

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol Aurovitas 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Bisoprolol Aurovitas 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Bisoprolol Aurovitas 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de bisoprolol fumarato equivalente a 2,12 mg de bisoprolol.

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de bisoprolol fumarato equivalente a 4,24 mg de bisoprolol.

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de bisoprolol fumarato equivalente a 8,48 mg de bisoprolol.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

#### Bisoprolol Aurovitas 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos blancos, redondos, biconvexos, recubiertos con película, ranurados y marcados con “P” en una cara y “2” en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

#### Bisoprolol Aurovitas 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos blancos, redondos, biconvexos, recubiertos con película, ranurados y marcados con “P” en una cara y “5” en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

#### Bisoprolol Aurovitas 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos blancos, redondos, biconvexos, recubiertos con película, ranurados y marcados con “P” en una cara y “10” en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial.

Tratamiento de la angina de pecho crónica estable.

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable, con función ventricular sistólica izquierda reducida junto con inhibidores de la ECA y diuréticos, y de manera opcional con glucósidos cardiacos. (Para más información, ver la sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Hipertensión arterial y angina de pecho crónica estable*

##### **Adultos**

La dosis se debe ajustar individualmente. Se recomienda empezar con una dosis de 5 mg al día. La dosis habitual es de 10 mg una vez al día, con una dosis máxima recomendada de 20 mg diarios.

##### **Pacientes con insuficiencia renal o hepática**

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min) o insuficiencia hepática la dosis no debe sobrepasar 10 mg una vez al día. Esta dosis puede dividirse con el tiempo en mitades.

### **Pacientes de edad avanzada**

Generalmente no es necesario realizar ajustes de la dosis en ancianos. Se recomienda comenzar con la dosis inferior posible.

### *Población pediátrica*

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

### **Interrupción del tratamiento**

No debe interrumpirse el tratamiento bruscamente (ver sección 4.4). La dosis debe disminuirse lentamente, reduciendo la dosis semanalmente a la mitad.

### *Insuficiencia cardiaca crónica estable:*

#### **Adultos**

El tratamiento estándar de la insuficiencia cardiaca congestiva consiste en un inhibidor de la ECA (o un bloqueante del receptor de angiotensina en caso de intolerancia a los inhibidores de la ECA), un beta-bloqueante, diuréticos y cuando sea adecuado glucósidos cardiacos. Los pacientes deben estar estables (no haber sufrido crisis agudas) cuando se inicia el tratamiento con bisoprolol.

Es recomendable que el médico tenga experiencia previa en el manejo de casos de insuficiencia cardiaca crónica.

Puede ocurrir un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca, hipotensión, o bradicardia durante el periodo de valoración y después del mismo.

#### **Fase de ajuste de la dosis**

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con bisoprolol requiere una fase de valoración. El tratamiento con bisoprolol debe ser iniciado con un aumento gradual de la dosis de acuerdo con los siguientes pasos:

- 1,25 mg una vez al día durante una semana, si se tolera bien aumentar a
- 2,5 mg una vez al día durante una semana más, si se tolera bien aumentar a
- 3,75 mg una vez al día durante una semana más, si se tolera bien aumentar a
- 5 mg una vez al día durante las próximas 4 semanas, si se tolera bien aumentar a
- 7,5 mg una vez al día durante las próximas 4 semanas, si se tolera bien aumentar a
- 10 mg una vez al día para la terapia de mantenimiento.

La dosis máxima recomendada es de 10 mg una vez al día.

Se recomienda una vigilancia cercana de los signos vitales (frecuencia cardiaca, presión arterial) y de los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca durante la fase de valoración. Los síntomas pueden aparecer el mismo día de inicio del tratamiento.

#### Modificación del tratamiento

Si la dosis máxima recomendada no se tolera bien, se puede plantear una reducción gradual de la dosis. En casos de empeoramiento pasajero de la insuficiencia cardiaca, hipotensión o bradicardia, se recomienda una reconsideración de la dosificación de la medicación concomitante. También puede ser necesario disminuir temporalmente la dosis de bisoprolol o plantear su interrupción.

La reintroducción y/o ajuste del bisoprolol se debe tener en cuenta siempre cuando el paciente esté estable de nuevo.

Si se plantea la interrupción, se recomienda una disminución gradual de la dosis, porque una retirada brusca puede producir un deterioro agudo del estado del paciente.

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica con bisoprolol es, generalmente, un tratamiento a largo plazo.

