

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisoprololo AUROBINDO 5 mg compresse rivestite con film

Bisoprololo AUROBINDO 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di bisoprololo fumarato equivalente a 4,24 mg di bisoprololo.

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di bisoprololo fumarato equivalente a 8,48 mg di bisoprololo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Bisoprololo AUROBINDO 5 mg compresse rivestite con film.

Comprese di colore giallo, circolari, biconvesse, rivestite con film, con impresso "I e linea di incisione" su un lato e "11" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Bisoprololo AUROBINDO 10 mg compresse rivestite con film.

Comprese di colore giallo, circolari, biconvesse, rivestite con film, con impresso "I e linea di incisione" su un lato e "13" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Angina pectoris stabile cronica

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Per entrambe le indicazioni la dose è 5 mg di bisoprololo fumarato 1 volta al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata a 10 mg di bisoprololo fumarato.

La dose massima raccomandata è 20 mg 1 volta al giorno.

In tutti i casi la dose viene adattata individualmente, in particolare in base alla frequenza cardiaca e al successo terapeutico.

Compromissione della funzione renale o epatica

In pazienti con disturbi della funzionalità epatica o renale di entità da lieve a moderata normalmente non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <20 ml/min) e nei pazienti con compromissione epatica severa si raccomanda di non superare la dose giornaliera di 10 mg di bisoprololo fumarato.

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

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Bambini

Non vi è esperienza con bisoprololo nei bambini, pertanto il suo uso non può essere raccomandato per i bambini.

Durata della terapia per tutte le indicazioni

Il trattamento con bisoprololo è in genere un trattamento a lungo termine.

Il trattamento con bisoprololo non deve essere interrotto bruscamente in quanto ciò potrebbe causare un transitorio peggioramento della condizione. Soprattutto in pazienti con cardiopatia ischemica, il trattamento non deve essere interrotto improvvisamente. Si raccomanda una riduzione graduale della dose.

Somministrazione

Le compresse di Bisoprololo Aurobindo devono essere prese al mattino con o senza cibo. Devono essere inghiottite con un po' di liquido e non devono essere masticate.

4.3 Controindicazioni

Il bisoprololo è controindicato in pazienti con:

- Insufficienza cardiaca acuta o episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropica endovenosa
- Shock cardiogeno
- Arresto atrio-ventricolare di secondo o terzo grado (senza pacemaker)
- Sindrome del seno malato
- Blocco seno-atriale
- Bradicardia sintomatica
- Ipotensione sintomatica
- Asma bronchiale severa o malattia polmonare cronica ostruttiva severa
- Forme severe di occlusione arteriosa periferica o forme severe della sindrome di Raynaud
- Feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4)
- Acidosi metabolica

Bisoprololo Aurobindo è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al bisoprololo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Avvertenze speciali:

Specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica la sospensione della terapia con bisoprololo non deve avvenire bruscamente a meno che ciò non sia chiaramente indicato, in quanto può causare un peggioramento transitorio della condizione cardiaca (vedere paragrafo 4.2).

Precauzioni:

Il bisoprololo deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da ipertensione o angina pectoris accompagnate da insufficienza cardiaca.

Il bisoprololo deve essere usato con cautela in caso di:

- diabete mellito che mostra ampie oscillazioni dei valori di glucosio nel sangue. I sintomi di ipoglicemia (es. tachicardia, palpitazioni o sudorazione) possono essere mascherati,
- digiuno stretto,
- terapia di sensibilizzazione in corso. Come altri beta bloccanti, il bisoprololo può aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni sia la intensità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con adrenalina non sempre può produrre l'effetto terapeutico previsto,
- blocco atrioventricolare di primo grado,
- angina di Prinzmetal,
- sindrome da occlusione arteriosa periferica. Può verificarsi un aumento dei disturbi specialmente all'inizio della terapia.

Nei pazienti con psoriasi o con una storia di psoriasi, i beta-bloccanti (es. bisoprololo) devono essere somministrati solo dopo una attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

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

Nei pazienti con feocromocitoma, il bisoprololo non deve essere somministrato se non dopo il blocco dei recettori alfa-adrenergici.

