

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Euradal 5 mg comprimidos recubiertos con película
Euradal 10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Euradal 5 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de hemifumarato de bisoprolol.

Euradal 10 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de hemifumarato de bisoprolol

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Euradal 5 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos redondos, biconvexos, ranurados por una cara, sin irregularidades y de color amarillo pálido.

Euradal 10 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos redondos, biconvexos, de color anaranjado pálido, con ranura en una cara y “10” estampado en la otra cara.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la hipertensión arterial.
- Tratamiento de la angina de pecho crónica estable.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

- Adultos
Para ambas indicaciones la dosis inicial es de 5 mg de hemifumarato de bisoprolol por vía oral una vez al día. En caso necesario, puede aumentarse la dosis a 10 mg de hemifumarato de bisoprolol una vez al día.

La dosis máxima recomendada es de 20 mg diarios.

En todos los casos, la dosis diaria debe ser ajustada de forma individual para cada paciente, teniendo en cuenta la frecuencia cardiaca y el éxito del tratamiento.

- Duración del tratamiento

El tratamiento con bisoprolol es, generalmente, una terapia a largo plazo.

El tratamiento no debe interrumpirse de forma brusca, ya que ello podría llevar a un empeoramiento transitorio de las condiciones del paciente, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica. Se recomienda la reducción gradual de la dosis.

- Poblaciones especiales

- *Insuficiencia renal o hepática*

En pacientes con trastornos funcionales hepáticos o renales de leves a moderados, normalmente no es necesario ajustar la dosis del medicamento. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) y en pacientes con insuficiencia hepática grave, no deberá sobrepasarse la dosis diaria de 10 mg de hemifumarato de bisoprolol

La experiencia con bisoprolol en pacientes dializados es limitada; sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado que la pauta posológica deba ser modificada en este tipo de pacientes.

- *Pacientes de edad avanzada*

Generalmente no es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada.

- *Niños*

No existe experiencia pediátrica con bisoprolol, por lo que no se recomienda su utilización en niños.

4.3 Contraindicaciones

Euradal está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a bisoprolol o a alguno de los componentes del medicamento (ver sección 6.1.).
- Insuficiencia cardíaca aguda o durante los episodios de descompensación de la enfermedad que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso.
- Shock cardiogénico.
- Bloqueo A-V de segundo y tercer grado (sin marcapasos).
- Síndrome del nódulo sinusal.
- Bloqueo atrioventricular.
- Bradicardia sintomática.
- Hipotensión sintomática.
- Asma bronquial grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Oclusión arterial periférica avanzada y síndrome de Raynaud.
- Feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4.).
- Acidosis metabólica.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La discontinuación del tratamiento con bisoprolol no debe hacerse bruscamente a menos que esté claramente indicado, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, ya

que ello podría llevar al empeoramiento transitorio del estado cardiaco (ver sección 4.2.).

Bisoprolol debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión o angina de pecho acompañada de fallo cardiaco.

Bisoprolol debe utilizarse con precaución en caso de:

- Diabetes mellitus con amplias fluctuaciones de la glucemia; ya que pueden enmascarse los síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones o sudoración).
- Ayuno prolongado.
- Tratamientos de desensibilización en curso. Al igual que otros betabloqueantes, bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad frente a alérgenos, como la severidad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con adrenalina no siempre da el resultado terapéutico esperado.
- Bloqueo AV de primer grado.
- Angina de Prinzmetal.
- Enfermedad arterial periférica oclusiva (las molestias pueden verse acentuadas especialmente al inicio de la terapia).
- En pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis, la administración de betabloqueantes (ej., bisoprolol) solamente se realizará tras evaluar cuidadosamente su relación beneficio-riesgo.

Los síntomas de tirotoxicosis pueden enmascarse bajo el tratamiento con bisoprolol.

En pacientes con feocromocitoma, bisoprolol no debe administrarse hasta después de provocar un bloqueo de los receptores alfa.

En pacientes sometidos a anestesia general, el anestesista debe conocer el bloqueo de los receptores beta. Si se considera necesaria la retirada de la terapia betabloqueante antes de la cirugía, debe realizarse de forma gradual y completarse 48 horas antes de la anestesia.

En el asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas que pueden causar sintomatología, deben administrarse broncodilatadores concomitantemente. Ocasionalmente puede producirse un incremento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo que la dosis de los estimulantes beta-2 puede tener que aumentarse.

