

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisoprololo Zentiva 5 mg compresse rivestite con film.

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 5 mg di bisoprololo emifumarato, equivalente a 4,24 mg di bisoprololo.

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

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

La compressa è rosa chiaro, rotonda, biconvessa, presenta una linea di divisione incisa su entrambi i lati e la scritta "BSL5" stampata su un solo lato.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Ipertensione.
- Angina pectoris cronica stabile.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse di Bisoprololo Zentiva 5 mg si somministrano per via orale.

Il dosaggio va regolato individualmente. Si raccomanda di iniziare con la dose più bassa possibile. Per alcuni pazienti, potrebbe essere sufficiente una dose giornaliera di 5 mg. La dose abituale è di 10 mg una volta al giorno. La dose massima raccomandata è di 20 mg una volta al giorno.

Le compresse vanno assunte la mattina. Vanno ingerite con del liquido e non devono essere masticate.

#### Popolazioni speciali

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

Nei pazienti con grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) e nei pazienti con disturbi gravi della funzione epatica si raccomanda che la dose giornaliera di 10 mg di bisoprololo emifumarato non sia superata. Tale dose può essere eventualmente suddivisa in due somministrazioni.

##### Anziani:

Normalmente non è necessario regolare il dosaggio. Si raccomanda di iniziare con la dose più bassa possibile.

### Bambini

Non c'è esperienza pediatrica con bisoprololo, perciò il suo utilizzo non è raccomandato nei bambini.

### Interruzione della terapia

La terapia non va interrotta improvvisamente (vedere paragrafo 4.4). Il dosaggio deve essere diminuito gradualmente dimezzando la dose ad intervalli settimanali.

## **4.3 Controindicazioni**

Bisoprololo Zentiva è controindicato in pazienti affetti da:

- Insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di scompenso cardiaco richiedenti una terapia inotropica endovenosa
- Shock cardiogeno
- Blocco AV di secondo o terzo grado
- Malattia senoatriale
- Blocco senoatriale
- Bradicardia sintomatica
- Ipotensione sintomatica
- Asma bronchiale grave o grave malattia polmonare ostruttiva cronica
- Forme gravi della malattia occlusiva arteriosa periferica o della sindrome di Raynaud
- Acidosi metabolica
- Feocromocitoma non trattato (vedere anche paragrafo 4.4)
- Associazioni con floctafenina e sultopride (vedere anche paragrafo 4.5)

Bisoprololo Zentiva è controindicato in pazienti con ipersensibilità al bisoprololo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

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

Altre formulazioni di medicinali contenenti bisoprololo vengono impiegate nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica. Relativamente a questa indicazione l'impiego degli agenti  $\beta$ -bloccanti richiede molta cautela e deve iniziare con una fase di titolazione molto ben controllata. In questa fase sono necessari degli aumenti che, con l'attuale medicinale, non sono possibili. Di conseguenza, il prodotto non deve essere impiegato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

L'associazione con amiodarone va impiegata con cautela dato il rischio di disturbi della contrattilità, dell'automatismo e della conduzione (soppressione delle reazioni simpatiche compensatorie).

L'associazione di bisoprololo con calcio-antagonisti quali verapamil e diltiazem, e con i farmaci antiipertensivi ad azione centrale non è generalmente raccomandata (vedere anche paragrafo 4.5).

Il bisoprololo deve essere usato con cautela in caso di:

- Broncospasmo (asma bronchiale, malattia ostruttiva delle vie aeree): nell'asma bronchiale o in altre malattie ostruttive croniche delle vie aeree, potenzialmente sintomatiche, la terapia broncodilatatoria concomitante è raccomandata. In rari casi può verificarsi un aumento della resistenza a

livello delle vie aeree nei pazienti asmatici, e quindi può rendersi necessario un aumento della dose dei  $\beta_2$ -stimolanti. Prima di iniziare il trattamento si raccomanda un test della funzionalità respiratoria.

- Terapia concomitante con farmaci anticolinesterasici (tacrina compresa): è possibile un aumento del tempo di conduzione AV e/o della bradicardia (vedere anche paragrafo 4.5).
- Terapia concomitante con anestetici: Attenuazione della tachicardia riflessa e aumento del rischio di ipotensione (vedere anche paragrafo 4.5). Nei pazienti sottoposti ad anestesia generale, l'anestesista deve essere informato del beta-blocco. Il blocco prolungato dei recettori  $\beta$  riduce il rischio di aritmia durante l'induzione e l'intubazione.  
Se si ritiene necessario sospendere la terapia a base di beta-bloccanti prima di un intervento chirurgico, tale sospensione deve avvenire gradualmente ed essere completata circa 48 ore prima dell'anestesia.
- Mezzi di contrasto iodati: i beta-bloccanti possono impedire le reazioni cardiovascolari compensatorie associate a ipotensione o shock indotte dai prodotti di contrasto iodati.
- Diabete mellito con ampie oscillazioni dei valori glicemici. I sintomi dell'ipoglicemia possono essere mascherati. Occorre monitorare i livelli glicemici durante il trattamento con bisoprololo.
- I sintomi della tireotossicosi possono essere mascherati durante il corso del trattamento con bisoprololo.
- Digiuno forzato.
- Terapia desensibilizzante in corso.  
Come con altri agenti  $\beta$ -bloccanti, il bisoprololo può aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche. La terapia con adrenalina non sempre dà l'effetto terapeutico atteso. Potrebbe essere necessario somministrare dosi più elevate di epinefrina (adrenalina).
- Blocco AV di primo grado.
- Angina di Prinzmetal: gli agenti  $\beta$ -bloccanti possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina nei pazienti affetti da angina di Prinzmetal. E' possibile l'impiego di farmaci che bloccano selettivamente i recettori adrenergici  $\beta_1$  nelle forme lievi e solo in associazione con un agente vasodilatatore.
- Malattia occlusiva arteriosa periferica. Può verificarsi un peggioramento dei sintomi, soprattutto all'inizio della terapia.
- Nei pazienti affetti da feocromocitoma (vedere paragrafo 4.3), il bisoprololo può essere somministrato solo dopo il blocco del recettore  $\alpha$ .
- I pazienti affetti da psoriasi, o con una storia di psoriasi, devono essere trattati con beta-bloccanti (ad es. il bisoprololo) solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

All'inizio del trattamento con bisoprololo si richiede un monitoraggio regolare, soprattutto quando vengono trattati pazienti anziani. La terapia con bisoprololo non deve essere interrotta bruscamente a meno che non venga espressamente indicato. Specialmente nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica perché questo può portare ad un peggioramento transitorio della condizione cardiaca. Per maggiori informazioni, vedere paragrafo 4.2 .

Il medicinale contiene un principio attivo che risulta positivo ai controlli anti-doping.

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

### Associazioni controindicate

- Floctafenina: i  $\beta$ -bloccanti possono impedire le reazioni cardiovascolari compensatorie associate a ipotensione o shock da floctafenina
- Sultopride: il bisoprololo non deve essere somministrato in concomitanza con sultopride in quanto aumenta il rischio di aritmia ventricolare

### Associazioni non raccomandate

- Calcio-antagonisti del tipo verapamil ed in minor grado del tipo diltiazem: effetto negativo sulla contrattilità e sulla conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con beta-bloccanti può causare profonda ipotensione e blocco atrio-ventricolare (vedere anche paragrafo 4.4).
- Farmaci antiipertensivi ad azione centrale: l'uso concomitante di farmaci antiipertensivi ad azione centrale può condurre a riduzione della frequenza cardiaca e della portata cardiaca e a vasodilatazione. Un'interruzione brusca può incrementare il rischio di "ipertensione rebound".
- Inibitori della monoaminoossidasi (tranne inibitori MAO-B): oltre a un aumento dell'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti vi è il rischio di crisi ipertensiva.

### Associazioni da usare con cautela

- Farmaci antiaritmici di classe I (ad es. disopiramide, chinidina): l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare potrebbe essere potenziato e l'effetto inotropo negativo potrebbe aumentare. (Si richiede uno stretto monitoraggio clinico e ECG).
- Farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone): possibile potenziamento dell'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare (vedere paragrafo 4.4).
- Calcio-antagonisti di tipo diidropiridinico: l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e non si può escludere un aumento del rischio di un ulteriore deterioramento della funzione ventricolare in pazienti con insufficienza cardiaca.
- Farmaci parasimpaticomimetici (tacrina compresa): l'uso concomitante potrebbe allungare il tempo di conduzione atrio-ventricolare ed il rischio di bradicardia (vedere anche paragrafo 4.4).
- Beta-bloccanti topici (ad es. colliri per il trattamento del glaucoma) possono avere effetti sistemici additivi al bisoprololo. Insulina e farmaci antidiabetici orali: intensificazione dell'effetto ipoglicemizzante. Il blocco dei  $\beta$ -adrenocettori può mascherare i sintomi di ipoglicemia.
- Glicosidi digitalici: riduzione del ritmo cardiaco, aumento del tempo di conduzione atrio-ventricolare.
- Agenti anestetici: attenuazione della tachicardia di riflesso e aumento del rischio di ipotensione (per ulteriori informazioni riguardanti l'anestesia, vedere anche paragrafo 4.4).
- Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): riduzione dell'effetto antiipertensivo (inibizione della prostaglandina ad azione vasodilatatoria da parte dei FANS e ritenzione idrica e sodica con il FANS pirazolone) del bisoprololo.
- Derivati dell'ergotamina: esacerbazione dei disturbi circolatori periferici.

- Simpaticomimetici che attivano sia i beta che gli alfa-adrenorecettori: l'associazione con bisoprololo può portare ad un aumento della pressione sanguigna.
- Agenti beta-simpaticomimetici (ad es. isoprenalina, dobutamina) l'associazione con bisoprololo può ridurre gli effetti di entrambi gli agenti.
- L'impiego concomitante di farmaci antiipertensivi come di altri farmaci con potenziale ipotensivo (ad es. antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) può aumentare il rischio di ipotensione.
- Baclofen: aumento dell'attività antiipertensiva.
- Amifostina: aumento dell'attività ipotensiva.

#### Associazioni da valutare

- Meflochina: aumento del rischio di bradicardia.
- Corticosteroidi: riduzione dell'effetto antiipertensivo dovuta a ritenzione idrica e sodica.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza:

Il bisoprololo possiede proprietà farmacologiche potenzialmente nocive sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale, gli agenti  $\beta$ -adrenocettori bloccanti riducono la perfusione placentare, associata a ritardi della crescita, morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Reazioni avverse (ad es. ipoglicemia, bradicardia) possono verificarsi nel feto e nel neonato. Qualora sia necessario ricorrere ad agenti  $\beta$ -adrenocettori bloccanti, è preferibile la terapia con i  $\beta_1$ -adrenocettori bloccanti.

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

### Allattamento:

Non è noto se il bisoprololo viene escreto nel latte materno. Pertanto l'allattamento non è raccomandato durante la somministrazione di Bisoprololo Zentiva.

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

In uno studio condotto su pazienti affetti da malattia coronarica, la somministrazione di bisoprololo non ha influenzato negativamente la capacità di guidare. Tuttavia, in base alla risposta individuale dei pazienti al trattamento, la capacità di guidare un veicolo o di usare dei macchinari potrebbe essere influenzata. Occorre quindi procedere con cautela soprattutto all'inizio della terapia e a un cambio di farmaco, nonché quando si fa uso di bevande alcoliche.

## 4.8 Effetti indesiderati

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

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

Molto comuni ( $\geq 10\%$ )  
Comuni ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ),  
Non comuni ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ),  
rari ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ),  
Molto rari ( $< 0,01\%$ ).

Esami diagnostici:

Rari: aumento dei trigliceridi, aumento degli enzimi epatici (ALAT, ASAT).

Patologie cardiache:

Molto comuni: bradicardia (in pazienti con insufficienza cardiaca cronica)  
Comuni: peggioramento dell'insufficienza cardiaca preesistente (in pazienti con insufficienza cardiaca cronica).  
Non comuni: disturbi della conduzione AV, peggioramento dell'insufficienza cardiaca preesistente (in pazienti con ipertensione o angina pectoris), bradicardia (in pazienti con ipertensione o angina pectoris).

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: capogiri\*, mal di testa\*.

Rari: sincope.

Patologie dell'occhio:

Rari: riduzione della lacrimazione.

Molto rari: congiuntivite.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Rari: disturbi uditivi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

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

Rari: rinite allergica.

Patologie gastrointestinali:

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

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

Molto rari: alopecia. I beta-bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre rash pseudo-psoriasici.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Non comuni: debolezza muscolare, crampi muscolari.

Patologie vascolari:

Comuni: **sensazione di freddo o formicolio alle estremità, ipotensione** specialmente in pazienti con insufficienza cardiaca.

#### Patologie sistemiche:

Comuni: astenia (in pazienti con insufficienza cardiaca cronica), affaticamento\*.  
Non comuni: astenia (in pazienti con ipertensione o angina pectoris).

#### Patologie epatobiliari:

Rari: epatiti.

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Rari: disturbi della funzione sessuale maschile.

#### Disturbi psichiatrici:

Non comuni: depressione, disturbi del sonno.

Rari: incubi, allucinazioni.

\* Questi sintomi si manifestano soprattutto all'inizio della terapia.  
Essi sono in genere lievi e di solito scompaiono in 1 – 2 settimane.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

I sintomi più comuni attesi con il sovradosaggio di un beta-bloccante sono bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta, disturbi della conduzione e ipoglicemia. 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.

### Trattamento

In generale, in caso di sovradosaggio, deve essere interrotto il trattamento con bisoprololo e si raccomanda di instaurare una terapia sintomatica e di supporto. Occorre evitare il riassorbimento del bisoprololo nel tratto gastrointestinale; si può ricorrere alla lavanda gastrica o alla somministrazione di agenti adsorbenti (cioè carbone attivo), e di un agente lassativo (cioè il solfato di sodio). Occorre monitorare la respirazione e, se necessario, iniziare la respirazione artificiale. Il broncospasmo va contrastato con una terapia a base di broncodilatatori quali isoprenalina o farmaci  $\beta_2$ -simpatomimetici. Eventuali complicanze cardiovascolari devono essere trattate sintomaticamente: il blocco AV (di secondo o terzo grado) va attentamente monitorato e trattato mediante infusione di isoprenalina o inserimento transvenoso di un pacemaker cardiaco. La bradicardia deve essere trattata con atropina endovenosa (oppure M-metil-atropina). Un eventuale calo di pressione o shock vanno trattati con succedanei plasmatici e vasopressori.

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

Dati limitati suggeriscono che il bisoprololo è difficilmente dializzabile.

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica

Agenti  $\beta_1$ -bloccanti selettivi, codice ATC: C07 AB07.

### Meccanismo d'azione

Il bisoprololo è un potente agente adrenocettore bloccante, altamente  $\beta_1$ -selettivo, privo di attività simpatomimetica intrinseca. Come per altri  $\beta$ -bloccanti, non è chiaro il meccanismo d'azione nell'ipertensione. Tuttavia, è noto il fatto che il bisoprololo deprime l'attività della renina plasmatica.

Nei pazienti affetti da angina, il blocco dei  $\beta$ -recettori riduce l'attività cardiaca e quindi riduce la richiesta di ossigeno.

Il bisoprololo possiede proprietà anestetiche locali analoghe al propranololo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il bisoprololo viene assorbito quasi totalmente dal tratto gastrointestinale. Questo determina, assieme a un effetto minimo di primo passaggio nel fegato, un'elevata biodisponibilità pari a circa il 90%. Il legame proteico plasmatico del bisoprololo 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 di eliminazione plasmatica (10-12 ore) assicura un'efficacia di 24 ore dopo una somministrazione unica giornaliera.

Il bisoprololo viene eliminato dall'organismo attraverso due vie, il 50% viene metabolizzato dal fegato in metaboliti inattivi, i quali vengono poi eliminati dai reni. Il rimanente 50% viene eliminato dai reni in forma non metabolizzata. Poiché il farmaco viene eliminato in ugual misura nei reni e nel fegato, non è necessario regolare il dosaggio nei pazienti con ridotta funzionalità epatica o insufficienza renale.

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

Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica (NYHA di fase III), i livelli plasmatici di bisoprololo sono superiori e l'emivita è più lunga rispetto ai volontari sani. La concentrazione plasmatica massima allo steady state è di  $64 \pm 21$  ng/ml al dosaggio giornaliero di 10 mg e l'emivita è di  $17 \pm 5$  ore.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo in base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Come altri agenti  $\beta$ -bloccanti, il bisoprololo ha causato, a dosi elevate, effetti tossici sulla madre (riduzione del consumo alimentare e calo ponderale) e sull'embrione o feto (aumento dell'incidenza dei riassorbimenti, calo di peso alla nascita, ritardo dello sviluppo fisico) ma non è risultato teratogeno.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa*

Cellulosa microcristallina

Calcio fosfato dibasico

Amido di mais pregelatinizzato



Crospovidone  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

*Rivestimento della compressa*

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 all'interno di blister in PVC/PE/PVDC/Al in bustina di Al.  
2 anni all'interno di blister in PVC/PE/PVDC/Al non in bustina di Al  
1 anno all'interno di contenitori portacomprese in HDPE.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Contenitori in HDPE:

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Conservare nel contenitore originario originale.

Tenere il contenitore ben chiuso.

Blister in PVC/PE/PVDC/AL e blister in PVC/PE/PVDC/AL all'interno di bustine di Al:

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Conservare nel contenitore originario originale.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astucci in cartone contenenti 2, 3, 5, 6 o 10 blister in PVC/PE/PVDC/Al da 10 compresse o blister in PVC/PE/PVDC/Al contenuti in bustine di Al contenenti ciascuna 10 compresse.

Astucci in cartone contenenti 1, 2 o 4 blister in PVC/PE/PVDC/Al da 14 compresse o blister in PVC/PE/PVDC/Al all'interno di bustine di Al contenenti ciascuna 14 compresse.

Contenitori portacomprese in HDPE contenenti 30 o 50 compresse.

Astucci in cartoncino contenenti 50 compresse in blister EAV (PVC/PE/PVDC/Al).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Zentiva Italia S.r.l.  
Viale Bodio 37/b  
20158 Milano  
Italia

**8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**Bisoprololo Zentiva 5 mg compresse rivestite con film in blister**

2x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n.037690017/M
3x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690029/M
5x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690031/M
6x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690043/M
10x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690056/M
1x14 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690068/M
2x14 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690070/M
4x14 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690082/M

**Bisoprololo Zentiva 5 mg compresse rivestite con film in blister in bustina di AL**

2x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690094/M
3x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690106/M
5x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690118/M
6x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690120/M
10x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690132/M
1x14 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690144/M
2x14 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690157/M
4x14 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690169/M

**Bisoprololo Zentiva 5 mg compresse rivestite con film in HDPE**

30 compresse rivestite con film	A.I.C. n.037690171/M
50 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690183/M

**Bisoprololo Zentiva 5 mg compresse rivestite con film in EAV blister**

50 compresse rivestite con film	A.I.C. n.037690195/M
---------------------------------	----------------------

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

Data di prima autorizzazione: 14/05/2007 – Rinnovo: Aprile 2012.

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Settembre 2012

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Bisoprololo Zentiva 10 mg compresse rivestite con film

### **2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa contiene 10 mg di bisoprololo emifumarato, equivalente a 8,49 mg di bisoprololo.

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

### **3 FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

La compressa è giallo arancio, rotonda, biconvessa, presenta una linea di divisione incisa su entrambi i lati e la scritta "BSL10" stampata su un solo lato.

### **4 INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

- Ipertensione.
- Angina pectoris cronica stabile.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Le compresse di Bisoprololo Zentiva 10 mg si somministrano per via orale.

Il dosaggio va regolato individualmente. Si raccomanda di iniziare con la dose più bassa possibile. Per alcuni pazienti, potrebbe essere sufficiente una dose giornaliera di 5 mg. La dose abituale è di 10 mg una volta al giorno. La dose massima raccomandata è di 20 mg una volta al giorno.

Le compresse vanno assunte la mattina. Vanno ingerite con del liquido e non devono essere masticate.

#### Popolazioni speciali

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

Nei pazienti con grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina < 20 ml/min) e nei pazienti con disturbi gravi della funzione epatica si raccomanda che la dose giornaliera di 10 mg di bisoprololo emifumarato non sia superata. Tale dose può essere eventualmente suddivisa in due somministrazioni.

##### Anziani:

Normalmente non è necessario regolare il dosaggio. Si raccomanda di iniziare con la dose più bassa possibile.

### Bambini

Non c'è esperienza pediatrica con bisoprololo, perciò il suo utilizzo non è raccomandato nei bambini.

### Interruzione della terapia

La terapia non va interrotta improvvisamente (vedere paragrafo 4.4). Il dosaggio deve essere diminuito gradualmente dimezzando la dose ad intervalli settimanali.

## **4.3 Controindicazioni**

Bisoprololo Zentiva è controindicato in pazienti affetti da:

- Insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di scompenso cardiaco richiedenti una terapia inotropica endovenosa
- Shock cardiogeno
- Blocco AV di secondo o terzo grado
- Malattia senoatriale
- Blocco senoatriale
- Bradicardia sintomatica
- Ipotensione sintomatica
- Asma bronchiale grave o grave malattia polmonare ostruttiva cronica
- Forme gravi della malattia occlusiva arteriosa periferica e della sindrome di Raynaud
- Acidosi metabolica
- Feocromocitoma non trattato (vedere anche paragrafo 4.4)
- Associazioni con floctafenina e sultopride (vedere anche paragrafo 4.5)

Bisoprololo Zentiva è controindicato in pazienti con ipersensibilità al bisoprololo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

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

Altre formulazioni di medicinali contenenti bisoprololo vengono impiegate nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica. Relativamente a questa indicazione l'impiego degli agenti  $\beta$ -bloccanti richiede molta cautela e deve iniziare con una fase di titolazione molto ben controllata. In questa fase sono necessari degli aumenti che, con l'attuale medicinale, non sono possibili. Di conseguenza, il prodotto non deve essere impiegato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

L'associazione con amiodarone va impiegata con cautela dato il rischio di disturbi della contrattilità, dell'automatismo e della conduzione (soppressione delle reazioni simpatiche compensatorie).

L'associazione di bisoprololo con calcio-antagonisti quali verapamil e diltiazem, e con i farmaci antiipertensivi ad azione centrale non è generalmente raccomandata (vedere anche paragrafo 4.5).

Il bisoprololo deve essere usato con cautela in caso di:

- Broncospasmo (asma bronchiale, malattia ostruttiva delle vie aeree): nell'asma bronchiale o in altre malattie ostruttive croniche delle vie aeree,

potenzialmente sintomatiche, la terapia broncodilatatoria concomitante è raccomandata. In rari casi può verificarsi un aumento della resistenza a livello delle vie aeree nei pazienti asmatici, e quindi può rendersi necessario un aumento della dose dei  $\beta_2$ -stimolanti. Prima di iniziare il trattamento si raccomanda un test della funzionalità respiratoria.