Nei pazienti sottoposti ad anestesia generale il blocco beta riduce l'incidenza di aritmie e di ischemia miocardica durante l'induzione e l'intubazione e nel periodo post-operatorio. Attualmente viene raccomandato che il blocco beta sia continuato nel periodo peri-operatorio. L'anestesista deve essere informato dell'uso del beta bloccante a causa delle potenziali interazioni con altri farmaci che possono provocare bradiaritmie, attenuazione della tachicardia riflessa e diminuzione della capacità di compensare in via riflessa la perdita di sangue. Se si ritiene necessario interrompere la terapia beta-bloccante prima di un intervento chirurgico, l'interruzione deve essere fatta gradualmente e completata circa 48 ore prima dell'anestesia.

Nell'asma bronchiale o in altre malattie polmonari croniche, ostruttive che possono causare sintomi deve essere somministrata una terapia concomitante con broncodilatatori. Nei pazienti affetti da asma può manifestarsi occasionalmente un aumento della resistenza delle vie aeree; per questo motivo può essere necessario un aumento della dose di beta-2 stimolanti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni non raccomandate

I calcio antagonisti del tipo verapamil e, in misura minore, del tipo diltiazem: influenza negativa sulla contrattilità e conduzione atrioventricolare. La somministrazione per via endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con betabloccanti può causare ipotensione e blocco atrioventricolare.

Farmaci antiipertensivi ad azione centrale (es. clonidina, metildopa, moxonidina, rilmenidina): L'uso concomitante di farmaci antiipertensivi che agiscono centralmente può diminuire ulteriormente il tono simpatico centrale e può quindi portare alla riduzione della frequenza e della gittata cardiaca e della vasodilatazione. La brusca sospensione, in particolare se precedente all'interruzione del beta-bloccante può aumentare il rischio di "ipertensione di rimbalzo".

Associazioni da usare con cautela

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

Calcio antagonisti di tipo diidropiridinico (es. felodipina e amlodipina): l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e non può essere escluso un aumento del rischio di un ulteriore peggioramento dello stato funzionale della pompa ventricolare nei pazienti con insufficienza cardiaca.

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

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

I beta bloccanti topici (es. gocce oftalmiche per il trattamento del glaucoma) possono avere un effetto additivo agli effetti sistemici del bisoprololo.

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

Agenti anestetici: attenuazione della tachicardia riflessa e aumento del rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

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

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS): i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo del bisoprololo.

Beta-simpaticomimetici (es. isoproterenolo, dobutamina): l'associazione con il bisoprololo può ridurre l'effetto di entrambi i farmaci.

Simpaticomimetici che attivano i recettori sia beta- sia alfa adrenergici (come noradrenalina, adrenalina): l'associazione con il bisoprololo può smascherare gli effetti vasocostrittori mediati dai recettori alfa adrenergici di questi agenti, causando un aumento della pressione sanguigna e un peggioramento della claudicatio intermittens. Tali interazioni sono considerate più probabili con i beta-bloccanti non selettivi.

L'uso concomitante di agenti antiipertensivi così come di altri farmaci con un potenziale effetto di abbassamento della pressione sanguigna (come antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) può aumentare il rischio di ipotensione.

Associazioni da tenere presente

Meflochina: aumento del rischio di bradicardia.

Inibitori delle monoammino ossidasi (eccetto inibitori delle MAO-B): aumento dell'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti ma anche rischio di crisi ipertensive.

Rifampicina: possibile una leggera riduzione dell'emivita del bisoprololo a causa della induzione degli enzimi epatici che metabolizzano il farmaco. Normalmente non sono necessari aggiustamenti posologici.

