FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol Cor Aristo 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Bisoprolol Cor Aristo 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Bisoprolol Cor Aristo 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Bisoprolol 2,5 mg: Cada comprimido contiene 2,5 mg de fumarato de bisoprolol, equivalentes a 2,12 mg de bisoprolol.
Bisoprolol 5 mg: Cada comprimido contiene 5 mg de fumarato de bisoprolol, equivalentes a 4,24 mg de bisoprolol.
Bisoprolol 10 mg: Cada comprimido contiene 10 mg de fumarato de bisoprolol, equivalentes a 8,48 mg de bisoprolol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Bisoprolol Cor Aristo 2,5 mg: comprimidos recubiertos con película blancos, redondos, de 5,2 mm de diámetro, biconvexos, grabados con una ‘P’ y una ranura en una cara y un '2' en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Bisoprolol Cor Aristo 5 mg: comprimidos recubiertos con película blancos, redondos, de 6,7 mm de diámetro, biconvexos, grabados con una ‘P’ y una ranura en una cara y un '5' en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Bisoprolol Cor Aristo 10 mg: comprimidos recubiertos con película blancos, redondos, de 8,8 mm de diámetro, biconvexos, grabados con una ‘P’ y una ranura en una cara y un '10' en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- 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 cardíacos (para más información ver la sección 5.1).
- Tratamiento de la hipertensión.
- Tratamiento de la angina de pecho estable crónica.

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración

Vía oral
Los comprimidos de bisoprolol deben administrarse por la mañana y pueden ser ingeridos con los alimentos. Deben tragarse con líquido y no se deben masticar.

Posología

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable
El tratamiento estándar de la ICC 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 agente betabloqueante, diuréticos y cuando sea adecuado glucósidos cardíacos. Los pacientes deben estar estables (sin insuficiencia aguda) cuando se inicia el tratamiento con bisoprolol.

Es recomendable experiencia previa del médico en el manejo de casos de insuficiencia cardíaca crónica.

Puede ocurrir un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca, hipotensión, o bradicardia durante el período de ajuste de la dosis y en adelante.

Fase de ajuste de la dosis
El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con bisoprolol requiere una fase de ajuste de la dosis.

El tratamiento con bisoprolol debe iniciarse 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 4 semanas siguientes: si se tolera bien, aumentar a
- 7,5 mg una vez al día durante las 4 semanas siguientes: 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 vigilar estrechamente las constantes vitales (frecuencia cardíaca, presión arterial) y los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante la fase de ajuste de la dosis. 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 cardíaca, la hipotensión o la bradicardia, se recomienda reconsiderar la pauta posológica del tratamiento farmacológico. También puede ser necesario disminuir temporalmente la dosis de bisoprolol o plantear su interrupción.

La reintroducción y/o el aumento gradual de la dosis del bisoprolol se deben 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.

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 aumento de dosis en estos pacientes deben efectuarse con mayor precaución.

Pacientes de edad avanzada
No se necesita ajustar la dosis.

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tratamiento de la hipertensión o la angina de pecho

Adultos
La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día, con una dosis máxima recomendada de 20 mg al día. En algunos pacientes puede ser adecuada una dosis de 5 mg diarios.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática
En el caso de los pacientes que padezcan una insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) o una insuficiencia hepática terminales, la dosis no deberá sobrepasar los 10 mg de bisoprolol al día (una vez al día).

Pacientes de edad avanzada
Por lo general no se requiere un ajuste de la dosis, pero en algunos pacientes podría ser adecuada una dosis de 5 mg. Al igual que en otras poblaciones de adultos, la pauta posológica tendría que reducirse en el caso de existir una insuficiencia renal o hepática graves.

Niños de menos de 12 años y adolescentes
No se recomienda el uso de bisoprolol en niños, ya que no se dispone de datos sobre el uso de este medicamento en la población pediátrica.

Duración del tratamiento en todas las indicaciones
El tratamiento con bisoprolol suele ser prolongado.

