

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol Teva 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de bisoprolol fumarato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos recubiertos con película de 5 mg son blancos, redondos y convexos con la siguiente marca de impresión: BISOPROLOL 5 marcado en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión.

Tratamiento de la angina de pecho crónica estable.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología **Pacientes con insuficiencia renal**

En los pacientes con insuficiencia renal grave, (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) la dosis no debe exceder de 10 mg una vez al día. La dosis puede administrarse dividida en dos mitades, si es necesario.

##### **Pacientes con insuficiencia hepática severa**

En pacientes con insuficiencia hepática severa se recomienda que la dosis diaria de 10 mg de bisoprolol fumarato no sea excedida.

##### **Pacientes de edad avanzada**

Normalmente no se precisa ajuste de dosis. Se recomienda empezar con la menor dosis posible.

##### **Población pediátrica**

*Niños menores de 12 años y adolescentes menores de 18 años*

No hay experiencia pediátrica con este medicamento, por lo tanto no puede recomendarse su uso en niños.

##### Forma de administración

Bisoprolol Teva 5 mg comprimidos son para administración oral.

La dosis debe ajustarse individualmente. Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible. En algunos pacientes, pueden ser adecuados 5 mg al día. La dosis usual es de 10 mg una vez al día con una dosis máxima recomendada de 20 mg al día.

##### **Interrupción del tratamiento**

El tratamiento no debe suspenderse bruscamente (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). La dosis debe reducirse lentamente, disminuyéndola a la mitad cada semana.

### 4.3 Contraindicaciones

Bisoprolol fumarato está contraindicado en:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- insuficiencia cardiaca aguda o durante episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran terapia inotrópica i.v.
- shock cardiogénico
- bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin un marcapasos)
- síndrome del seno enfermo
- bloqueo sinoatrial
- bradicardia sintomática con menos de 60 latidos/min antes de iniciar la terapia
- hipotensión sintomática (presión sanguínea sistólica inferior a 100 mmHg)
- asma bronquial severo o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa
- oclusión arterial periférica avanzada y Síndrome de Raynaud
- acidosis metabólica
- feocromocitoma no tratado (ver 4.4)
- combinaciones con floctafenina y sultoprida (ver también la sección 4.5)

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Bisoprolol debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión o angina de pecho acompañado de insuficiencia cardiaca.

En el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica se utilizan otros medicamentos que contienen bisoprolol. El uso de agentes  $\beta$ -bloqueantes en esta indicación requiere un estudio previo detallado y el tratamiento debe iniciarse con una fase de titulación muy estricta. En esta fase son necesarios incrementos de las dosis, y no todos ellos pueden realizarse con este medicamento. Este producto por lo tanto no debe utilizarse en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica.

Teniendo en cuenta el riesgo de automatismo contráctil y alteraciones de la conducción (supresión de reacciones compensatorias simpáticas), la combinación con amiodarona debe utilizarse con precaución.

La combinación de bisoprolol con antagonistas de calcio tipo verapamilo y diltiazem, y medicamentos antihipertensivos de acción central no se recomienda generalmente (ver también sección 4.5.)

Bisoprolol debe utilizarse con precaución en:

- Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias): En asma bronquial u otras enfermedades obstructivas crónicas de las vías respiratorias, en las que se puedan producir síntomas, debe administrarse la terapia broncodilatadora concomitantemente. Ocasionalmente puede ocurrir un incremento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo que puede tener que aumentarse la dosis de estimulantes- $\beta_2$ . Se recomienda realizar un test de función respiratoria antes de comenzar el tratamiento.
- El tratamiento concomitante con medicamentos anticolinesterásicos (incluyendo tacrina): puede aumentar el tiempo de conducción atrio-ventricular y/o la bradicardia (ver también sección 4.5.)
- Tratamiento concomitante con anestésicos: atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión (ver también sección 4.5.). Continuar con beta-bloqueantes reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. El anestesta debe ser informado cuando el paciente está recibiendo bisoprolol. Si se considera necesario retirar el tratamiento con el beta-bloqueante antes de la cirugía, esto debe hacerse gradualmente y completarse unas 48 horas antes de la anestesia.