- Terapia concomitante con farmaci anticolinesterasici (tacrina compresa): è possibile un aumento del tempo di conduzione AV e/o della bradicardia (vedere anche paragrafo 4.5).
- Terapia concomitante con anestetici: Attenuazione della tachicardia riflessa e aumento del rischio di ipotensione (vedere anche paragrafo 4.5) Nei pazienti sottoposti ad anestesia generale, l'anestesista deve essere informato del beta-blocco. Il blocco prolungato dei recettori  $\beta$  riduce il rischio di aritmia durante l'induzione e l'intubazione.
- Se si ritiene necessario sospendere la terapia a base di beta-bloccanti prima di un intervento chirurgico, tale sospensione deve avvenire gradualmente ed essere completata circa 48 ore prima dell'anestesia.
- Mezzi di contrasto iodati: i beta-bloccanti possono impedire le reazioni cardiovascolari compensatorie associate a ipotensione o shock indotte dai prodotti di contrasto iodati.
- Diabete mellito con ampie oscillazioni dei valori glicemici. I sintomi dell'ipoglicemia possono essere mascherati. Occorre monitorare i livelli glicemici durante il trattamento con bisoprololo.
- I sintomi della tireotossicosi possono essere mascherati durante il corso del trattamento con bisoprololo.
- Digiuno forzato.
- Terapia desensibilizzante in corso.  
Come con altri agenti  $\beta$ -bloccanti, il bisoprololo può aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche. La terapia con adrenalina non sempre dà l'effetto terapeutico atteso. Potrebbe essere necessario somministrare dosi più elevate di epinefrina (adrenalina).
- Blocco AV di primo grado.
- Angina di Prinzmetal: gli agenti  $\beta$ -bloccanti possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina nei pazienti affetti da angina di Prinzmetal. E' possibile l'impiego di farmaci che bloccano selettivamente i recettori adrenergici  $\beta_1$  nelle forme lievi e solo in associazione con un agente vasodilatatore.
- Malattia occlusiva arteriosa periferica. Può verificarsi un peggioramento dei sintomi, soprattutto all'inizio della terapia.
- Nei pazienti affetti da feocromocitoma (vedere paragrafo 4.3), il bisoprololo può essere somministrato solo dopo il blocco del recettore  $\alpha$ .
- I pazienti affetti da psoriasi, o con una storia di psoriasi, devono essere trattati con beta-bloccanti (ad es. il bisoprololo) solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

All'inizio del trattamento con bisoprololo si richiede un monitoraggio regolare, soprattutto quando vengono trattati pazienti anziani. La terapia con bisoprololo non deve essere interrotta bruscamente a meno che non venga espressamente indicato. Specialmente nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica perché questo può portare ad un peggioramento transitorio della condizione cardiaca. Per maggiori informazioni, vedere paragrafo 4.2.

Il medicinale contiene un principio attivo che risulta positivo ai controlli anti-doping.

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

### Associazioni controindicate

- Floctafenina: i  $\beta$ -bloccanti possono impedire le reazioni cardiovascolari compensatorie associate a ipotensione o shock indotte da floctafenina.
- Sultopride: il bisoprololo non deve essere somministrato in concomitanza con sultopride in quanto aumenta il rischio di aritmia ventricolare.

### Associazioni non raccomandate

- Calcio-antagonisti del tipo verapamil ed in minor grado del tipo diltiazem: effetto negativo sulla contrattilità e sulla conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con beta-bloccanti può causare profonda ipotensione e blocco atrio-ventricolare (vedere anche paragrafo 4.4).
- Farmaci antiipertensivi ad azione centrale: l'uso concomitante di farmaci antiipertensivi ad azione centrale può condurre a riduzione della frequenza cardiaca e della portata cardiaca e a vasodilatazione. Un'interruzione brusca può incrementare il rischio di "ipertensione rebound".
- Inibitori della monoaminoossidasi (tranne inibitori MAO-B): oltre a un aumento dell'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti vi è il rischio di crisi ipertensiva.

### Associazioni da usare con cautela

- Farmaci antiaritmici di classe I (ad es. disopiramide, chinidina): l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare potrebbe essere potenziato e l'effetto inotropo negativo potrebbe aumentare. (Si richiede uno stretto monitoraggio clinico e ECG).
- Farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone): possibile potenziamento dell'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare (vedere paragrafo 4.4).
- Calcio-antagonisti di tipo diidropiridinico: l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione e non si può escludere un aumento del rischio di un ulteriore deterioramento della funzione ventricolare in pazienti con insufficienza cardiaca.
- Farmaci parasimpaticomimetici (tacrina compresa): l'uso concomitante potrebbe allungare il tempo di conduzione atrio-ventricolare ed il rischio di bradicardia (vedere anche paragrafo 4.4).
- Beta-bloccanti topici (ad es. colliri per il trattamento del glaucoma) possono avere effetti sistemici additivi al bisoprololo.
- Insulina e farmaci antidiabetici orali: intensificazione dell'effetto ipoglicemizzante. Il blocco dei  $\beta$ -adrenocettori può mascherare i sintomi di ipoglicemia.
- Glicosidi digitalici: riduzione del ritmo cardiaco, aumento del tempo di conduzione atrio-ventricolare.
- Agenti anestetici: attenuazione della tachicardia di riflesso e aumento del rischio di ipotensione (per ulteriori informazioni riguardanti l'anestesia, vedere anche paragrafo 4.4).
- Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): riduzione dell'effetto antiipertensivo (inibizione della prostaglandina ad azione vasodilatatoria da parte dei FANS e ritenzione idrica e sodica con il FANS pirazolone) del bisoprololo.
- Derivati dell'ergotamina: esacerbazione dei disturbi circolatori periferici.