### **Poblaciones especiales**

#### *Insuficiencia hepática o renal*

No hay información referente a la farmacocinética de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable y con insuficiencia hepática o renal. Por lo tanto, se recomienda precaución adicional en el ajuste de la dosis de estos pacientes.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se necesita ajustar la dosis.

#### *Población pediátrica*

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

### Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda tomar bisoprolol comprimidos por la mañana, se pueden tomar con o sin comida. Los comprimidos deben tragarse con algún líquido y no deben masticarse.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bisoprolol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con:

- Insuficiencia cardiaca aguda o durante los episodios de descompensación de la enfermedad cardiaca que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso.
- Shock cardiogénico.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado (sin marcapaso).
- Síndrome del nodo sinusal.
- Bloqueo sinoauricular.
- Bradicardia sintomática.
- Hipotensión sintomática.
- Asma bronquial grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Formas graves de enfermedad oclusiva arterial periférica avanzada o formas graves del síndrome de Raynaud.
- Feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4).
- Acidosis metabólica.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Advertencias

##### **Aplica sólo a insuficiencia cardiaca crónica:**

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca estable con bisoprolol debe iniciarse con una fase de ajuste de dosis especial (ver sección 4.2).

##### **Aplica a todas las indicaciones:**

El cese del tratamiento con bisoprolol no debe hacerse de forma brusca a no ser que esté claramente indicado, especialmente en pacientes con enfermedad isquémica cardiaca, ya que esto puede causar un empeoramiento transitorio de la enfermedad cardiaca (ver sección 4.2).

#### Precauciones

##### **Aplica sólo a hipertensión o angina de pecho:**

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

**Aplica sólo a insuficiencia cardiaca crónica:**

El inicio y cese del tratamiento de la insuficiencia cardiaca estable crónica con bisoprolol requiere monitorización periódica. Para la posología y el método de administración, por favor consulte la sección 4.2. No existe experiencia terapéutica con bisoprolol en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes con las siguientes condiciones y enfermedades:

- Diabetes mellitus insulino-dependiente (Tipo I).
- Deterioro grave de la función renal.
- Deterioro grave de la función hepática.
- Miocardiopatía restrictiva.
- Cardiopatías congénitas.
- Valvulopatías orgánicas con afección hemodinámica significativa.
- Infarto de miocardio en los últimos 3 meses.

**Aplica a todas las indicaciones:**

Bisoprolol se debe utilizar con precaución en caso de:

- Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades respiratorias obstructivas). 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 aérea en pacientes con asma, por lo que la dosis de estimulantes beta 2 debe aumentarse.
- Diabetes mellitus con amplias fluctuaciones de la glucemia; ya que pueden enmascarse los síntomas de hipoglucemia (por ejemplo, taquicardia, palpitaciones o sudoración).
- Ayuno estricto.
- Tratamientos de desensibilización en curso. Al igual que otros beta-bloqueantes, bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad frente a alérgenos, como la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con epinefrina no siempre da el resultado terapéutico esperado.
- Bloqueo AV de primer grado.
- Angina de Prinzmetal. Se han observado casos de vasoespasmo coronario. A pesar de su alta selectividad beta-1, no se pueden excluir completamente ataques de angina cuando se administra bisoprolol a pacientes con angina de Prinzmetal.
- Enfermedad arterial periférica oclusiva. Las molestias pueden verse acentuadas especialmente al inicio de la terapia.
- Anestesia general.

En pacientes sometidos a anestesia general, los beta-bloqueantes reducen la incidencia de aparición de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción, la intubación y el periodo postoperatorio.

Actualmente se recomienda mantener el tratamiento con beta-bloqueantes durante el periodo perioperatorio. El anestesista debe estar informado del tratamiento con beta-bloqueantes debido a la posibilidad de interacción con otros fármacos que pudiera producir bradiarritmias, disminución de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad para compensar pérdidas de sangre. Si se considera necesaria la retirada de la terapia beta-bloqueante antes de la cirugía, esto se realizará de forma gradual y se completará 48 horas antes de la anestesia.

En general, no se recomienda la combinación de bisoprolol con antagonistas del calcio del tipo verapamilo o diltiazem, con antiarrítmicos de Clase I y con antihipertensivos de acción central, para detalles ver sección 4.5.

