antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine ed altri agenti antipertensivi e altri farmaci con il potenziale di abbassare la pressione sanguigna: aumento del rischio di ipotensione.

Baclofene: aumento dell'attività antipertensiva

Amifostina: aumento dell'attività ipotensiva

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS): i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo di bisoprololo (inibizione della prostaglandina ad effetto vasodilatante ad opera dei FANS e ritenzione di acqua e sodio con FANS a base di pirazolone).

#### Associazioni da tenere presente

Meflochina: aumento del rischio di bradicardia.

Corticosteroidi: diminuzione dell'effetto antipertensivo a causa della ritenzione di acqua e di sodio.

Inibitori della monoamino ossidasi (eccetto inibitori MAO-B): effetto ipotensivo aumentato dei betabloccanti ma anche rischio di crisi ipertensive.

Rifampicina: Lieve riduzione dell'emivita del bisoprololo a causa dell'induzione di enzimi epatici metabolizzanti farmaci. Di solito non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

#### 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 spontaneo o travaglio precoce. Nel feto e nel neonato possono verificarsi reazioni avverse (es. ipoglicemia, bradicardia). Qualora fosse necessario il trattamento con agenti bloccanti del beta-adrenorecettore, è preferibile utilizzare gli agenti bloccanti del beta1-adrenorecettore.

Il bisoprololo non deve essere usato in gravidanza, se non chiaramente indicato. 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 il bisoprololo venga escreto nel latte umano, pertanto l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione del farmaco.

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

Questo prodotto medicinale potrebbe alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

In uno studio effettuato su pazienti affetti da patologie cardiache coronariche è stato rilevato che bisoprololo non ha compromesso la capacità di guidare. Tuttavia, a causa di differenze individuali nella risposta al prodotto 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

Per classificare il verificarsi di effetti indesiderati è stata impiegata la seguente terminologia:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ),

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ),

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

Disturbi del sistema immunitario

Raro: rinite allergica, comparsa di anticorpi antinucleari con sintomi clinici eccezionali come la sindrome del lupus, destinata a scomparire al termine del trattamento

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: aumento dei trigliceridi, ipoglicemia

Molto raro: shock ipoglicemico

Disturbi psichiatrici

Non comune: disturbi del sonno, depressione

Raro: incubi, allucinazioni

Patologie del sistema nervoso

Comune: stanchezza, esaurimento, capogiri\*, cefalea\*

Raro: sincope

Patologie dell'occhio

Raro: riduzione del flusso lacrimale (da considerare nel caso in cui il paziente faccia uso di lenti a contatto)

Molto raro: congiuntivite

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: disordini dell'udito

Patologie cardiache

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

Patologie vascolari

Comune: sensazione di freddo o intorpidimento delle estremità, ipotensione, sindrome di Raynaud, incremento degli episodi di claudicazione intermittente già esistente.

Non comune: ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: broncospasmo in pazienti affetti da asma bronchiale o con anamnesi di malattia ostruttiva delle vie respiratorie.

Raro: Rinite allergica

Patologie gastrointestinali

Comune: disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e stipsi

Patologie epatobiliari

Rara: epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Molto raro: gli agenti beta-bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre eruzione cutanea simile alla psoriasi, 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 dei trigliceridi, aumento dei livelli degli enzimi epatici (ALAT, ASAT)

\*Questi sintomi compaiono principalmente all'inizio della terapia, generalmente sono lievi e di solito scompaiono entro 1-2 settimane

## 4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I segni attesi più comuni conseguenti al sovradosaggio di un beta-bloccante sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. Ad oggi sono stati riferiti alcuni casi di sovradosaggio con bisoprololo (massimo: 2000 mg). Sono state osservate bradicardia e/o ipotensione. Tutti i pazienti si sono ristabiliti. La sensibilità a una singola dose elevata di bisoprololo varia ampiamente da persona a persona e i pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili.

## Trattamento

In generale, in caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto e deve essere effettuato un trattamento sintomatico e di supporto. In base all'azione farmacologica attesa e alle raccomandazioni per altri beta-bloccanti, occorre prendere in considerazione le seguenti misure generali, come da esigenze cliniche.