4.3. Contraindicaciones

Bisoprolol está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activoo a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia cardíaca aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso.
- Shock cardiogénico.
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos).
- Síndrome del nodo sinusal.
- Bloqueo sinoauricular.
- Bradicardia sintomática(frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/min antes de comenzar el tratamiento).
- Hipotensión sintomática(presión arterial sistólica inferior a 100 mm Hg).
- Asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Formas graves de la enfermedad arterial periférica oclusiva y del síndrome de Raynaud.
- Feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4)
- Acidosis metabólica

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales:

Únicamente en el caso de la insuficiencia cardíaca crónica:
El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con bisoprolol debe iniciarse con una fase de ajuste de dosis especial (ver sección 4.2).

En todas las indicaciones:

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica la suspensión del tratamiento con bisoprolol no debe hacerse bruscamente a menos que esté claramente indicado, ya que esto puede conducir al empeoramiento transitorio de la enfermedad cardíaca (ver sección 4.2).

Precauciones:

Únicamente en el caso de insuficiencia cardíaca crónica:
El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con bisoprolol requiere una monitorización constante. (Para la posología y forma de administración ver sección 4.2).

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

- *Diabetes mellitus* insulinodependiente (tipo I).
- Funcionamiento renal gravemente alterado.
- Funcionamiento hepático gravemente alterado.
- Miocardiopatía restrictiva.
- Enfermedad cardíaca congénita.
- Enfermedad valvular orgánica hemodinámicamente significativa.
- Infarto de miocardio en los últimos 3 meses.

Bisoprolol debe utilizarse con precaución en pacientes con:
Únicamente en el caso de hipertensión o angina de pecho:

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

En todas las indicaciones:

- *Diabetes mellitus* con amplias fluctuaciones del valor de glucosa en sangre. Los síntomas de hipoglucemia (p.ej., taquicardia, palpitaciones o sudoración) pueden estar enmascarados.
- Ayuno estricto.
- Tratamientos de desensibilización en curso. Al igual que con otros betabloqueantes, el bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con epinefrina no siempre produce el efecto terapéutico esperado.
- Bloqueo AV de primer grado.
- Angina de Prinzmetal.
- Enfermedad arterial periférica oclusiva. Los síntomas pueden agravarse especialmente al inicio del tratamiento.
- Anestesia general.

En los pacientes sometidos a anestesia general, los betabloqueantes de los receptores adrenérgicos βreducen la incidencia de aparición de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción anestésica, la intubación y el periodo postoperatorio. En la actualidad, se recomienda mantener el tratamiento con bloqueantes de los receptores adrenérgicos βdurante el período perioperatorio. El anestesista debe estar debidamente informado del tratamiento con bloqueantes de los receptores adrenérgicos βdebido a la posibilidad de interacción con otros fármacos que pudieran provocar bradiarritmias, disminución de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad refleja para compensar las pérdidas de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento con bloqueantesde los receptores adrenérgicos βantes de la intervención quirurgica deberá hacerse de forma gradual y completarse antes de las 48 horas previas a la anestesia.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias).

En el asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden causar sintomatología, se recomienda administrar broncodilatadores concomitantemente. Ocasionalmente puede producirse un incremento de la resistencia en las vías respiratorias en los pacientes con asma, y puede precisarse un aumento de la dosis de estimulantes beta-2.

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

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

La administración de bisoprolol a pacientes con feocromocitoma no se realizará hasta haber instaurado previamente un tratamiento bloqueante de los receptores alfa.
Por lo general no se recomienda la combinación de bisoprolol y antagonistas del calcio de la clase del verapamilo o el diltiazem ni antihipertensores de acción central. Ver sección 4.5

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones no recomendadas:

Únicamente en el caso de insuficiencia cardíaca crónica:
• Medicamentos antiarrítmicos de Clase-I (p.ej. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína; flecainida, propafenona): pueden potenciar los efectos sobre el tiempo de conducción auriculoventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

En todas las indicaciones:

• Antagonistas del calcio tipo verapamilo y, en menor medida, 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 un bloqueo auriculoventricular.
• Medicamentos antihipertensivos de acción central (p.ej. clonidina, metildopa, moxonidina, rilmenidina): el uso concomitante de fármacos antihipertensivos de acción central puede disminuir el tono simpático central y por tanto puede dar lugar a una disminución de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco y una 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:
Únicamente en el caso de hipertensión o angina de pecho:
Antiarrítmicos de clase I (p. ej., quinidina, disopiramida): la acción en el tiempo de conducción auriculoventricular puede verse potenciado y aumentar el efecto inotrópico negativo.