A pesar de que los betabloqueantes cardiosselectivos (beta1) pueden tener menos efectos sobre la función pulmonar que los betabloqueantes no selectivos, como todos los betabloqueantes, deben evitarse en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, a menos que hayan razones clínicas de peso para su uso. En estos casos, bisoprolol debe utilizarse con precaución. En pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas, el tratamiento con bisoprolol debe iniciarse a la dosis más baja posible y los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente por si aparecieran nuevos síntomas (disnea, intolerancia al ejercicio, tos).

En pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis, la administración de beta-bloqueantes (ej. bisoprolol) solamente se realizará tras evaluar cuidadosamente su relación riesgo-beneficio.

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

Durante el tratamiento con bisoprolol, los síntomas de tirotoxicosis pueden quedar enmascarados.

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

##### **Asociaciones no recomendadas**

###### **Aplica sólo a insuficiencia cardíaca crónica:**

Fármacos antiarrítmicos clase I (ej. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoina, flecainida, propafenona): Pueden potenciar los efectos sobre el tiempo de conducción auriculoventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

###### **Aplica a todas las indicaciones:**

Antagonistas del calcio del tipo verapamilo y en menor grado del tipo diltiazem: Pueden tener efectos negativos sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con beta-bloqueantes puede causar hipotensión grave y bloqueo auriculoventricular.

Fármacos antihipertensivos de acción central (ej. clonidina, metildopa, moxonodina, rilmenidina): El uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede provocar una mayor disminución del tono simpático central, lo que conlleva a una reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, así como vasodilatación.

Su retirada brusca, especialmente si se ha interrumpido previamente el beta-bloqueante, puede aumentar el riesgo de "hipertensión de rebote".

##### **Asociaciones a usar con precaución**

###### **Aplica sólo a hipertensión o angina de pecho:**

Fármacos antiarrítmicos clase I (ej. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoina, flecainida, propafenona): Pueden potenciar los efectos sobre el tiempo de conducción auriculoventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

###### **Aplica a todas las indicaciones:**

Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridinas, tales como felodipino y amlodipino: El uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión y no puede descartarse un aumento del riesgo de un deterioro adicional de la función de bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Antiarrítmicos de clase III (ej. amiodarona): el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular puede potenciarse.

Beta-bloqueantes tópicos (ej. gotas oculares para el tratamiento del glaucoma) pueden sumarse a los efectos sistémicos de bisoprolol.

Parasimpaticomiméticos: el uso concomitante puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.

Insulina y antidiabéticos orales: intensificación del efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los adrenoreceptores beta puede enmascarar síntomas de hipoglucemia.

Agentes anestésicos: Atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión (para más información sobre la anestesia general ver sección 4.4).

Glucósidos digitálicos: Disminución de la frecuencia cardiaca, aumento del tiempo de conducción auriculoventricular.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): los AINE pueden reducir el efecto hipotensor del bisoprolol.

Agentes  $\beta$ -Simpaticomiméticos (ej. isoprenalina, dobutamina): combinados con bisoprolol, puede reducirse el efecto de ambos medicamentos.

Simpaticomiméticos que activan tanto los adrenoreceptores alfa como beta (ej. noradrenalina, adrenalina): la combinación con bisoprolol puede provocar un aumento de la presión sanguínea. Estas interacciones se consideran más probables con los beta-bloqueantes no selectivos.

Simpaticomiméticos con efecto estimulante sobre receptores  $\beta$ - y  $\alpha$ - adrenérgicos (ej. norepinefrina, epinefrina): En combinación con bisoprolol pueden desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por receptores alfa-adrenérgicos producidos por estos fármacos con un aumento de la presión arterial y exacerbación de la claudicación intermitente. Esta interacción es más probable cuando se utilizan beta-bloqueantes no selectivos.

El uso concomitante con fármacos antihipertensivos y con fármacos con potencial efecto hipotensor (ej. antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

*Combinaciones cuyo uso debe considerarse:*

Mefloquina: riesgo incrementado de bradicardia.

Inhibidores de la monoaminoxidasa IMAO (excepto los inhibidores de la MAO-B): aumento del efecto hipotensor de los beta-bloqueantes pero también del riesgo de crisis hipertensivas.

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

##### Embarazo

Bisoprolol tiene ciertas acciones farmacológicas que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o feto/recién nacido. En general, los bloqueantes beta-adrenérgicos disminuyen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con retardos 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 beta-adrenérgicos es indispensable, entonces es preferible que sean bloqueantes adrenérgicos beta<sub>1</sub> selectivos.