Bradicardia: somministrare atropina per via endovenosa. Se la risposta è inadeguata, è possibile somministrare con cautela isoprenalina o un altro agente con proprietà cronotrope positive. In alcune circostanze può rivelarsi necessario l'inserimento di un pacemaker transvenoso.

Ipotensione: somministrare fluidi e vasopressori per via endovenosa. La somministrazione di glucagone per via endovenosa può risultare d'aiuto.

Blocco AV (di II o III grado): i pazienti devono essere attentamente monitorati e trattati con infusione di isoprenalina o inserimento di un pacemaker cardiaco transvenoso.

Peggioramento acuto dell'insufficienza cardiaca: somministrare per via endovenosa diuretici, agenti inotropi e vasodilatatori.

Broncospasmi: somministrare terapia broncodilatatoria come isoprenalina, farmaci beta2-simpaticomimetici e/o aminofillina.

Ipoglicemia: somministrare glucosio per via endovenosa.

La quantità limitata di dati disponibili suggerisce che il bisoprololo è difficilmente dializzabile.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti selettivi, codice ATC: C07AB07

Il bisoprololo è un potente agente bloccante del beta 1-adrenorecettore altamente selettivo, privo di attività simpaticomimetica intrinseca. Come per altri agenti beta 1-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 riducendo, in questo modo, la richiesta di ossigeno.

Il bisoprololo ha proprietà anestetiche locali simili al propranololo.

### 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 con le proteine plasmatiche è di circa il 30%. Il volume di distribuzione è di 3,5 l/kg. La clearance totale è di circa 15 l/ora.

L'emivita plasmatica di eliminazione (10-12 ore) garantisce 24 ore di efficacia terapeutica dopo una monosomministrazione giornaliera.

Il bisoprololo viene eliminato dall'organismo attraverso due vie: circa il 50% è trasformato in metaboliti inattivi a livello epatico, eliminati per via renale. Il rimanente 50% è escreto per via renale, immodificato. Dal momento che l'eliminazione avviene in uguale misura nei reni e nel fegato, di norma non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità epatica o con insufficienza renale di entità da lieve a moderata. Nel caso di pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) o epatica, il dosaggio non deve essere superiore a 10 mg al giorno. Questo dosaggio può essere diviso a metà. La cinetica del bisoprololo è lineare e indipendente dall'età.

Rispetto a quanto osservato nei volontari sani, nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (NYHA classe III), i livelli plasmatici del bisoprololo sono più elevati e l'emivita è prolungata. La massima concentrazione plasmatica allo steady state è di 64±21 ng/ml per una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è di 17±5 ore.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non evidenziano nessun particolare rischio per l'uomo in base a studi condotti su sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. Come altri beta-bloccanti, il bisoprololo ha provocato tossicità in gravidanza (diminuzione dell'assunzione di cibo e perdita di peso) e tossicità embrio-fetale (aumento dell'incidenza del riassorbimento, diminuzione del peso alla nascita e ritardo nello sviluppo fisico) ad alte dosi, ma non ha mostrato effetti teratogeni.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Magnesio stearato  
Crosprovidone  
Giallo PB 22812 [lattosio monoidrato e ossido di ferro giallo (E172)]

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare per la conservazione

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bisoprololo Actavis 5 mg compresse si presenta in:  
Blister costituiti da PVC/PVdC/foglio di alluminio, contenuti in un astuccio di cartone stampato.

Confezioni da 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60 o 100 compresse.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

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

ACTAVIS Group PTC ehf – Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 041447018 - "5 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 041447020 - "5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 041447032 - "5 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 041447044 - "5 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 041447057 - "5 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 041447069 - "5 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 041447071 - "5 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

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

Determinazione n° 211/2012 – Pubblicazione GU Suppl.n.46 del 08/03/2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Maggio 2013

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisoprololo Actavis 10 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa Bisoprololo Actavis 10 mg contiene 8,49 mg di bisoprololo, equivalenti a 10 mg di bisoprololo fumarato.

Eccipiente con effetto noto: Ogni compressa contiene 130,20 mg di lattosio monoidrato per compressa.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Le compresse di Bisoprololo Actavis 10 mg sono di colore beige chiazzato, rotonde e convesse identificate con le seguenti marcature: BI al centro, sopra la linea di incisione, e 10 sotto la linea. La compressa può essere suddivisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Angina pectoris cronica stabile

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Modo di somministrazione

Le compresse di bisoprololo sono per uso orale.