En todas las indicaciones:
• Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina (p.ej. nifedipino, felodipino y amlodipino): el uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no se puede excluir un incremento en el riesgo de un posterior deterioro de la función de la bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.
• Fármacos antiarrítmicos de Clase-III (p.ej. amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular.
• Fármacos parasimpaticomiméticos: su uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.
• Betabloqueantes tópicos (p.ej. colirios para el tratamiento del glaucoma) pueden sumarse a los efectos sistémicos del bisoprolol.
• Insulina y fármacos antidiabéticos orales: aumento del efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar síntomas de hipoglucemia.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

• Agentes anestésicos: atenuación de la taquicardia refleja e incremento del riesgo de hipotensión (para más información sobre anestesia general ver también la sección 4.4).
• Glucósidos digitálicos: disminución de la frecuencia cardíaca, incremento del tiempo de conducción auriculoventricular.
• Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE): los AINE pueden reducir los efectos hipotensores del bisoprolol.
• Agentes beta-simpaticomiméticos (p.ej. isoprenalina, dobutamina): en combinación con bisoprolol, pueden reducir el efecto de los dos fármacos.
• Simpaticomiméticos con efecto estimulante sobre los receptores ß- y a- adrenérgicos (p.ej. norepinefrina, epinefrina): en combinación con bisoprolol pueden desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por los 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 betabloqueantes no selectivos. Puede que sean necesarias dosis mayores de epinefrina para tratar las reacciones alérgicas.
• El uso concomitante con fármacos antihipertensivos y con otros fármacos con un posible efecto hipotensor (p.ej. antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) puede aumetar el riesgo de hipotensión.
Moxisilita: Puede provocar hipotensión ortostática grave.

<u>Combinaciones cuyo uso debe evaluarse:</u>
• Mefloquina: incrementa el riesgo de producir bradicardia.
• Inhibidores de la monoaminooxidasa IMAO (excepto los inhibidores de la MAO B): aumento del efecto hipotensor de los beta-bloqueantes pero también del riesgo de crisis hipertensivas.
• Rifampicina: ligera reducción de la semivida del bisoprolol, debido posiblemente a la inducción de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos. Normalmente no es necesario ajustar la dosis.
•Derivados de la ergotamina: exacerbación de los trastornos circulatorios periféricos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Bisoprolol tiene efectos farmacológicos 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 retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden aparecer reacciones adversas (p.ej. hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueantes $beta_1$-adrenérgicos es indispensable, es preferible el uso de bloqueantes $beta_1$-adrenérgicos selectivos.

Bisoprolol no debe administrarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario. Si el tratamiento con bisoprolol se considera imprescindible, se deberá monitorizar el flujo sanguíneo úteroplacentario y el crecimiento fetal. Si se producen efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, se debe considerar 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
No existen datos sobre la excreción de bisoprolol en la leche materna humana o la seguridad de la exposición de bisoprolol en los bebés. Por lo tanto, la lactancia materna no se recomienda 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 uso de bisoprolol no perjudicó la capacidad de conducción. Sin embargo, 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, y en los cambios de medicación, así como en asociación con alcohol.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencias utilizada a continuación:
Muy frecuentes (> 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 a< 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a< 1/100)
Raras (≥ 1/10.000 a< 1/1.000)
Muy raras (< 1/10.000)
Frecuencia noconocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos cardíacos:
Muy frecuentes: Bradicardia(en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica)..
Frecuentes: empeoramiento de la insuficiencia cardíaca(en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica..
Poco frecuentes: alteraciones de la conducción AV, empeoramiento de una insuficiencia cardíaca preexistente (en pacientes con hipertensión o angina de pecho), bradicardia (en pacientes con hipertensión o angina de pecho).

Exploraciones complementarias:
Raras: aumento de los triglicéridos, aumento de enzimas hepáticas (ALAT, ASAT).

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: mareos*, cefaleas*.
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: alteraciones en la audición.