Bisoprolol no debe administrarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Si se considera imprescindible seguir el tratamiento con bisoprolol, deberá monitorizarse el flujo sanguíneo útero-placentar y el crecimiento fetal. 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 bisoprolol se excreta por la leche humana o la seguridad de la exposición en niños. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con bisoprolol.

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

En un estudio en pacientes con enfermedad coronaria, el bisoprolol no afectó a la capacidad de conducir. 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 se aplican a la terminología de frecuencias utilizada a continuación:

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 no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

##### Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: alteraciones del sueño, depresión.

Raros: pesadillas, alucinaciones.

##### Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos\*, cefalea\*.

Raros: síncope.

##### Trastornos oculares:

Raros: disminución de la producción de lágrimas (a tener en cuenta si el paciente utiliza lentes de contacto).

Muy raros: conjuntivitis.

##### Trastornos del oído y del laberinto:

Raros: deterioro de la audición.

##### Trastornos cardíacos:

Muy frecuentes: bradicardia (en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica).

Frecuentes: empeoramiento de la insuficiencia cardíaca pre-existente (en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica).

Poco frecuentes: alteraciones de la conducción AV, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca pre-existente (en pacientes con hipertensión o angina de pecho), bradicardia (en pacientes con hipertensión o angina de pecho).

##### Trastornos vasculares:

Frecuentes: sensación de frío o entumecimiento en las extremidades, hipotensión especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Poco frecuentes: hipotensión ortostática.

##### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o historia de obstrucción de vías aéreas.

Raros: rinitis alérgica.

##### Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: molestias gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento.

##### Trastornos hepatobiliares:

Raros: hepatitis.

##### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raros: reacciones de hipersensibilidad (prurito, rubefacción, erupción cutánea y angioedema)..

Muy raros: los beta-bloqueantes pueden causar o empeorar la psoriasis, o inducir reacciones similares a la psoriasis, alopecia.

##### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Poco frecuentes: debilidad muscular, calambres.

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Raros: disfunción eréctil.

#### Trastornos generales:

Frecuentes: astenia (en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica), fatiga\*.

Poco frecuentes: astenia (en pacientes con hipertensión o angina de pecho).

#### Exploraciones complementarias:

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

#### Aplican sólo a hipertensión o angina de pecho:

\*Estos síntomas ocurren especialmente al inicio del tratamiento. Por lo general, son síntomas leves que desaparecen normalmente entre 1-2 semanas.

#### 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 esperados con mayor frecuencia tras una sobredosis de beta-bloqueantes son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardiaca aguda e hipoglucemia.

Hay escasa experiencia con sobredosis de bisoprolol, ya que únicamente se han comunicado algunos casos de sobredosis, 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, los pacientes con insuficiencia cardiaca son probablemente muy sensibles.

### Gestión

En general, en caso de sobredosis, se debería interrumpir el tratamiento con bisoprolol e instaurar tratamiento sintomático y de apoyo.

En base a los efectos farmacológicos esperados y a las recomendaciones para otros beta-bloqueantes, se tomarán las siguientes medidas cuando se justifique clínicamente.

*Bradycardia:* 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 cardiaca:* administración intravenosa de diuréticos, fármacos inotrópicos y vasodilatadores.



*Broncoespasmo*: administrar tratamiento broncodilatador como isoprenalina, simpaticomiméticos  $\beta_2$  y/o aminofilina.

*Hipoglucemia*: administración de glucosa intravenosa.

Los pocos datos disponibles indican que bisoprolol es difícilmente dializable.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes betabloqueantes selectivos.  
Clasificación ATC: C07AB07.

#### Mecanismo de acción

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 de las terapéuticamente recomendadas.

#### **Insuficiencia cardiaca crónica**

##### Eficacia clínica y seguridad

En el estudio CIBIS II se incluyeron 2.647 pacientes en total. El 83% (n=2202) pertenecían a la clase III de la NYHA y un 17% (n=445) a la clase IV de la NYHA. Todos ellos sufrían insuficiencia cardiaca sistólica estable y sintomática (fracción de eyección  $\leq 35\%$ , valorada mediante ecocardiografía). La mortalidad total se redujo del 17,3% al 11,8% (reducción relativa 34%). Se observó una disminución en la incidencia de muerte súbita (3,6 vs 6,3%, reducción relativa del 44%) y un número menor de episodios de insuficiencia cardiaca que precisaron hospitalización (12% vs 17,6%, reducción relativa del 36%). Finalmente, se ha demostrado una mejora significativa del status funcional de acuerdo con la clasificación NYHA. Durante el inicio y ajuste de dosificación del tratamiento con bisoprolol, se observaron hospitalizaciones debido a bradicardia (0,53%), hipotensión (0,23%) y descompensación aguda (4,97%) pero que no fueron más frecuentes que en el grupo placebo (0%, 0,3% y 6,74%). Durante todo el estudio, el número de accidentes vasculares fatales e incapacitantes fue de 20 en el grupo tratado con bisoprolol y 15 en el grupo placebo.