- Productos yodados de contraste: los beta-bloqueantes puede impedir las reacciones compensatorias cardiovasculares asociadas con hipotensión o shock inducido por los productos yodados de contraste.
- Diabetes mellitus con grandes fluctuaciones de los valores de glucosa en sangre; los síntomas de hipoglucemia pueden quedar enmascarados. Los niveles de glucosa en sangre deberán monitorizarse durante el tratamiento con bisoprolol.
- Tirotoxicosis, los síntomas adrenérgicos pueden quedar enmascarados.
- Ayuno estricto.
- Durante terapia de desensibilización: al igual que otros agentes  $\beta$ -bloqueantes bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad frente a alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con adrenalina no siempre produce el efecto terapéutico esperado. Puede ser necesario altas dosis de epinefrina (adrenalina).
- Bloqueo AV de primer grado.
- Angina de Prinzmetal: Los agentes  $\beta$ -bloqueantes pueden aumentar el número y duración de los ataques anginales en los pacientes con angina de Prinzmetal. El uso de agentes bloqueantes selectivos de los adrenorreceptores  $\beta$ -1 es posible en casos de formas leves y solo en combinación con un agente vasodilatador.
- Alteraciones de la circulación periférica, tales como fenómeno de Raynaud y claudicación intermitente: especialmente al principio del tratamiento, pueden aumentar las molestias.
- En pacientes con feocromocitoma (ver sección 4.3), no debe administrarse bisoprolol hasta después del bloqueo de los receptores  $\alpha$ .
- En psoriasis preexistente o existente, bisoprolol sólo se administrará tras evaluar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio.

El inicio del tratamiento con bisoprolol requiere una monitorización regular, especialmente cuando se traten pacientes ancianos. La interrupción del tratamiento con bisoprolol no debe realizarse de manera brusca salvo indicación explícita en contra. Existe riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita si el tratamiento se interrumpe bruscamente en pacientes con cardiopatía isquémica. Para más información ver la sección 4.2. Posología y forma de administración.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### **Combinaciones contraindicadas**

Floctafenina: los beta bloqueantes pueden impedir las reacciones cardiovasculares compensatorias asociadas a hipotensión o shock que pueden ser inducidas por la floctafenina.

Sultoprida: bisoprolol no debe administrarse concomitantemente con sultoprida ya que existe un incremento del riesgo de arritmia ventricular.

##### **Combinaciones no recomendadas**

Antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem, bepridilo): influencia negativa en la contractibilidad, conducción atrio-ventricular y presión sanguínea (ver también sección 4.4.). La administración intravenosa de verapamilo en pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes puede desencadenar una profunda hipotensión y en un bloqueo aurículo-ventricular.

Clonidina y otros medicamentos antihipertensivos de acción central, por ejemplo metildopa, guanfacina, monoxidina, rilmenidina: el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central pueden

conducir a la reducción de la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco y a una vasodilatación. La retirada brusca puede aumentar el riesgo de hipertensión de rebote“.

### **Combinaciones que deben utilizarse con precaución**

Fármacos antiarrítmicos de clase I (p.ej. disopiramida, quinidina): puede verse potenciado el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular e incrementarse el efecto inotrópico negativo. (Se requiere una estricta monitorización clínica y del ECG).

Fármacos antiarrítmicos de clase III (p. ej. amiodarona): el efecto sobre el tiempo de conducción atrial puede estar potenciado (ver sección 4.4.)

Medicamentos parasimpaticométicos: El uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción atrio-ventricular y el riesgo de bradicardia.

Antagonistas del calcio (derivados de dihidropiridina): aumento del riesgo de hipotensión. En pacientes con insuficiencia cardiaca latente el uso concomitante de agentes  $\beta$ -bloqueantes puede dar lugar a una insuficiencia cardiaca.

Fármacos anticolinesterásicos (incluyendo tacrina): el tiempo de conducción atrio-ventricular y/o la bradicardia puede aumentar (ver sección 4.4.)

Otros agentes  $\beta$ -bloqueantes, incluyendo tópicos (gotas oculares para el tratamiento del glaucoma), tienen efectos sistémicos adicionales a bisoprolol

Insulina y fármacos antidiabéticos orales: intensificación del efecto de la hipoglucemia: El boqueo de receptores  $\beta$ -adrenérgicos puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Glucósidos digitálicos: disminución de la frecuencia cardíaca, aumento del tiempo de conducción atrio-ventricular.

Agentes anestésicos: atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión (para mayor información sobre la anestesia ver también sección 4.4.).

Derivados de la ergotamina: exacerbación de los trastornos de la circulación periférica.

Agentes beta-simpaticomiméticos (por ejemplo isoprenalina, dobutamina): la combinación con bisoprolol puede reducir los efectos de ambos agentes.

Simpaticomiméticos que activan, tanto alfa como beta adrenoreceptores (por ejemplo norepinefrina, epinefrina): la combinación con bisoprolol puede enmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por los alfa-adrenoreceptores de estos agentes que dan lugar a un aumento de la presión sanguínea y a una claudicación intermitente exacerbada. Estas interacciones se consideran que son más probables con los beta-bloqueantes no selectivos.