Advertencia a deportistas

Euradal contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Asociaciones no recomendadas
 - *Antagonistas del calcio como verapamilo y en menor proporción diltiazem*: pueden tener efectos negativos sobre la contractilidad y la conducción aurículo-ventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con betabloqueantes puede causar hipotensión severa y bloqueo aurículo-ventricular.
 - *Medicamentos antihipertensivos de acción central (como clonidina, metildopa, moxonodina, rilmenidina)*: el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede

producir reducción de la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco, así como vasodilatación. La retirada brusca puede aumentar el riesgo de hipertensión de rebote.

- Asociaciones a usar con precaución
 - *Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridinas (ej., nifedipino)*: no puede descartarse que su utilización concomitante en pacientes con insuficiencia cardiaca pueda aumentar el riesgo de hipotensión y de un posterior deterioro de la función de bomba ventricular.
 - *Antiarrítmicos de Clase I (ej., disopiramida, quinidina, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona)*: pueden potenciarse sus efectos sobre el tiempo de conducción aurículo-ventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.
 - *Antiarrítmicos de Clase III (ej., amiodarona)*: puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción aurículo-ventricular
 - *Parasimpaticomiméticos*: puede aumentar el tiempo de conducción aurículo-ventricular y el riesgo de bradicardia.
 - *Betabloqueantes tópicos, incluyendo gotas oculares para el tratamiento del glaucoma*: pueden producir efectos aditivos.
 - *Insulina y antidiabéticos orales*: intensificación de los efectos de la hipoglucemia. El bloqueo de los receptores beta puede enmascarar síntomas de hipoglucemia.
 - *Sustancias anestésicas*: atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión (para más información sobre la anestesia general, ver sección 4.4.).
 - *Digitálicos*: incremento del tiempo de conducción aurículo-ventricular y disminución consecuente de la frecuencia cardiaca.
 - *Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*: disminución del efecto hipotensor.
 - *Beta-simpaticomiméticos (como isoprenalina, dobutamina)*: combinados con bisoprolol puede reducirse el efecto de las dos sustancias.
 - *Simpaticomiméticos que activan tanto los receptores alfa como beta*: la combinación con bisoprolol puede provocar un aumento de la presión. Esta interacción se considera más probable con los betabloqueantes no selectivos.
 - El uso concomitante con agentes antihipertensivos, así como con otros medicamentos que disminuyan la presión arterial (tales como antidepresivos tricíclicos, barbituratos, fenotiazinas), puede aumentar el riesgo de hipotensión.
- Asociaciones a considerar
 - *Mefloquina*: puede incrementar el riesgo de bradicardia.
- *Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto los inhibidores de la MAO-B)*: mejoran el efecto de los betabloqueantes, pero también aumentan el riesgo de crisis hipertensivas

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bisoprolol tiene ciertas acciones farmacológicas que pueden causar efectos perjudiciales durante el embarazo y/o en el feto / recién nacido. En general, los bloqueantes beta adrenérgicos disminuyen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado a retraso en el crecimiento, muerte intrauterina y aborto o parto prematuro. En alguna ocasión, el feto y el recién nacido pueden sufrir reacciones adversas (ej., hipoglucemia y bradicardia). Si el tratamiento con bloqueantes adrenérgicos es indispensable es preferible que sean bloqueantes adrenérgicos beta-1 selectivos.

Euradal no debe administrarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario. Si se considera imprescindible seguir el tratamiento con bisoprolol, deberá monitorizarse el flujo sanguíneo útero-placentar y el crecimiento del feto. Si se producen efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, debe considerarse la posibilidad de seguir un tratamiento alternativo. El recién nacido deberá estar estrechamente monitorizado. Generalmente son de esperar síntomas de hipoglucemia y bradicardia durante los primeros 3 días tras el parto.

Lactancia

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna. Por ello, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Euradal

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

De un estudio con bisoprolol en pacientes con enfermedad coronaria no se deducen efectos negativos sobre la capacidad de conducción. No obstante, debido a la variedad de reacciones individuales al fármaco, la capacidad para conducir o utilizar maquinaria puede verse afectada. Esto debe tenerse en cuenta especialmente al inicio del tratamiento, en los cambios de medicación y en el caso de asociación con alcohol.