El estudio CIBIS III investigó a 1.010 pacientes con edad  $\geq 65$  años y con insuficiencia cardiaca crónica de leve a moderada (ICC; clasificación NYHA II o III) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 35\%$ , que no habían sido tratados previamente con inhibidores ECA, beta-bloqueantes, o bloqueantes del receptor de angiotensina. Los pacientes fueron tratados con una combinación de bisoprolol y enalapril durante un periodo de 6 a 24 meses tras un tratamiento inicial de 6 meses con bisoprolol o enalapril.

Hubo una tendencia hacia una frecuencia más elevada de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca crónica cuando se utilizaba bisoprolol en el tratamiento inicial de 6 meses. La no inferioridad de bisoprolol en primer lugar frente a enalapril en primer lugar no se demostró en los análisis por protocolos, aunque las dos estrategias para el inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva mostraron un índice similar del punto final primario de muerte y hospitalización combinadas al final del estudio (32,4% en el grupo de bisoprolol en primer lugar frente a 33,1% en el grupo de enalapril en primer lugar). El estudio muestra que bisoprolol puede utilizarse también en pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca crónica con enfermedad de leve a moderada.

#### **Hipertensión o angina de pecho**

Bisoprolol se utiliza también para el tratamiento de la hipertensión y de la angina de pecho. Al igual que con otros agentes bloqueantes beta 1, el método de actuación en la hipertensión no está claro. Sin embargo, se sabe que bisoprolol reduce notablemente la actividad de la renina plasmática.

*Mecanismo antianginoso:* bisoprolol mediante la inhibición de los receptores beta cardiacos, inhibe la respuesta dada a la activación simpática lo que resulta en la disminución del latido cardiaco y la contractilidad disminuyendo la demanda de oxígeno en el músculo cardiaco.

Tras administración aguda en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardiaca crónica, bisoprolol reduce la frecuencia cardiaca y el volumen sistólico, y por tanto el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno. En la administración crónica disminuyen las resistencias vasculares periféricas que se ven aumentadas al inicio.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción y distribución

Bisoprolol se absorbe en el tracto gastrointestinal casi en su totalidad. Dado el escaso efecto de primer paso en el hígado alcanza una biodisponibilidad del 90 %. Aproximadamente un 30% de bisoprolol se halla unido a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de 3,5 l/kg. El aclaramiento total es de aproximadamente 15 l/h.

La vida media plasmática es de 10-12 horas, lo que proporciona un efecto de 24 horas tras dosis única diaria.

### Biotransformación y eliminación

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

### **Otras poblaciones especiales**

Los niveles plasmáticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (NYHA grado III) son mayores y la vida media se prolonga en comparación con los valores de los voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en estado de equilibrio es de  $64 \pm 21$  ng/ml a una dosis diaria de 10 mg y la vida media de  $17 \pm 5$  horas.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos muestran que no existe un especial riesgo para humanos en base a los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad o carcinogénesis.

Al igual que otros beta-bloqueantes, bisoprolol administrado a altas dosis causó toxicidad maternal (disminución de la ingesta de comida y reducción del peso corporal) y toxicidad embrio-fetal (incidencia elevada de resorciones, peso al nacer disminuido, desarrollo físico retardado), pero no fue teratogénico.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina  
Hidrogenofosfato de calcio  
Sílice coloidal anhidra  
Crospovidona (tipo A)  
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa 6cP (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Bisoprolol Aurovitas comprimidos recubiertos con película está disponible en envase blíster de Poliamida/Aluminio/PVC-lámina de aluminio.

*Tamaños de envase:* 14, 20, 28, 30, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aurovitas Spain, S.A.U.

Avda. de Burgos, 16-D

28036 Madrid

España

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

Bisoprolol Aurovitas 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 81.668

Bisoprolol Aurovitas 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 81.669

Bisoprolol Aurovitas 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 81.670

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

Fecha de la primera autorización: Enero 2017

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

07/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)