- Simpaticomimetici che attivano sia i beta che gli alfa-adrenorecettori: l'associazione con bisoprololo può portare ad un aumento della pressione sanguigna.
- Agenti beta-simpaticomimetici (ad es. isoprenalina, dobutamina) l'associazione con bisoprololo può ridurre gli effetti di entrambi gli agenti.
- L'impiego concomitante di farmaci antiipertensivi come di altri farmaci con potenziale ipotensivo (ad es. antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) può aumentare il rischio di ipotensione.
- Baclofen: aumento dell'attività antiipertensiva.
- Amifostina: aumento dell'attività ipotensiva.

#### Associazioni da valutare

- Meflochina: aumento del rischio di bradicardia.
- Corticosteroidi: riduzione dell'effetto antiipertensivo dovuta a ritenzione idrica e sodica.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza:

Il bisoprololo possiede proprietà farmacologiche potenzialmente nocive sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale, gli agenti  $\alpha$ -adrenocettori bloccanti riducono la perfusione placentare, associata a ritardi della crescita, morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Reazioni avverse (ad es. ipoglicemia, bradicardia) possono verificarsi nel feto e nel neonato. Qualora sia necessario ricorrere ad agenti  $\alpha$ -adrenocettori bloccanti, è preferibile la terapia con i  $\alpha_1$ -adrenocettori bloccanti.

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

### Allattamento:

Non è noto se il bisoprololo viene escreto nel latte materno. Pertanto l'allattamento non è raccomandato durante la somministrazione di Bisoprololo Zentiva.

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

In uno studio condotto su pazienti affetti da malattia coronarica, la somministrazione di bisoprololo non ha influenzato negativamente la capacità di guidare. Tuttavia, in base alla risposta individuale dei pazienti al trattamento, la capacità di guidare un veicolo o di usare dei macchinari potrebbe essere influenzata. Occorre quindi procedere con cautela soprattutto all'inizio della terapia e a un cambio di farmaco, nonché quando si fa uso di bevande alcoliche.

## **4.8 Effetti indesiderati**

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

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

Molto comuni ( $\geq 10\%$ )

Comuni ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ),

Non comuni ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ),

Rari ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ),

Molto rari ( $< 0,01\%$ )

Esami diagnostici:

Rari: aumento dei trigliceridi, aumento degli enzimi epatici (ALAT, ASAT).

Patologie cardiache:

Molto comuni: bradicardia (in pazienti con insufficienza cardiaca cronica)

Comuni: peggioramento dell'insufficienza cardiaca preesistente (in pazienti con insufficienza cardiaca cronica).

Non comuni: disturbi della conduzione AV, peggioramento dell'insufficienza cardiaca preesistente (in pazienti con ipertensione o angina pectoris), bradicardia (in pazienti con ipertensione o angina pectoris).

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: capogiri\*, mal di testa\*.

Rari: sincope.

Patologie dell'occhio:

Rari: riduzione della lacrimazione.

Molto rari: congiuntivite.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Rari: disturbi uditivi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

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

Rari: rinite allergica.

Patologie gastrointestinali:

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

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

Molto rari: alopecia. I beta-bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre rash pseudo-psoriasici.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Non comuni: debolezza muscolare, crampi muscolari.

Patologie vascolari:

Comuni: sensazione di freddo o formicolio alle estremità, ipotensione specialmente in pazienti con insufficienza cardiaca.



Patologie sistemiche:

Comuni: astenia (in pazienti con insufficienza cardiaca cronica), affaticamento\*.

Non comuni: astenia (in pazienti con ipertensione o angina pectoris).

Patologie epatobiliari:

Rari: epatiti.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Rari: disturbi della funzione sessuale maschile.

Disturbi psichiatrici:

Non comuni: depressione, disturbi del sonno.

Rari: incubi, allucinazioni.

\* Questi sintomi si manifestano soprattutto all'inizio della terapia.

Essi sono in genere lievi e di solito scompaiono in 1 – 2 settimane.

## **4.9 Sovradosaggio**

### **Sintomi**

I sintomi più comuni attesi con il sovradosaggio di un beta-bloccante sono bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta, disturbi della conduzione e ipoglicemia. 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.

### **Trattamento**

In generale, in caso di sovradosaggio, deve essere interrotto il trattamento con bisoprololo e si raccomanda di instaurare una terapia sintomatica e di supporto. Occorre evitare il riassorbimento del bisoprololo nel tratto gastrointestinale; si può ricorrere alla lavanda gastrica o alla somministrazione di agenti adsorbenti (cioè carbone attivo), e di un agente lassativo (cioè il solfato di sodio). Occorre monitorare la respirazione e, se necessario, iniziare la respirazione artificiale. Il broncospasmo va contrastato con una terapia a base di broncodilatatori quali isoprenalina o farmaci  $\beta_2$ -simpatomimetici. Eventuali complicanze cardiovascolari devono essere trattate sintomaticamente: il blocco AV (di secondo o terzo grado) va attentamente monitorato e trattato mediante infusione di isoprenalina o inserimento transvenoso di un pacemaker cardiaco. La bradicardia deve essere trattata con atropina endovenosa (oppure M-metil-atropina). Un eventuale calo di pressione o shock vanno trattati con succedanei plasmatici e vasopressori.

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

Dati limitati suggeriscono che il bisoprololo è difficilmente dializzabile.

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica

Agenti  $\beta_1$ -bloccanti selettivi, codice ATC: C07 AB07.

### Meccanismo d'azione

Il bisoprololo è un potente agente adrenocettore bloccante, altamente  $\beta_1$ -selettivo, privo di attività simpatomimetica intrinseca. Come per altri  $\beta$ -bloccanti, non è chiaro il meccanismo d'azione nell'ipertensione. Tuttavia, è noto il fatto che il bisoprololo deprime l'attività della renina plasmatica.

Nei pazienti affetti da angina, il blocco dei  $\beta$ -recettori riduce l'attività cardiaca e quindi riduce la richiesta di ossigeno.

Il bisoprololo possiede proprietà anestetiche locali analoghe al propranololo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il bisoprololo viene assorbito quasi totalmente dal tratto gastrointestinale. Questo determina, assieme a un effetto minimo di primo passaggio nel fegato, un'elevata biodisponibilità pari a circa il 90%. Il legame proteico plasmatico del bisoprololo 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 di eliminazione plasmatica (10-12 ore) assicura un'efficacia di 24 ore dopo una somministrazione unica giornaliera.

Il bisoprololo viene eliminato dall'organismo attraverso due vie, il 50% viene metabolizzato dal fegato in metaboliti inattivi, i quali vengono poi eliminati dai reni. Il rimanente 50% viene eliminato dai reni in forma non metabolizzata. Poiché il farmaco viene eliminato in ugual misura nei reni e nel fegato, non è necessario regolare il dosaggio nei pazienti con ridotta funzionalità epatica o insufficienza renale.

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

Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica (NYHA di fase III), i livelli plasmatici di bisoprololo sono superiori e l'emivita è più lunga rispetto ai volontari sani. La concentrazione plasmatica massima allo steady state è di  $64 \pm 21$  ng/ml al dosaggio giornaliero di 10 mg e l'emivita è di  $17 \pm 5$  ore.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo in base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Come altri agenti  $\beta$ -bloccanti, il bisoprololo ha causato, a dosi elevate, effetti tossici sulla madre (riduzione del consumo alimentare e calo ponderale) e sull'embrione o feto (aumento dell'incidenza dei riassorbimenti, calo di peso alla nascita, ritardo dello sviluppo fisico) ma non è risultato teratogeno.

# **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa  
Cellulosa microcristallina  
Calcio fosfato dibasico  
Amido di mais pregelatinizzato  
Crospovidone  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa  
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 all'interno di blister in PVC/PE/PVDC/Al in bustina di Al.  
2 anni all'interno di blister in PVC/PE/PVDC/Al non in bustina di Al  
1 anno all'interno di contenitori portacomprese in HDPE.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Contenitori in HDPE:  
Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.  
Conservare nel contenitore originario originale.  
Tenere il contenitore ben chiuso.

Blister in PVC/PE/PVDC/AL e blister in PVC/PE/PVDC/AL all'interno di bustine di Al:

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.  
Conservare nel contenitore originale.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astucci in cartone contenenti 2, 3, 5, 6 o 10 blister in PVC/PE/PVDC/Al da 10 compresse o blister in PVC/PE/PVDC/Al contenuti in bustine di Al contenenti ciascuna 10 compresse.

Astucci in cartone contenenti 1, 2 o 4 blister in PVC/PE/PVDC/Al da 14 compresse o blister in PVC/PE/PVDC/Al all'interno di bustine di Al contenenti ciascuna 14 compresse.

Contenitori portacomprese in HDPE contenenti 30 o 50 compresse.

Astucci in cartoncino contenenti 50 compresse in blister EAV (PVC/PE/PVDC/Al).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Zentiva Italia S.r.l.  
Viale Bodio 37/b  
20158 Milano  
Italia

**8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**Bisoprololo Zentiva 10 mg compresse rivestite con film in blister**

2x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690207/M
3x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690219/M
5x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690221/M
6x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690233/M
10x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690245/M
1x14 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690258/M
2x14 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690260/M
4x14 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690272/M

**Bisoprololo Zentiva 10 mg compresse rivestite con film in blister in bustina di AL**

2x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n.037690284/M
3x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690296/M
5x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690308/M
6x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690310/M
10x10 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690322/M
1x14 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690334/M
2x14 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690346/M
4x14 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690359/M

**Bisoprololo Zentiva 10 mg compresse rivestite con film in HDPE**

30 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690361/M
50 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690373/M

**Bisoprololo Zentiva 10 mg compresse rivestite con film in EAV blister**

50 compresse rivestite con film	A.I.C. n. 037690385/M
---------------------------------	-----------------------

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

Data di prima autorizzazione: 14/05/2007 – Rinnovo: Aprile 2012.

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Settembre 2012