4.8 Reacciones adversas

Las siguientes definiciones corresponden a la terminología utilizada respecto a la frecuencia: 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 ($< 1/10.000$).

La categoría de las frecuencias asociadas con las siguientes reacciones adversas son cálculos aproximados. Para la mayoría de las reacciones no se dispone de datos adecuados para estimar su incidencia.

- Exploraciones complementarias
 - *Raras*: aumento de los triglicéridos, aumento de los enzimas hepáticos (ALAT, ASAT).

- Trastornos cardíacos
 - *Poco frecuentes*: bradicardia, alteraciones de la estimulación A-V, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

- Trastornos del sistema nervioso
 - *Frecuentes*: mareo*, cefalea*.
 - *Raras*: síncope.

- Trastornos oculares
 - *Raras*: disminución de la producción de lágrimas (a considerar por portadores de lentes de contacto).
 - *Muy Raras*: conjuntivitis

- Trastornos del oído y del laberinto
 - *Raras*: deterioro de la audición.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
 - *Poco frecuentes*: broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o historia de obstrucción de vías aéreas.
 - *Raras*: rinitis alérgica.

- Trastornos gastrointestinales
 - *Frecuentes*: complicaciones gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
 - *Raras*: reacciones de hipersensibilidad (prurito, rubefacción, erupción cutánea).
 - *Muy raras*: los betabloqueantes pueden producir o empeorar la psoriasis o inducir reacciones similares a la psoriasis, alopecia.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
 - *Poco frecuentes*: debilidad muscular, calambres musculares.

- Trastornos vasculares
 - *Frecuentes*: sensación de frío o entumecimiento en las extremidades, hipotensión.
 - *Poco frecuentes*: hipotensión ortostática.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración
 - *Frecuentes*: fatiga*.
 - *Poco frecuentes*: astenia.

- Trastornos hepatobiliares
 - *Raras*: hepatitis.

- Trastornos del aparato reproductor y de la mama
 - *Raras*: trastornos de la potencia sexual.

- Trastornos psiquiátricos
 - *Poco frecuentes*: depresión, alteraciones del sueño.
 - *Raras*: pesadillas, alucinaciones.

*Estos síntomas aparecen sobre todo al principio de la terapia. Son generalmente leves y suelen desaparecer en 1-2 semanas.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis se ha comunicado bloqueo AV de tercer grado, bradicardia y mareo. En general, los síntomas esperados con mayor frecuencia en la sobredosificación de betabloqueantes son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Hasta la fecha se han comunicado únicamente algunos casos de sobredosis (máximo 2000 mg) con bisoprolol en pacientes que sufren hipertensión y/o enfermedad coronaria, apareciendo bradicardia y/o hipotensión, recuperándose todos los pacientes. Después de la administración de una dosis única elevada de bisoprolol, existe una gran variabilidad interindividual y parece ser que los pacientes con insuficiencia cardíaca son probablemente muy sensibles. Por lo tanto, es condición indispensable iniciar el tratamiento de estos pacientes de forma gradual.

Si se diera una sobredosis se debería interrumpir el tratamiento con bisoprolol e instaurar tratamiento sintomático y de apoyo. Los pocos datos disponibles indican que bisoprolol es prácticamente no dializable. En base a los efectos farmacológicos esperados y a las recomendaciones para otros betabloqueantes, se tomarán las siguientes medidas cuando se justifique clínicamente.

- *Bradicardia* : administración intravenosa de atropina. Si la respuesta es inapropiada podrá utilizarse con precaución isoprenalina o cualquier otro fármaco con actividad cronotrópica positiva. En algunos casos puede ser necesaria la colocación de un marcapasos transvenoso.
- *Hipotensión*: se administrarán líquidos intravenosos y vasopresores. Puede ser útil la administración de glucagón intravenoso.
- *Bloqueo AV (segundo o tercer grado)*: los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados, administrándoles isoprenalina en perfusión o mediante la colocación de un marcapasos transvenoso.
- *Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardíaca*: administración intravenosa de diuréticos, fármacos inotrópicos y vasodilatadores.
- *Broncoespasmo*: administrar tratamiento broncodilatador como isoprenalina, simpaticomiméticos β_2 y/o aminofilina.
- *Hipoglucemia*: administración de glucosa intravenosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes betabloqueantes selectivos.

Código ATC: C07A B07.