La compressa deve essere inghiottita con una sufficiente quantità di liquidi (es. un bicchiere d'acqua). La compressa può essere assunta a stomaco pieno o a digiuno.

##### Posologia

La dose deve essere corretta caso per caso. Si raccomanda di partire con la dose più bassa possibile. In alcuni pazienti, può essere adeguato un dosaggio pari a 5 mg al giorno. La dose abituale è 10 mg una volta al giorno, fino a una dose massima raccomandata di 20 mg al giorno.

##### Popolazioni speciali

##### Pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa

In pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale da lieve a moderata, in genere non è necessaria una correzione della dose. Nel caso di pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) o epatica, il dosaggio non deve superare i 10 mg al giorno. Questo dosaggio può essere eventualmente suddiviso in due metà.

##### Anziani:

Di norma, non è richiesta una correzione della dose. Si raccomanda di partire con la dose più bassa possibile.

##### Popolazione pediatrica

Le compresse di bisoprololo non sono raccomandate per l'uso nei bambini a causa dell'assenza di dati (vedere paragrafo 5.3).

### Sospensione del trattamento

Il trattamento non deve essere interrotto bruscamente (vedere paragrafo 4.4). Il dosaggio deve essere diminuito gradualmente dimezzando la dose di settimana in settimana.

### **4.3 Controindicazioni**

Bisoprololo è controindicato nei pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- insufficienza cardiaca acuta o episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropica per via endovena
- shock cardiogeno
- blocco atrio-ventricolare di II o III grado
- sindrome del nodo del seno
- blocco seno-atriale
  - bradicardia sintomatica con meno di 60 battiti al minuto prima dell'inizio della terapia
- ipotensione sintomatica (pressione arteriosa sistolica inferiore a 100 mm Hg)
- grave asma bronchiale o grave broncopneumopatia cronica ostruttiva
  - gravi forme di occlusione arteriosa periferica e gravi forme di sindrome di Raynaud
- acidosi metabolica
- feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4)
- associazioni con floctafenina e sultopride (vedere anche paragrafo 4.5)

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il bisoprololo deve essere usato con cautela in pazienti con ipertensione o angina pectoris associati ad insufficienza cardiaca

Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sono utilizzate altre formulazioni di prodotti 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 medicinale, quindi, non deve essere utilizzato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

L'assunzione concomitante di amiodarone deve avvenire con cautela, in considerazione del rischio di automatismo della contrattilità e anomalie della conduzione (soppressione delle reazioni compensatorie del simpatico).

In generale non è raccomandata l'associazione di bisoprololo a calcio-antagonisti del tipo di verapamil e diltiazem e a farmaci antipertensivi ad azione centrale (vedere anche paragrafo 4.5).

Il bisoprololo deve essere usato con cautela in caso di:

- broncospasmo (asma bronchiale, malattia ostruttiva delle vie respiratorie): in caso di asma bronchiale o di altre patologie polmonari 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 dei beta2-stimolanti. Prima dell'inizio del trattamento si raccomanda di effettuare un test respiratorio funzionale
- trattamento concomitante con farmaci anticolinesterasici (compresa tacrina): è possibile un aumento del tempo di conduzione atrio-ventricolare e/o della bradicardia (vedere anche paragrafo 4.5)