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Raros: reacciones de hipersensibilidad tales como prurito, rubefacción, erupción cutánea.
Muy raros: los betabloqueantes pueden causar o empeorar la psoriasis, o inducir reacciones similares a la psoriasis, alopecia.

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

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

Trastornos generalesy alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: astenia(en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica), fatiga*.
Poco frecuentes: astenia *(en pacientes con hipertensión o angina de pecho)*.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos hepatobiliares:
Raros: hepatitis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Raros: trastornos de la potencia sexual.

Trastornos psiquiátricos:
Poco frecuentes: alteraciones del sueño, depresión.
Raros: pesadillas, alucinaciones.

Únicamente en el caso de hipertensión o angina de pecho:
** Estos síntomas se producen especialmente al inicio del tratamiento. Generalmente son leves y suelen desaparecer en el plazo de 1 a 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 Humanowww.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas
Los síntomas más esperados con la sobredosis de betabloqueantes son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Existe una experiencia limitada con sobredosis de bisoprolol, se han notificado solo unos pocos casos de sobredosis (máximo: 2000 mg) con bisoprolol. Se observaron bradicardia y/o hipotensión. Todos los pacientes se recuperaron. Hay una amplia variación interindividual en la sensibilidad a una dosis única elevada de bisoprolol y los pacientes con insuficiencia cardíaca son probablemente muy sensibles.

Tratamiento
En general, si se produce una sobredosis, se recomienda la interrupción del tratamiento con bisoprolol y el tratamiento de soporte y sintomático.

Pueden considerarse las siguientes medidas generales, basadas en los efectos farmacológicos esperados y las recomendaciones para otros betabloqueantes, cuando esté clínicamente justificado.

Bradicardia: administrar atropina intravenosa. 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: deben administrarse líquidos intravenosos y vasopresores. Puede ser útil la administración de glucagón intravenoso.

Bloqueo AV (de segundo o tercer grado): los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados y tratados con isoprenalina en perfusión o con la implantación de un marcapasos trasnvenoso.

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

Broncoespasmo: administrar broncodilatadores tales como isoprenalina, fármacos simpaticomiméticos ß2 y/o aminofilina.

Hipoglucemia: administrar glucosa intravenosa.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El bisoprolol es difícilmente dializable según sugieren datos limitados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes beta-bloqueantes selectivos, código ATC: C07 AB07.

Bisoprolol es un bloqueante de los receptores ß1 adrenérgicos altamente selectivo, desprovisto de actividad intrínseca simpaticomimética y sin efecto estabilizador de membrana relevante. Presenta una escasa afinidad por los receptores ß2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores ß2 implicados en la regulación metabólica. Por lo tanto, no es de esperar que bisoprolol afecte a las resistencias aéreas ni a los efectos metabólicos mediados por receptores ß2. La selectividad ß1 se extiende más allá del rango de dosis terapéutica.

En total, 2647 pacientes fueron incluidos en el estudio CIBIS II. El 83% (n = 2202) eran de clase III y el 17% (n = 445) eran de clase IV de la NYHA. Tenían insuficiencia cardíaca sistólica sintomática estable (fracción de eyección =35%, basado en la ecocardiografía). La mortalidad total se redujo del 17,3% al 11,8% (reducción relativa del 34%). Se observó una disminución en la muerte súbita (3,6% frente al 6,3%, reducción relativa del 44%) y un número menor de episodios de insuficiencia cardíaca que requirieron ingreso hospitalario (12% frente al 17,6%, reducción relativa del 36%). Por último, se demostró una mejora significativa de la situación funcional según la clasificación de la NYHA. Durante el inicio del tratamiento con bisoprolol y el ajuste de dosis, se observaron hospitalizaciones debidas a bradicardia (0,53%), hipotensión (0,23%) y descompensación aguda (4,97%), pero no fueron más frecuentes que en el grupo placebo (0%, 0,3 % y 6,74%). El número de accidentes cerebrovasculares mortales y discapacitantes, durante el período total del estudio fueron 20 en el grupo bisoprolol y 15 en el grupo placebo.