Bisoprolol es un bloqueante de los receptores beta-1 adrenérgicos altamente selectivo, desprovisto de actividad estimuladora y de efecto estabilizador de membrana relevante. Presenta una escasa afinidad por los receptores beta-2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores beta-2 implicados en la regulación metabólica. Por ello, no es de esperar que bisoprolol afecte a las resistencias aéreas ni a los efectos metabólicos mediados por receptores beta-2.

La selectividad beta-1 de bisoprolol se mantiene a dosis superiores a las terapéuticamente recomendadas.

Bisoprolol no tiene efecto inotrópico negativo pronunciado.

Bisoprolol alcanza su máximo efecto tras 3-4 horas de la administración oral. Dado que su vida media es de 10-12 horas, bisoprolol tiene un efecto de 24 horas.

El efecto antihipertensivo máximo se alcanza generalmente a las 2 semanas.

Tras la administración aguda en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardiaca crónica, bisoprolol reduce la frecuencia cardiaca y el volumen minuto, y por tanto el gasto cardiaco y el consumo de oxígeno. En la administración crónica, disminuyen las resistencias vasculares periféricas que se ven aumentadas al inicio. La disminución de la actividad plasmática de la renina es motivo de debate sobre la posible actuación como mecanismo subyacente al efecto antihipertensivo de los betabloqueantes.

Mediante el bloqueo de los receptores cardiacos beta, bisoprolol disminuye la respuesta a la actividad simpático-adrenérgica. Esto causa una disminución en la frecuencia cardiaca y en la contractilidad, que a su vez reducen el consumo de oxígeno del miocardio, que es el efecto deseado en la angina de pecho con enfermedad coronaria subyacente

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Bisoprolol se absorbe en el tracto gastrointestinal casi en su totalidad (> 90%). Dado el escaso efecto de primer paso en el hígado (< 10%) alcanza una biodisponibilidad de casi el 90% tras la administración oral.

Distribución

El volumen de distribución es de 3,5 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 30%.

Metabolismo o Biotransformación

El aclaramiento total es de aproximadamente 15 l/h. La vida media plasmática se sitúa en 10-12 horas, lo que proporciona un efecto de 24 horas tras dosis única diaria.

Eliminación

Bisoprolol se elimina del organismo por dos vías. El 50% se transforma en el hígado, dando lugar metabolitos inactivos que serán eliminados por los riñones. El otro 50% se elimina por los riñones de forma inalterada. Dado que la metabolización tiene lugar en la misma proporción en hígado y riñones, no se requiere un ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática o renal leve o moderada.

Linealidad/ No linealidad

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No hay datos clínicos que revelen un especial riesgo para los humanos en base a los estudios convencionales de toxicidad, genotoxicidad/mutagenicidad o carcinogenicidad a dosis únicas y repetidas.

Reproducción

En estudios de toxicidad reproductiva bisoprolol no influyó en la fertilidad ni en la función reproductiva general.

Al igual que otros betabloqueantes, bisoprolol a altas dosis causó toxicidad materna (disminución de la ingesta de comida y disminución de la ganancia de peso) y embrio/fetal (aumento de la incidencia de resorciones, bajo peso de la descendencia al nacer, retraso del desarrollo físico), pero no fue teratogénico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Euradal 5 mg comprimidos

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina.
Almidón de maíz.
Sílice coloidal anhidra.
Estearato de magnesio.
Crospovidona.
Hidrogenofosfato de calcio dihidrato

Recubrimiento

Hipromelosa.
Óxido de hierro amarillo (E172).
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400.
Dimeticona.

Euradal 10 mg comprimidos

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina.
Almidón de maíz.
Sílice coloidal anhidra.
Estearato de magnesio.
Crospovidona.
Hidrogenofosfato de calcio dihidrato

Recubrimiento

Hipromelosa.
Óxido de hierro rojo (E172).
Óxido de hierro amarillo (E172).
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartón contenido comprimidos dispuestos en placas de blister de PVC-Aluminio.

Envases con 30 y 60 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LACER, S.A.
C/. Sardenya, 350
08025 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EURADAL 5 mg comprimidos recubiertos con película, N° Reg. 57.542
EURADAL 10 mg comprimidos recubiertos con película, N° Reg. 57.543

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

EURADAL 5 y 10 mg comprimidos recubiertos con película
26 de Julio de 1988
Última Revalidación: 26 de Enero de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2012