- trattamento concomitante con anestetici: attenuazione della tachicardia riflessa e aumento del rischio di ipotensione (vedere anche paragrafo 4.5.). Il beta-blocco prolungato riduce il rischio di aritmia durante l'induzione e l'intubazione. L'anestesista deve essere informato quando il paziente è trattato con bisoprololo. Se si ritiene necessario interrompere la terapia betabloccante prima di un intervento chirurgico, l'interruzione deve essere fatta gradualmente e completata circa 48 ore prima dell'anestesia
  - mezzi di contrasto iodati: i beta-bloccanti possono impedire le reazioni cardiovascolari compensatorie associate a ipotensione o shock indotte dai mezzi di contrasto iodati.
  - diabete mellito con ampie fluttuazioni della glicemia; i sintomi di ipoglicemia possono essere mascherati. I livelli glicemici devono essere monitorati durante il trattamento con bisoprololo
  - tireotossicosi, possono mascherarsi sintomi adrenergici
  - digiuno stretto
  - 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 determina sempre l'effetto terapeutico atteso. Possono essere necessarie dosi più elevate di epinefrina (adrenalina).
- blocco atrio-ventricolare 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. L'utilizzo degli agenti bloccanti selettivi del beta1-adrenorecettore è possibile in caso di forme lievi e solo in associazione a un agente vasodilatatore.
  - patologie arteriali occlusive periferiche, quali fenomeni di Raynaud e claudicazione intermittente: può verificarsi un'intensificazione dei disturbi, in modo particolare all'inizio della terapia.
  - non deve essere somministrato bisoprololo a pazienti affetti da feocromocitoma (vedere paragrafo 4.3) fino a dopo il blocco dei recettori alfa.
  - psoriasi preesistente o esistente. Si devono somministrare le compresse di bisoprololo solo dopo un'attenta valutazione rischio/beneficio.

L'inizio del trattamento con bisoprololo necessita un monitoraggio regolare, in modo particolare nel caso 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 esiste il rischio di infarto del miocardio e morte improvvisa. Per maggiori informazioni fare riferimento al paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Bisoprololo Actavis 10 mg compresse contiene 130,20 mg di lattosio monoidrato, quindi non deve essere somministrato ai pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, intolleranza alla Lapp lattasi, deficienza di Lapp lattasi o un malassorbimento di glucosio-galattosio.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

##### Associazioni controindicate

Floctafenina: i beta-bloccanti possono impedire le reazioni compensatorie cardiovascolari associate all'ipotensione o allo shock che possono essere indotte dalla floctafenina.

Sultopride: non si deve somministrare bisoprololo in associazione a sultopride in quanto ciò aumenta il rischio di aritmia ventricolare.

##### Associazioni non raccomandate

Calcio-antagonisti del tipo verapamil e in misura minore del tipo diltiazem: influenza negativa su contrattilità e conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione intravenosa di verapamil in pazienti che sono in trattamento con betabloccanti può portare ad una marcata ipotensione e ad un blocco atrio-ventricolare.

Farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente (ad esempio clonidina, metildopa, guanfacina moxonidina, rilmenidina): l'uso concomitante di farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente può indurre una riduzione della frequenza cardiaca, della gittata cardiaca e vasodilatazione). La brusca sospensione, può aumentare il rischio di "ipertensione rebound".

#### Associazioni da usare con cautela

Farmaci antiaritmici di classe I (es. disopiramide, chinidina): l'effetto sul tempo di conduzione atrioventricolare può essere potenziato e l'effetto inotropo negativo può essere aumentato (è richiesto un attento monitoraggio clinico e dell'ECG).

Farmaci antiaritmici di classe III (es. amiodarone): l'effetto sul tempo di conduzione atriale può essere potenziato (vedere paragrafo 4.4).

Calcio antagonisti diidropiridinici: l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e non può essere escluso il rischio di un ulteriore peggioramento dello stato funzionale della pompa ventricolare nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Farmaci parasimpaticomimetici (compresa tacrina); il tempo di conduzione atrio-ventricolare e/o la bradicardia possono essere potenziati (vedere anche paragrafo 4.4).

Altri agenti beta-bloccanti, comprese i beta bloccanti topici (ad es: le gocce oculari per il trattamento del glaucoma), possono avere un effetto additivo agli effetti sistemici di bisoprololo

Insulina e farmaci antidiabetici orali: aumento dell'effetto ipoglicemico. Il blocco dei beta-adrenorecettori può mascherare la comparsa di sintomi da ipoglicemia.

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

Agenti anestetici: attenuazione della tachicardia riflessa ed aumento del rischio di ipotensione (per maggiori informazioni relative all'anestesia vedere anche paragrafo 4.4.).

Derivati dell'ergotamina: esacerbazione dei disturbi circolatori periferici.

Agenti beta-simpaticomimetici (es. isoprenalina, dobutamina): l'associazione a bisoprololo può ridurre gli effetti di tali farmaci.

Simpaticomimetici che attivano sia gli alfa sia i beta adrenorecettori (ad. es. norepinefrina, epinefrina): la combinazione con bisoprololo potrebbe smascherare gli effetti vasoconstrictori mediati dagli alfa adrenorecettori di questi agenti che portano ad un incremento della pressione sanguigna e ad una claudicatio intermittens peggiorata. E' probabile che tali interazioni siano più probabili con beta bloccanti non selettivi.

Antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine ed altri agenti antipertensivi e altri farmaci con il potenziale di abbassare la pressione sanguigna: aumento del rischio di ipotensione.

Baclofene: aumento dell'attività antipertensiva

Amifostina: aumento dell'attività ipotensiva

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS): i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo di bisoprololo (inibizione della prostaglandina ad effetto vasodilatante ad opera dei FANS e ritenzione di acqua e sodio con FANS a base di pirazolone).

#### Associazioni da tenere presente

Meflochina: aumento del rischio di bradicardia.

Corticosteroidi: diminuzione dell'effetto antipertensivo a causa della ritenzione di acqua e di sodio.

Inibitori della monoamino ossidasi (eccetto inibitori MAO-B): effetto ipotensivo aumentato dei betabloccanti ma anche rischio di crisi ipertensive.

Rifampicina: Lieve riduzione dell'emivita del bisoprololo a causa dell'induzione di enzimi epatici metabolizzanti farmaci. Di solito non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

#### 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 spontaneo o travaglio precoce. Nel feto e nel neonato possono verificarsi reazioni avverse (es. ipoglicemia, bradicardia). Qualora fosse necessario il trattamento con agenti bloccanti del beta-adrenorecettore, è preferibile utilizzare gli agenti bloccanti del beta1-adrenorecettore.

Il bisoprololo non deve essere usato in gravidanza, se non chiaramente indicato. 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 il bisoprololo venga escreto nel latte umano, pertanto l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione del farmaco.

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

Questo prodotto medicinale potrebbe alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

In uno studio effettuato su pazienti affetti da patologie cardiache coronariche è stato rilevato che bisoprololo non ha compromesso la capacità di guidare. Tuttavia, a causa di differenze individuali nella risposta al prodotto 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

Per classificare il verificarsi di effetti indesiderati è stata impiegata la seguente terminologia:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ),

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ),

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

Disturbi del sistema immunitario

Raro: rinite allergica, comparsa di anticorpi antinucleari con sintomi clinici eccezionali come la sindrome del lupus, destinata a scomparire al termine del trattamento

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: aumento dei trigliceridi, ipoglicemia

Molto raro: shock ipoglicemico

Disturbi psichiatrici

Non comune: disturbi del sonno, depressione

Raro: incubi, allucinazioni

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: stanchezza, esaurimento, capogiri\*, cefalea\*

Raro: sincope

#### Patologie dell'occhio

Raro: riduzione del flusso lacrimale (da considerare nel caso in cui il paziente faccia uso di lenti a contatto)

Molto raro: congiuntivite

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: disordini dell'udito

#### Patologie cardiache

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

#### Patologie vascolari

Comune: sensazione di freddo o intorpidimento delle estremità, ipotensione, sindrome di Raynaud, incremento degli episodi di claudicazione intermittente già esistente.

Non comune: ipotensione ortostatica

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: broncospasmo in pazienti affetti da asma bronchiale o con anamnesi di malattia ostruttiva delle vie respiratorie.

Raro: Rinite allergica

#### Patologie gastrointestinali

Comune: disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e stipsi

#### Patologie epatobiliari

Rara: epatite

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Molto raro: gli agenti beta-bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre eruzione cutanea simile alla psoriasi, 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 dei trigliceridi, aumento dei livelli degli enzimi epatici (ALAT, ASAT)

\*Questi sintomi compaiono principalmente all'inizio della terapia, generalmente sono lievi e di solito scompaiono entro 1-2 settimane

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

I segni attesi più comuni conseguenti al sovradosaggio di un beta-bloccante sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. Ad oggi sono stati riferiti alcuni casi di sovradosaggio con bisoprololo (massimo: 2000 mg). Sono state osservate bradicardia e/o ipotensione. Tutti i pazienti si sono ristabiliti. La sensibilità a una singola dose elevata di bisoprololo varia ampiamente da persona a persona e i pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili.