Derivati dell'ergotamina: esacerbazione dei disturbi circolatori periferici.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Il bisoprololo possiede proprietà farmacologiche potenzialmente nocive sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale, i bloccanti dei recettori β -adrenergici riducono la perfusione placentare che è stata associata a ritardi della crescita, morte intrauterina, aborto o parto anticipato. Nel feto e nel neonato possono verificarsi reazioni avverse (ad es. ipoglicemia e bradicardia). Qualora fosse necessario ricorrere a bloccanti dei recettori β -adrenergici, è preferibile la terapia con i bloccanti dei recettori β_1 -adrenergici.

Il bisoprololo non va somministrato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. In tal caso, occorre monitorare il flusso ematico uteroplacentare e la crescita del feto. In caso di effetti nocivi sulla gravidanza o sul feto, è necessario considerare una terapia alternativa. Il neonato deve essere sottoposto a un attento monitoraggio. Sintomi di ipoglicemia e bradicardia sono generalmente previsti entro i primi 3 giorni.

Allattamento:

Non esistono dati sulla escrezione del bisoprololo nel latte materno, né sulla sicurezza dell'esposizione al bisoprololo nei neonati. Pertanto, durante la somministrazione di Bisoprololo AUROBINDO l'allattamento non è raccomandato.

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

In uno studio clinico condotto su pazienti affetti da malattia coronarica, la somministrazione di bisoprololo non ha influenzato negativamente la capacità di guidare. Tuttavia, tenendo conto delle variazioni individuali circa le reazioni al medicinale, non può essere escluso un effetto negativo sulle capacità di guidare un veicolo o utilizzare un macchinario. Questo deve essere considerato soprattutto all'inizio del trattamento e ad un cambio di farmaco, nonché quando si fa uso di bevande alcoliche.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento con bisoprololo con le seguenti frequenze:

molto comune ($\geq 10\%$),
comune ($\geq 1\%$ e $< 10\%$),
non comune ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$),
raro ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$),
molto raro ($< 0,01\%$).

Esami di laboratorio

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

Patologie cardiache

Non comune: disturbi della conduzione atrioventricolare; aggravamento di insufficienza cardiaca preesistente; bradicardia

Patologie del sistema nervoso

Comune: vertigini*, mal di testa*

Raro: sincope

Patologie dell'occhio

Raro: riduzione della lacrimazione (da considerare se il paziente è portatore di lenti a contatto)

Molto raro: congiuntivite

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: disturbi dell'udito

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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

Raro: rinite allergica

Patologie gastrointestinali

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: reazioni di ipersensibilità come prurito, arrossamento ed eruzione cutanea

Molto raro: alopecia. I β -bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o causare rash di tipo psoriasico.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: debolezza muscolare, crampi muscolari

Patologie vascolari

Comune: sensazione di freddo o intorpidimento delle estremità, ipotensione soprattutto nei pazienti con insufficienza cardiaca

Patologie generali

Comune: fatica*

Non comune: astenia

Patologie epatobiliari

Raro: epatite

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: disturbi della potenza

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione, disturbi del sonno

Raro: incubi, allucinazioni

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

4.9 Sovradosaggio

I sintomi più comuni attesi in caso di sovradosaggio da beta-bloccante sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. L'esperienza sul sovradosaggio con il bisoprololo è limitata; sono stati segnalati solo pochi casi di sovradosaggio con il bisoprololo. Sono stati osservati casi di bradicardia e/o ipotensione. Tutti i pazienti sono guariti. C'è un'ampia variabilità individuale di sensibilità ad una singola dose elevata di bisoprololo e i pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili.

In generale, in caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto e deve essere instaurata una terapia di supporto e sintomatica.

In base alle azioni farmacologiche attese e alle raccomandazioni per altri β -bloccanti, devono essere prese in considerazione le seguenti misure generali, quando giustificato clinicamente.

Bradycardia: somministrare atropina endovena. Se la risposta è inadeguata, può essere somministrata con cautela isoproterenolo o un altro farmaco con proprietà cronotrope positive. In alcune circostanze può essere necessario l'inserimento di un pace-maker transvenoso.

Ipotensione: devono essere somministrati liquidi e vasopressori per via endovenosa. Può essere utile glucagone per via endovenosa.