El estudio CIBIS III investigó a 1010 pacientes con edad superior o igual a 65 años con insuficiencia cardíaca crónica de leve a moderada (ICC; NYHA clase II o III) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq$ 35%, que no habían sido tratados previamente con inhibidores de la ECA, agentes betabloqueantes, o bloqueantes de los receptores de angiotensina. Los pacientes fueron tratados con una combinación de bisoprolol y enalapril durante 6 a 24 meses después de un tratamiento inicial de 6 meses con bisoprolol o enalapril.

Hubo una tendencia hacia una mayor frecuencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica cuando se utilizó bisoprolol como tratamiento inicial de 6 meses. No fue probada la no inferioridad del tratamiento con bisoprolol primero frente al tratamiento con enalapril primero en el análisis por protocolo, aunque las dos estrategias para la iniciación del tratamiento de la ICC mostraron una tasa similar en la variable principal combinada de muerte y hospitalización al final del estudio (32,4% en el grupo al que se admistró primero bisoprolol frente al 33,1% en el grupo en el que se administró enalapril, en la población según conforme a protocolo). El estudio muestra que también se puede utilizar bisoprolol en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca crónica de leve a moderada.

Bisoprolol se utiliza también para el tratamiento de la hipertensión y de la angina de pecho. Al igual que con otros betabloqueantes, no se conoce por completo el mecanismo de acción. No obstante, se sabe que el bisoprolol inhibe considerablemente la actividad plasmática de la renina.

En la administración aguda en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardíaca crónica, el bisoprolol reduce la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico y, por lo tanto, el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno. En la administración crónica la resistencia periférica, inicialmente elevada, disminuye. De ahí que el bisoprolol sea eficaz para erradicar o reducir los síntomas.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2. Propiedades farmacocinéticas

.

Absorción

Bisoprolol se absorbe casi por completo en el tubo digestivo y junto con un efecto muy pequeño de primer paso en el hígado, se traduce en una biodisponibilidad elevada de aproximadamente el 90% tras su administración oral. El fármaco se elimina equitativamente a través de la vía hepática y renal. La unión a proteínas plasmáticas de bisoprolol es de aproximadamente un 30%. El volumen de distribución es de 3,5 l/kg. El aclaramiento total es de aproximadamente 15 l/h. La semivida plasmática es de 10-12 horas, lo que proporciona un efecto de 24 horas tras la dosis única diaria.

Metabolismo o Biotransformación

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 de 64 ± 21 ng/ml con una dosis diaria de 10 mg, y la semivida es de 17 ± 5 horas

Eliminación

Bisoprolol se elimina por dos vías, 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. Dado que la eliminación tiene lugar en la misma proporción en el hígado y los riñones, no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o función hepática deteriorada. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable ni con insuficiencia renal o hepática.

Linealidad/ No linealidad

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudo no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico. Al igual que otros betabloqueantes, bisoprolol administrado a altas dosis causó toxicidad maternal (disminución de la ingesta de comida y reducción del peso corporal) y toxicidad embriofetal (incidencia elevada de reabsorción, 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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sílice coloidal anhidra
Crospovidona (Tipo A)
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:
Hipromelosa 6cP (E-464),
Dióxido de titanio (E-171),
Macrogol 400

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años.
Validez tras la apertura del Frasco HDPE [de 500 comprimidos] 6 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25º C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Bisoprolol Cor Aristo comprimidos recubiertos con película están disponibles en blísters de aluminio-aluminio conformados en frío con lámina de sellado removible, y en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE).

Presentaciones:
Bisoprolol Cor Aristo 2,5 mg:
Blíster: 10, 14, 28, 30 y 100 comprimidos recubiertos con película
Frasco: 30 y 500 comprimidos recubiertos con película

Bisoprolol Cor Aristo 5 mg:
Blíster: 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos con película
Frasco: 30 y 500 comprimidos recubiertos con película

Bisoprolol Cor Aristo 10 mg:
Blíster: 10, 28, 30, 56, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película
Frasco: 30 y 500 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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435. Berlín
Alemania

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bisoprolol Cor Aristo 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 75.892
Bisoprolol Cor Aristo 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 75.983
Bisoprolol Cor Aristo 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 75.984

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

Septiembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2016

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios