

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol Zentiva 1,25 mg comprimidos EFG

Bisoprolol Zentiva 2,5 mg comprimidos EFG

Bisoprolol Zentiva 5 mg comprimidos EFG

Bisoprolol Zentiva 10 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Bisoprolol Zentiva 1,25 mg comprimidos: cada comprimido contiene 1,25 mg de fumarato de bisoprolol.

Bisoprolol Zentiva 2,5 mg comprimidos: cada comprimido contiene 2,5 mg de fumarato de bisoprolol.

Bisoprolol Zentiva 5 mg comprimidos: cada comprimido contiene 5 mg de fumarato de bisoprolol.

Bisoprolol Zentiva 10 mg comprimidos: cada comprimido contiene 10 mg de fumarato de bisoprolol.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Bisoprolol Zentiva 1,25 mg comprimidos: comprimidos blancos y redondeados con un relieve saliente de 1.25 y un diámetro de 6 mm  $\pm$  0.3 mm.

Bisoprolol Zentiva 2,5 mg comprimidos: comprimidos de color blanco, redondeados, con un relieve saliente de 2.5, una ranura y un diámetro de 6 mm  $\pm$  0.3 mm. La ranura no está pensada para partir el comprimido.

Bisoprolol Zentiva 5 mg comprimidos: comprimidos de color amarillento a amarillo claro, redondeados, con un relieve saliente de 5, una ranura y un diámetro de 6 mm  $\pm$  0.3 mm. La ranura no está pensada para partir el comprimido.

Bisoprolol Zentiva 10 mg comprimidos: comprimidos de color ocre, redondeados, con un relieve saliente de 10, una ranura, manchas de colorante distribuidas al azar y un diámetro de 6 mm  $\pm$  0,3 mm. La ranura no está pensada para partir el comprimido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Bisoprolol Zentiva está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con disminución de la función ventricular sistólica izquierda junto con inhibidores de la ECA y diuréticos, y de manera opcional con glucósidos cardiacos (para más información, ver la sección 5.1).

Además, Bisoprolol Zentiva 5 mg y 10 mg está indicado para el tratamiento de la hipertensión y enfermedad cardiaca isquémica (angina de pecho).

## 4.2. Posología y forma de administración

### Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable

El tratamiento estándar de la insuficiencia cardiaca crónica consiste en un inhibidor de la ECA (o bloqueante del receptor de angiotensina en caso de intolerancia a los inhibidores de la ECA), un betabloqueante, diuréticos y, cuando sea adecuado, glucósidos cardiacos. Los pacientes deben estar estables (sin insuficiencia cardiaca aguda) cuando se inicia el tratamiento con bisoprolol.

Recomendación: el médico debe tener experiencia en el manejo de la insuficiencia cardiaca crónica.

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

### Posología

#### *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.

En caso de que Bisoprolol Zentiva 1,25 mg, 3,75 mg o 7,5 mg no se comercialicen en su país, las dosis se pueden alcanzar con otros productos de bisoprolol disponibles.

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, puede considerarse 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 del tratamiento, se recomienda una disminución gradual de la dosis, porque una retirada brusca puede producir un deterioro del estado del paciente.

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

### *Insuficiencia renal o hepática*

No se dispone de datos farmacocinéticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y con función hepática o renal deteriorada. Por lo tanto, los ajustes de posología graduales en estos pacientes deben efectuarse con mayor precaución.

### Tratamiento de la hipertensión y enfermedad cardíaca isquémica (angina de pecho)

En general, el tratamiento se debe iniciar con pequeñas dosis que se aumentarán de manera gradual. La posología se debe determinar en cada caso individual y se tendrá en cuenta principalmente la frecuencia cardíaca y el éxito del tratamiento.

### Posología

#### *Tratamiento de la hipertensión*

La dosis recomendada es de 5 mg de fumarato de bisoprolol una vez al día.

En los casos menos graves de hipertensión (tensión arterial diastólica hasta 105 mmHg), el tratamiento con 2,5 mg una vez al día puede ser suficiente, usando otros medicamentos a la dosis adecuada.

En caso necesario, puede aumentarse la dosis a 10 mg una vez al día. Los aumentos adicionales de la dosis solo se justifican en casos excepcionales.

La dosis máxima recomendada es de 20 mg una vez al día.

#### *Tratamiento de la enfermedad cardíaca isquémica (angina de pecho)*

La dosis recomendada es de 5 mg de fumarato de bisoprolol una vez al día.

En caso necesario, puede aumentarse la dosis a 10 mg una vez al día. Los aumentos adicionales de la dosis solo se justifican en casos excepcionales.

La dosis máxima recomendada es de 20 mg una vez al día.

### *Duración del tratamiento*

No existe límite para la duración del tratamiento. Depende del tipo y de la gravedad de los síntomas.

El tratamiento con bisoprolol no debe interrumpirse de forma brusca, especialmente en pacientes con cardiopatía coronaria, ya que esto puede causar una reagudización del estado del paciente. En caso de que sea necesaria la interrupción del tratamiento, se debe disminuir gradualmente la dosis (p. ej., disminuyendo la dosis a la mitad cada semana).

### *Insuficiencia renal o hepática*

En pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada, normalmente no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) y en pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis diaria no debe sobrepasar los 10 mg de fumarato de bisoprolol. La experiencia con el uso de bisoprolol en pacientes dializados es limitada; sin embargo, no se ha demostrado la necesidad de modificar la pauta posológica.

### Personas mayores

No se necesita ajustar la dosis en las personas mayores.

### Población pediátrica

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

### Forma de administración

Los comprimidos se tomarán por la mañana con o sin comida. Se tragarán con algún líquido y no deben masticarse. La ranura no está pensada para partir el comprimido.

### 4.3. Contraindicaciones

Bisoprolol está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- insuficiencia cardíaca aguda o durante los episodios de descompensación de la enfermedad cardíaca que requieran tratamiento inotrópico intravenoso;
- *shock* cardiogénico;
- bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado;
- síndrome del nodo sinusal;
- bloqueo sinoauricular;
- bradicardia sintomática;
- hipotensión sintomática;
- asma bronquial grave;
- formas graves de la enfermedad oclusiva arterial periférica o del síndrome de Raynaud;
- feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4);
- acidosis metabólica.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Aplicable a todas las indicaciones

El bisoprolol debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión o angina de pecho y acompañadas de insuficiencia cardíaca.

El inicio y el cese del tratamiento con bisoprolol requiere monitorización específica.

La interrupción 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 de la enfermedad cardíaca.

El bisoprolol debe utilizarse con precaución en caso de:

- diabetes mellitus con amplias fluctuaciones de la glucemia; los síntomas de hipoglucemia pueden enmascarse;
- ayuno estricto;
- tratamientos de desensibilización en curso. Al igual que otros betabloqueantes, bisoprolol puede aumentar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con epinefrina no siempre da el resultado terapéutico esperado.
- bloqueo auriculoventricular de primer grado;
- angina de Prinzmetal: se han observado casos de vasoespasma 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 oclusiva arterial periférica. Los síntomas pueden verse acentuados, especialmente al inicio de la terapia.

#### *Anestesia general*

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

Actualmente se recomienda mantener el tratamiento con betabloqueantes durante el periodo perioperatorio.

El anestesista debe estar informado del tratamiento con betabloqueantes debido a la posibilidad de interacción con otros fármacos que pudiera producir bradiarritmias, disminución de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad refleja para compensar pérdidas de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento betabloqueante antes de la cirugía, la dosis debe disminuirse de forma gradual y completarse aproximadamente 48 horas antes de la anestesia.

A pesar de que los betabloqueantes cardioselectivos ( $\beta_1$ ) pueden tener menos efecto 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 haya razones clínicas de peso para su uso. En estos casos, el bisoprolol debe utilizarse con precaución. En pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, el tratamiento con bisoprolol debe iniciarse a la dosis más baja posible y los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente por si aparecieran nuevos síntomas (p. ej., disnea, intolerancia al ejercicio o tos). En el asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas que pueden causar sintomatología, se recomienda la administración concomitante de broncodilatadores. Ocasionalmente puede producirse un incremento de la resistencia en las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo que la dosis de los estimulantes  $\beta_2$  puede tener que aumentarse.

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

En pacientes con feocromocitoma, el bisoprolol no debe administrarse hasta después del bloqueo del receptor alfa.