Blocco atrio-ventricolare (II o III grado): i pazienti devono essere attentamente monitorati e trattati con isoproterenolo per infusione o mediante stimolazione temporanea.

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

Broncospasmo: somministrare broncodilatatori come isoproterenolo, simpaticomimetici β -2 e/o aminofillina.

Ipotensione: somministrare glucosio endovena.

Dati limitati suggeriscono che il bisoprololo è difficilmente dializzabile.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: β -bloccanti, selettivi
Codice ATC: C07AB07

Il bisoprololo è un beta-bloccante altamente selettivo per i recettori beta-1, privo di attività simpaticomimetica intrinseca e di rilevante attività stabilizzante di membrana. Presenta solo una bassa attività verso i recettori beta-2 della muscolatura liscia bronchiale e vasale così come verso i recettori beta-2 che regolano il metabolismo. Di conseguenza, non è atteso generalmente che il bisoprololo influenzi la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici mediati dai recettori beta-2. La selettività del bisoprololo verso i recettori beta-1 si estende oltre l'intervallo di dose terapeutica.

Il bisoprololo è utilizzato per il trattamento dell'ipertensione e dell'angina pectoris. Come con gli altri bloccanti beta-1-, il meccanismo d'azione nell'ipertensione non è chiaro. Comunque è noto che il bisoprololo riduce notevolmente l'attività della renina plasmatica.

Meccanismo antianginoso: inibendo i recettori beta-cardiaci, il bisoprololo inibisce la risposta all'attivazione simpatica. Ciò causa una riduzione della frequenza cardiaca e della contrattilità riducendo in questo modo il consumo di ossigeno del muscolo cardiaco.

Nella somministrazione acuta in pazienti con malattia coronarica senza insufficienza cardiaca cronica, il bisoprololo riduce la frequenza cardiaca e la gittata sistolica e, di conseguenza, la gittata cardiaca e il consumo di ossigeno. Nella somministrazione cronica diminuisce l'elevata resistenza periferica iniziale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il bisoprololo è assorbito quasi completamente dal tratto gastrointestinale. Insieme all'effetto di primo passaggio dal fegato molto piccolo, 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/h.

L'emivita plasmatica (10-12 ore) assicura 24 ore di efficacia dopo una mono somministrazione giornaliera.

Il bisoprololo viene eliminato attraverso due vie: il 50% è trasformato in metaboliti inattivi a livello epatico che vengono escreti dai reni. Il rimanente 50% è escreto per via renale in forma immodificata. Dal momento che l'eliminazione avviene in uguale misura nel rene e nel fegato di norma non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con problemi di funzionalità epatica o con insufficienza renale.

La cinetica del bisoprololo è lineare e indipendente dall'età.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (NYHA classe III) i livelli plasmatici di bisoprololo sono più elevati e l'emivita è prolungata rispetto ai volontari sani. La massima concentrazione plasmatica allo stato stazionario è di 64 ± 21 ng/ml per una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è di 17 ± 5 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Calcio idrogeno fosfato anidro
Silice colloidale anidra
Crospovidone (Tipo A)
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa 6cP (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Speciale precauzione per la conservazione

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bisoprololo AUROBINDO compresse rivestite con film è disponibile in blister in Poliamide/Alluminio/PVC/Carta/Poliestere/Alluminio e contenitore in HDPE con chiusura in PP contenente gel di silice in bustina.

Confezioni:

Confezioni in blister: 20, 28, 30, 50, 90, 100 compresse rivestite con film

Confezioni in contenitore HDPE: 30, 500 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Vicolo San Giovanni sul Muro, 9 20121 Milano
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041163015/M
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041163027/M
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041163039/M
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041163041/M
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041163054/M
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041163066/M

"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone HDPE AIC n. 041163078/M
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Flacone HDPE AIC n. 041163080/M
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041163092/M
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041163104/M
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041163116/M
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041163128/M
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041163130/M
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Al/Al AIC n. 041163142/M
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone HDPE AIC n. 041163155/M
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Flacone HDPE AIC n. 041163167/M

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
02/11/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO 11/2011

Agenzia Italiana del Farmaco