### Trattamento

In generale, in caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto e deve essere effettuato un trattamento sintomatico e di supporto. In base all'azione farmacologica attesa e alle raccomandazioni per altri beta-bloccanti, occorre prendere in considerazione le seguenti misure generali, come da esigenze cliniche.

Bradicardia: somministrare atropina per via endovenosa. Se la risposta è inadeguata, è possibile somministrare con cautela isoprenalina o un altro agente con proprietà cronotrope positive. In alcune circostanze può rivelarsi necessario l'inserimento di un pacemaker transvenoso.

Ipotensione: somministrare fluidi e vasopressori per via endovenosa. La somministrazione di glucagone per via endovenosa può risultare d'aiuto.

Blocco AV (di II o III grado): i pazienti devono essere attentamente monitorati e trattati con infusione di isoprenalina o inserimento di un pacemaker cardiaco transvenoso.

Peggioramento acuto dell'insufficienza cardiaca: somministrare per via endovenosa diuretici, agenti inotropi e vasodilatatori.

Broncospasmi: somministrare terapia broncodilatatoria come isoprenalina, farmaci beta2-simpaticomimetici e/o aminofillina.

Ipoglicemia: somministrare glucosio per via endovenosa.

La quantità limitata di dati disponibili suggerisce che il bisoprololo è difficilmente dializzabile.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti selettivi, codice ATC: C07AB07

Il bisoprololo è un potente agente bloccante del beta 1-adrenorecettore altamente selettivo, privo di attività simpaticomimetica intrinseca. Come per altri agenti beta 1-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 riducendo, in questo modo, la richiesta di ossigeno.

Il bisoprololo ha proprietà anestetiche locali simili al propranololo.

### 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 con le proteine plasmatiche è di circa il 30%. Il volume di distribuzione è di 3,5 l/kg. La clearance totale è di circa 15 l/ora.

L'emivita plasmatica di eliminazione (10-12 ore) garantisce 24 ore di efficacia terapeutica dopo una monosomministrazione giornaliera.

Il bisoprololo viene eliminato dall'organismo attraverso due vie: circa il 50% è trasformato in metaboliti inattivi a livello epatico, eliminati per via renale. Il rimanente 50% è escreto per via renale, immodificato. Dal momento che l'eliminazione avviene in uguale misura nei reni e nel fegato, di norma non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità epatica o con insufficienza renale di entità da lieve a moderata. Nel caso di pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) o epatica, il dosaggio non deve essere superiore a 10 mg al giorno. Questo dosaggio può essere diviso a metà. La cinetica del bisoprololo è lineare e indipendente dall'età.

Rispetto a quanto osservato nei volontari sani, nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (NYHA classe III), i livelli plasmatici del bisoprololo sono più elevati e l'emivita è prolungata. La massima concentrazione plasmatica allo steady state è di 64±21 ng/ml per una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è di 17±5 ore.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non evidenziano nessun particolare rischio per l'uomo in base a studi condotti su sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. Come altri beta-bloccanti, il bisoprololo ha provocato tossicità in gravidanza (diminuzione dell'assunzione di cibo e perdita di peso) e tossicità embrio-fetale (aumento dell'incidenza del riassorbimento, diminuzione del peso alla nascita e ritardo nello sviluppo fisico) ad alte dosi, ma non ha mostrato effetti teratogeni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Magnesio stearato  
Crosopovidone  
Beige PB 27215 [lattosio monoidrato e ossido di ferro giallo e rosso (E172)]

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Nessuna precauzione particolare per la conservazione

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Bisoprololo Actavis 10 mg compresse si presenta in:  
Blister costituiti da PVC/PVdC/foglio di alluminio, contenuti in un astuccio di cartone stampato.

Confezioni da 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60 o 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano disponibili.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare

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

ACTAVIS Group PTC ehf – Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 041447083/M - "10 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 041447095/M - "10 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 041447107/M - "10 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 041447119/M - "10 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 041447121/M - "10 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 041447133/M - "10 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
AIC n. 041447145/M - "10 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

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

Determinazione n° 211/2012 – Pubblicazione GU Suppl.n.46 del 08/03/2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Maggio 2013

Agenzia Italiana del Farmaco