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

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

#### Precauciones adicionales adecuadas para la insuficiencia cardiaca crónica estable

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con bisoprolol debe iniciarse con una fase especial de ajuste de la dosis.

No existe experiencia terapéutica con bisoprolol en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes con las siguientes enfermedades y trastornos:

- diabetes mellitus insulino dependiente (tipo 1);
- deterioro grave de la función renal;
- deterioro grave de la función hepática;
- miocardiopatía restrictiva;
- cardiopatía congénita;
- valvulopatía orgánica con afección hemodinámica significativa;
- infarto de miocardio en los últimos 3 meses.

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

##### Aplicable a todas las indicaciones

##### Combinaciones no recomendadas

- Antagonistas del calcio tipo verapamilo y, en menor medida, del tipo diltiazem: efectos negativos sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes en tratamiento con betabloqueantes puede provocar una profunda hipotensión y bloqueo auriculoventricular.
- Antihipertensivos de acción central como clonidina y otros (p. ej., metildopa, moxonidina o rilmenidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar el fallo cardiaco al disminuir el tono simpático central (disminución de la frecuencia cardiaca y del gasto cardiaco, así como vasodilatación). Su retirada brusca, especialmente si se ha interrumpido previamente el betabloqueante, puede aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote”.

### Combinaciones a usar con precaución

- Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridinas (como nifedipino 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 (como amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular.
- Betabloqueantes tópicos (como colirios de timolol para el tratamiento del glaucoma) pueden producir efectos sistémicos aditivos a los del bisoprolol.
- Parasimpaticomiméticos como la tacrina o el carbacol: su utilización concomitante puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.
- Insulina y antidiabéticos orales: aumento del efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los receptores betaadrenérgicos puede enmascarar los 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 cardíaca, aumento del tiempo de conducción auriculoventricular.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): los AINE pueden reducir el efecto hipotensor del bisoprolol.
- Agentes  $\beta$ -simpaticomiméticos (como isoprenalina, dobutamina y orciprenalina): la combinación con bisoprolol puede disminuir el efecto de ambos medicamentos. El tratamiento de las reacciones alérgicas puede requerir el aumento de las dosis de epinefrina.
- Simpaticomiméticos que activan tanto los adrenorreceptores  $\beta$  como  $\alpha$  (p. ej. noradrenalina o adrenalina): en combinación con bisoprolol pueden desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por receptores  $\alpha$ -adrenérgicos producidos por estos fármacos y provocar un aumento de la presión arterial y una exacerbación de la claudicación intermitente. Estas interacciones se consideran más probables con los betabloqueantes no selectivos.
- El uso concomitante con fármacos antihipertensivos y con otros fármacos con potencial efecto hipotensor (como antidepresivos tricíclicos, barbitúricos o fenotiazinas) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

### Combinaciones a considerar

- Mefloquina: Incremento del riesgo de bradicardia.
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto los inhibidores de la MAO-B): aumento del efecto hipotensor de los betabloqueantes, pero también del riesgo de crisis hipertensivas.

### Aplicable a la insuficiencia cardíaca crónica estable

#### Combinaciones no recomendadas

- Antiarrítmicos de clase I (tales como quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida o propafenona): pueden potenciar los efectos sobre el tiempo de conducción auriculoventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

### Aplicable a la hipertensión y enfermedad cardíaca isquémica (angina de pecho)

#### Combinaciones a usar con precaución

- Antiarrítmicos de clase I (tales como quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida o propafenona): pueden potenciar los efectos sobre el tiempo de conducción auriculoventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

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

### Embarazo

El bisoprolol tiene acciones farmacológicas que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o feto/recién nacido. En general, los bloqueantes adrenérgicos  $\beta$  disminuyen la perfusión placentaria.

Esto se ha asociado a retrasos en el crecimiento, muerte intrauterina, y aborto o parto prematuro. En alguna ocasión pueden aparecer reacciones adversas (p .ej. hipoglucemia y bradicardia) en el feto o en el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueantes adrenérgicos  $\beta$  es necesario, es preferible que sean bloqueantes adrenérgicos  $\beta_1$  selectivos.

El bisoprolol no debe administrarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario. Si se considera necesario seguir el tratamiento con bisoprolol, deberá monitorizarse el flujo sanguíneo uteroplacentario 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.

#### Lactancia

Se desconoce si este fármaco se excreta por la leche materna. 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, 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**

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes definiciones corresponden a la terminología utilizada para clasificar la frecuencia de reacciones adversas: 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):

<b>Clasificación por órganos y sistemas MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Alteraciones del sueño, depresión
	Raras	Pesadillas, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo*, cefalea*
	Raras	Síncope
Trastornos oculares	Raras	Disminución de la producción de lágrimas (a tener en cuenta si el paciente utiliza lentes de contacto)
	Muy raras	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Raras	Trastornos de la audición
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	Bradicardia (en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica)
	Frecuentes	Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica)
	Poco frecuentes	Alteraciones de la conducción AV, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca

		ya 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
	Poco frecuentes	Hipotensión ortostática
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	Molestias gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Raras	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Reacciones de hipersensibilidad (prurito, rubefacción, erupción cutánea y angioedema)
	Muy raras	Alopecia, los betabloqueantes pueden causar o empeorar la psoriasis, o inducir reacciones similares a la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	Poco frecuentes	Debilidad muscular, calambres musculares
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raras	Disfunción eréctil
Trastornos generales	Frecuentes	Astenia (en pacientes con insuficiencia cardíaca 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)

Aplicable solo a la hipertensión y angina de pecho:

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

## **4.9. Sobredosis**

### Síntomas

En casos de sobredosis (p. ej. dosis diarias de 15 mg en lugar de 7,5 mg) se ha comunicado bloqueo AV de tercer grado, bradicardia y mareo. Los signos esperados con mayor frecuencia tras una sobredosis de betabloqueantes son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Hasta la fecha se han comunicado algunos casos de sobredosis (máximo: 2.000 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, de acuerdo con el esquema de la sección 4.2.

### Gestión

En general, si se da una sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento con bisoprolol e instaurar un tratamiento sintomático y de apoyo. Los pocos datos disponibles indican que el bisoprolol es difícilmente dializable.

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

Bradycardia: administrar atropina por vía intravenosa. Si la respuesta es inapropiada podrá utilizarse con precaución isoprenalina, orciprenalina 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/orciprenalina en perfusión o mediante la colocación de un marcapasos transvenoso.

Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardíaca: administrar por vía intravenosa diuréticos, fármacos inotrópicos y vasodilatadores.

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

Hipoglucemia: administrar glucosa por vía intravenosa.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes betabloqueantes selectivos;

Clasificación ATC: C07AB07

#### Mecanismo de acción

El bisoprolol es un bloqueante de los receptores beta<sub>1</sub>-adrenérgicos altamente selectivo, desprovisto de actividad estimuladora y de efecto estabilizador de membrana relevante. Presenta una escasa afinidad por los receptores beta<sub>2</sub> de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores beta<sub>2</sub> implicados en la regulación metabólica. Por ello, no es de esperar que el bisoprolol afecte a las resistencias aéreas ni a los efectos metabólicos mediados por receptores beta<sub>2</sub>. La selectividad beta<sub>1</sub> del bisoprolol se mantiene a dosis superiores de las terapéuticamente recomendadas.

El bisoprolol no tiene efecto inotrópico negativo pronunciado.

El bisoprolol alcanza su máximo efecto tras 3 o 4 horas de la administración oral. El efecto antihipertensivo máximo del bisoprolol se alcanza generalmente a las 2 semanas.

Tras la administración aguda en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardiaca crónica, el 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. Entre otros aspectos, 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  $\beta_1$ , el bisoprolol disminuye la respuesta a la actividad simpaticoadrenérgica. 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.

### Eficacia y seguridad clínicas

#### Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable

En el estudio CIBIS II se incluyeron 2.647 pacientes en total. El 83 % (n = 2.202) pertenecían a la clase III de la NYHA y un 17 % (n = 445) a la clase IV de la NYHA. Todos ellos sufrían una insuficiencia cardiaca sistólica estable y sintomática (fracción de eyección < 35 %, valorada mediante ecocardiografía). La mortalidad total se redujo del 17,3 % al 11,8 % (reducción relativa del 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 estado 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 mortales e incapacitantes fue de 20 en el grupo tratado con bisoprolol y 15 en el grupo placebo.

El estudio CIBIS III investigó a 1010 pacientes con edad  $\geq 65$  años y con insuficiencia cardiaca crónica de leve a moderada (ICC; clase II o III de la NYHA) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 35 %, que no habían sido tratados previamente con inhibidores de la ECA, betabloqueantes 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 protocolo, aunque las dos estrategias para el inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva mostraron un índice similar del criterio principal de valoración combinado de muerte y hospitalización al final del estudio (32,4 % en el grupo del bisoprolol en primer lugar frente a 33,1 % en el grupo del enalapril en primer lugar). El estudio muestra que el bisoprolol puede utilizarse también en pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca crónica con enfermedad de leve a moderada.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Más del 90 % de bisoprolol se absorbe en el tracto gastrointestinal tras la administración. La velocidad de absorción es independiente de la ingestión de alimentos.

Dado que el efecto de primer paso es  $\leq 10$  %, alcanza una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 90 % tras la administración oral.

#### Distribución

El volumen de distribución es de 3,5 l/kg. La unión del bisoprolol a las proteínas plasmáticas es de un 30 %.

#### Biotransformación y eliminación

El bisoprolol se elimina del organismo por dos vías equivalentes. El 50 % se metaboliza 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.

El aclaramiento total es de aproximadamente 15 l/h. La semivida plasmática de eliminación es de 10 a 12 horas, lo que proporciona un efecto de 24 horas tras la administración una vez al día.

#### Linealidad

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

#### Población especial

Dado que la eliminación tiene lugar en la misma proporción en el hígado y los riñones, no se requiere un ajuste de dosificación en los pacientes con función hepática o renal deterioradas (ver sección 4.2). No se dispone de datos farmacocinéticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y con función hepática o renal deterioradas.

Los niveles plasmáticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (NYHA grado III) son mayores y la semivida se prolonga en comparación con los valores de los voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en estado de equilibrio es  $64 \pm 21$  ng/ml a 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 los estudios convencionales de toxicidad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad o carcinogenicidad muestran que no existe un riesgo especial para los seres humanos.

#### Reproducción

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

Al igual que otros betabloqueantes, el bisoprolol a altas dosis causó toxicidad maternal (disminución de la ingesta de comida y disminución de la ganancia de peso) y embriofetal (aumento de la incidencia de resorciones, bajo peso al nacer de la descendencia, desarrollo físico retardado), pero no fue teratogénico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

## 6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (PH 102)

Almidón pregelatinizado (maíz)

Crospovidona (tipo A)

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Óxido de hierro amarillo (E172): Bisoprolol Zentiva 5 mg comprimidos, Bisoprolol Zentiva 10 mg comprimidos.

Óxido de hierro marrón (E172): Bisoprolol Zentiva 10 mg comprimidos.

## 6.2. Incompatibilidades

No procede.

## 6.3. Periodo de validez

2 años.

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

Para medicamentos envasados en blísteres de OPA/Alu/PVC100//Alu o OPA/Alu/PVC60//Alu: Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Para medicamentos envasados en blísteres blancos de PVC/PVdC//Alu: Conservar por debajo de 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de OPA/Alu/PVC100//Alu (aplicable para todas las dosis) o OPA/Alu/PVC60//Alu (aplicable solo para la dosis de 1,25 mg) o de PVC/PVdC//Alu (aplicable para todas las dosis excepto para la de 1,25 mg), en caja de papel.

Tamaños de envase:

1,25 mg: 20, 28, 30, 60, 90 o 100 comprimidos

2,5 mg: 15, 28, 30, 60, 90 o 100 comprimidos

5 mg; 10 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 90 o 100 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El material no utilizado debe ser eliminado de forma segura. Se debe recomendar a los pacientes o cuidadores que devuelvan los medicamentos no utilizados en la farmacia, donde se eliminarán de acuerdo con los requisitos nacionales y locales.

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**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130,  
102 37 Praga 10  
República checa

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

1,25 mg: 85880  
2,5 mg: 85870  
5 mg: 85876  
10 mg: 85879

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

Abril 2021

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

Junio 2023

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.es/>.