El uso concomitante con medicamentos antihipertensivos así como con otros medicamentos que tienen potencial para disminuir la presión sanguínea puede incrementar el riesgo de hipotensión

Antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas así como otros agentes antihipertensivos: aumento del efecto hipotensor.

Baclofeno: aumento de la actividad antihipertensiva.

Amifostina: aumento de la actividad hipotensora.

AINES: disminución del efecto antihipertensivo de bisoprolol (inhibición de prostaglandinas vasodilatadoras por AINES y retención de agua y sodio con AINES derivados de pirazolona).

### **Combinaciones que deben considerarse**

Mefloquina: aumento del riesgo de bradicardia.

Corticosteroides: disminución del efecto antihipertensivo debido a la retención de agua y sodio.

Inhibidores de la aminoamino oxidasa (excepto inhibidores de la MAO-B): aumentan los efectos hipotensores del betabloqueante, pero también el riesgo de crisis hipertensivas.

Rifampicina: ligera reducción de la vida media de bisoprolol, posiblemente debido a la inducción de enzimas metabólicas hepáticas. Normalmente no son necesarios ajustes de dosis.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### *Embarazo:*

Bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o en el feto/neonato. En general, los agentes bloqueantes de receptores  $\beta$ -adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado a retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse reacciones adversas (p. ej. hipoglucemia, bradicardia) en el feto y en el neonato. Si el tratamiento con bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos es necesario, son preferibles los bloqueantes de los receptores  $\beta_1$ .

Bisoprolol no está recomendado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si el tratamiento con bisoprolol se considera necesario, se debe monitorizar el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento del feto. En caso de que se produjeran efectos dañinos durante el embarazo o en el feto debe recomendarse un tratamiento alternativo. El neonato debe ser monitorizado cuidadosamente. Cabe esperar que se produzcan síntomas de hipoglucemia y bradicardia, generalmente durante los 3 primeros días.

#### *Lactancia:*

Se desconoce si bisoprolol se excreta en la leche humana. Por lo tanto no se recomienda la lactancia durante la administración de bisoprolol.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

En un estudio en pacientes con enfermedad coronaria bisoprolol no afectó negativamente la capacidad de conducción. Sin embargo, debido a la variabilidad de las respuestas individuales al fármaco, la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria puede verse afectada. Esto debe tenerse en cuenta especialmente al comienzo del tratamiento y si se cambia de medicación así como la combinación con alcohol.

### **4.8 Reacciones adversas**

Los efectos adversos comunicados son generalmente atribuibles a las propiedades farmacológicas de los agentes  $\beta$ -bloqueantes.

Las siguientes reacciones adversas se han observado durante el tratamiento con bisoprolol con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes  $\geq 1/10$ ,

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ),

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

#### Trastornos del sistema inmunológico

Raras: la aparición de anticuerpos antinucleares con síntomas clínicos excepcionales, tales como síndrome de lupus, los cuales desaparecen al cesar el tratamiento

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: hipoglucemia.

#### Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: alteraciones del sueño, depresión

Raras: pesadillas, alucinaciones

#### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos, dolor de cabeza (especialmente al comienzo del tratamiento, normalmente son leves y desaparecen en 1-2 semanas).

Raras: síncope

#### Trastornos oculares

Raras: reducción del flujo lacrimal (a considerar en pacientes que utilicen lentes de contacto).

Muy raras: conjuntivitis

#### Trastornos del oído y del laberinto

Raras: trastornos auditivos

#### Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: bradicardia, alteraciones del estímulo AV (conducción AV- enlentecida o aumento del bloqueo AV existente), empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

#### Trastornos vasculares

Frecuentes: sensación de frío o falta de sensibilidad en las extremidades, enfermedad de Raynaud, aumento de la claudicación intermitente existente, hipotensión

Poco frecuentes: hipotensión ortostática

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de enfermedad obstructiva de las vías respiratorias

Raras: rinitis alérgica

#### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: molestias gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, y estreñimiento.

### Trastornos hepato biliares

Raras: hepatitis.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Reacciones de hipersensibilidad (picazón, rubor, rash).

Muy raras: los agentes  $\beta$ -bloqueantes pueden provocar o empeorar la psoriasis o inducir rash tipo psoriasis, alopecia

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuentes: Debilidad muscular y calambres, artropatía.

### Trastornos del sistema reproductivo y de la mama

Raras: Alteraciones de la potencia.

### Trastornos generales

Frecuentes: fatiga (estos síntomas especialmente ocurren al comienzo del tratamiento. Por lo general son leves y normalmente desaparecen en 1 -2 semanas)

Poco frecuentes: astenia

### Exploraciones complementarias

Raras: aumento de triglicéridos, aumento de enzimas hepáticas (ALAT, ASAT)

### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

### **Síntomas**

Los signos más comunes esperados por sobredosis con bisoprolol son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Hay una amplia variación entre individuos en la sensibilidad a una sola dosis alta de bisoprolol y los pacientes con insuficiencia cardíaca son probablemente más sensibles.

### **Tratamiento**

En caso de sobredosis, debe suspenderse el tratamiento con bisoprolol e instaurarse un tratamiento de apoyo y sintomático. Debe evitarse la resorción de bisoprolol en el tracto gastrointestinal; puede utilizarse lavado gástrico, o la administración de adsorbentes (p.ej. carbón activado); y un agente laxante (p.ej. sulfato de sodio). Debe monitorizarse la respiración y si es necesario, debe iniciarse respiración asistida. El broncoespasmo debe contrarrestarse con tratamiento broncodilatador como isoprenalina o sustancias activas simpaticomiméticas  $\beta_2$ . Las complicaciones cardiovasculares deben tratarse sintomáticamente: el bloqueo AV (de segundo o tercer grado) precisa monitorización cuidadosa y tratamiento con infusión de isoprenalina o implantación de un marcapasos transvenoso cardíaco. La bradicardia debe tratarse con atropina intravenosa (o M-metilatropina). La caída de la presión sanguínea o el shock deben tratarse con sustitutos del plasma y vasopresores. La hipoglucemia puede tratarse con glucosa i.v. Los datos limitados sugieren que bisoprolol no es dializable

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes selectivos  $\beta_1$ -bloqueantes, Código ATC: C07AB07

El bisoprolol es un potente agente bloqueante  $\beta$ , altamente selectivo, desprovisto de actividad simpaticomimética intrínseca. Al igual que con otros agentes  $\beta$ -bloqueantes, no está claro el modo de acción en la hipertensión. Sin embargo, se sabe que el bisoprolol deprime marcadamente la actividad de la renina plasmática.

En pacientes con angina, el bloqueo de los  $\beta$ receptores reduce la actividad cardíaca y por lo tanto reduce la demanda de oxígeno.

Bisoprolol posee propiedades anestésicas locales similares a las del propanolol.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

El bisoprolol se absorbe casi por completo en el tracto gastrointestinal.

#### Distribución

El volumen de distribución es 3,5 l/kg. El aclaramiento total es de aproximadamente 15 l/h

#### Biotransformación

Junto con el pequeño efecto de primer paso hepático, da lugar a una elevada biodisponibilidad de aproximadamente el 90%. La unión de bisoprolol a proteínas plasmáticas es del 30%.

#### Eliminación

La semivida plasmática de eliminación (10-12 horas) proporciona eficacia durante 24 horas cuando se administra una vez al día.

El bisoprolol se elimina del organismo por dos vías, el 50% se metaboliza en el hígado, dando metabolitos inactivos que a continuación se excretan por riñón. El 50% restante se excreta por vía renal en forma inalterada. Dado que la eliminación tiene lugar en hígado y riñón en la misma proporción, no es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

#### Linealidad/no-linealidad

La cinética de bisoprolol es lineal e independiente de la edad.

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (NYHA grado III) los niveles plasmáticos del bisoprolol son más altos y la semivida es más larga que en voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en estado estacionario es  $64 \pm 21$  ng/ml con una dosis diaria de 10 mg y la semivida es de  $17 \pm 5$  horas.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos, basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o carcinogenicidad, no revelan riesgos especiales en humanos. Al igual que otros agentes  $\beta$ -bloqueantes, bisoprolol causó toxicidad materna (disminución de la ingesta de alimento y disminución del peso corporal) y embrio/fetal (aumento de la incidencia de resorciones, peso reducido de la descendencia al nacer, retraso del desarrollo físico) a elevadas dosis pero no fue teratogénico.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

*Núcleo del comprimido:*

Celulosa microcristalina (E 460)

Manitol (E 421)

Croscarmelosa de sodio

Estearato de magnesio (E 572)

*Recubrimiento:*

Hipromelosa (E 464)

Dióxido de titanio (E 171)

Macrogol 6000

### 6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

### 6.3 Periodo de validez

2 años

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Frascos: Mantener el recipiente bien cerrado para protegerlo de la luz y/o humedad.

Blisters: Mantener el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz y/o humedad

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos blancos, redondos de polietileno con tapones de polietileno con anillo tamper evidente contenidos en un embalaje exterior.

Blisters de PVC/PVdC/Aluminio termoformado (lámina de PVC 250 µm de espesor, recubrimiento PVdC 40 g/m<sup>2</sup>, lámina de aluminio de 20 µm de espesor).

20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 y 105 comprimidos en acondicionamientos de frascos o blisters.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

No existen requerimientos especiales.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.

C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta.

28108 Alcobendas. Madrid.

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

67.014

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Septiembre 2005

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2015