

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol Cor Sandoz 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de fumarato de bisoprolol.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 2,4 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película redondos, de color anaranjado, ranurados en forma de cruz y con la marca de impresión “BIS 10” en una de sus caras.

El comprimido se puede dividir en cuatro dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión.

Angina de pecho.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión / Angina de pecho

Adultos

La dosis se debe ajustar individualmente para cada paciente, teniendo en cuenta la frecuencia cardiaca y el éxito del tratamiento.

Se recomienda iniciar el tratamiento con 5 mg al día. La dosis habitual es de 10 mg una vez al día con una dosis máxima recomendada de 20 mg al día.

Edad avanzada

Se recomienda iniciar el tratamiento con la menor dosis posible.

Insuficiencia renal o hepática

En pacientes con trastornos funcionales hepáticos o renales de leves a moderados, normalmente no es necesario ajustar la dosis del medicamento. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) y en pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis no debe exceder de 10 mg una vez al día.

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

Interrupción del tratamiento

El tratamiento no se debe interrumpir de forma brusca (ver sección 4.4.). La dosis se debe reducir lentamente, disminuyendo a la mitad cada semana.

Insuficiencia cardiaca crónica estable

El tratamiento estándar de la insuficiencia cardiaca crónica consiste en un inhibidor de la ECA (o un bloqueante del receptor de angiotensina, en caso de intolerancia de 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 inicie el tratamiento con bisoprolol.

Es recomendable que el médico especialista 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 la fase de ajuste de la dosis y después del mismo.

Fase de ajuste de la dosis

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

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 puede producir un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca, hipotensión o bradicardia durante y después del periodo de ajuste de la dosis.

Se recomienda una estrecha monitorización de los signos vitales (frecuencia cardiaca, presión arterial) y de los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca 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 considerar una disminución 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 considerar su interrupción.

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

Duración del tratamiento

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

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

Insuficiencia renal o hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos acerca del tratamiento con bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y con insuficiencia hepática o renal. Por lo tanto, los ajustes posológicos graduales en dichos pacientes se deben realizar con mayor precaución.

Todas las indicaciones

Edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica

No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de bisoprolol en niños y adolescentes, por lo que no se recomienda su utilización en niños.

Forma de administración

Vía oral

Los comprimidos de bisoprolol se deben administrar por la mañana y pueden ser ingeridos con alimentos. Se deben tragar con líquido y no se deben masticar.

4.3. Contraindicaciones

Bisoprolol está contraindicado en:

- 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 insuficiencia cardíaca que requieran de tratamiento inotrópico i.v.,
- shock cardiogénico,
- bloqueo AV de segundo o tercer grado,
- síndrome del nodo sinusal,
- bloqueo sinoatrial,
- bradicardia sintomática,
- hipotensión sintomática,
- asma bronquial grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave,
- formas graves de oclusión arterial periférica avanzada y de síndrome de Raynaud,
- feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4.),

acidosis metabólica.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Sólo aplican a insuficiencia cardíaca crónica

El tratamiento con bisoprolol de la insuficiencia cardíaca crónica estable se debe iniciar con una monitorización regular (ver sección 4.2).

Aplica a todas las indicaciones

La interrupción del tratamiento con bisoprolol no se debe hacer bruscamente a menos que esté claramente indicado, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, ya que ello podría llevar a un empeoramiento transitorio del estado cardíaco (ver sección 4.2.).

Precauciones

Aplica sólo a hipertensión e insuficiencia cardíaca crónica

Bisoprolol se debe utilizar con precaución en paciente con hipertensión o angina de pecho acompañada de fallo cardíaco.

Aplica sólo a insuficiencia cardíaca crónica

El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con bisoprolol precisa de una monitorización regular. Para detalles sobre la posología y la forma de administración, ver sección 4.2.

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

- diabetes mellitus insulín-dependiente (tipo I),
- deterioro grave de la función renal,
- deterioro grave de la función hepática,
- miocardiopatía restrictiva,
- cardiopatías congénitas,
- valvulopatías con afección hemodinámica significativa,
- infarto de miocardio en los últimos tres meses.

Aplica a todas las indicaciones

Si se interrumpe bruscamente el tratamiento, existe riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita en pacientes con cardiopatía isquémica (ver sección 4.2).

Bisoprolol se debe utilizar con precaución en:

- broncoespasmo (asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)). A pesar de que los betabloqueantes cardioselectivos (β_1) pueden tener menos efectos sobre la función pulmonar que los betabloqueantes no selectivos, como todos los betabloqueantes, se deben evitar en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, a menos que haya razones clínicas de peso para su uso. En estos casos, bisoprolol se debe utilizar con precaución. En pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas, el tratamiento con bisoprolol se debe iniciar a la dosis más baja posible y los pacientes se deben monitorizar cuidadosamente por si aparecieran nuevos síntomas (disnea, intolerancia al ejercicio, tos). En asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden causar síntomas, la terapia broncodilatadora se debe administrar concomitantemente. Ocasionalmente, se puede producir un aumento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo tanto, la dosis de estimulantes β_2 se puede tener que aumentar,
- diabetes mellitus con amplias fluctuaciones de la glucemia, ya que pueden enmascarse los síntomas de la hipoglucemia (p. ej., taquicardia, palpitaciones o sudoración),
- ayuno prolongado,
- tratamientos de desensibilización en curso. Como otros beta-bloqueantes, bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con adrenalina 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 β_1 , los ataques de angina no se pueden excluir por completo cuando se administra bisoprolol a pacientes con angina de Prinzmetal,

- enfermedad arterial periférica oclusiva (las molestias se pueden ver acentuadas, especialmente al inicio del tratamiento),
- anestesia general.
- En pacientes sometidos a anestesia general, los beta-bloqueantes reducen la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción anestésica, la intubación y el periodo post-operatorio. Actualmente, se recomienda mantener el tratamiento con beta-bloqueantes durante el periodo perioperatorio. El anestesista debe estar debidamente 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 de para compensar pérdidas de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento beta-bloqueante antes de la cirugía, se realizará de forma gradual y completa antes de las 48 horas previas a la anestesia.

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

Bisoprolol no se debe administrar en pacientes con feocromocitoma hasta haber instaurado previamente el tratamiento alfa-bloqueante.

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

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

Bisoprolol Cor Sandoz contiene lactosa y sodio

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones contraindicadas

Sólo insuficiencia cardiaca crónica

Antiarrítmicos de clase I (p. ej., quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona) en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica: pueden potenciar los efectos sobre el tiempo de conducción atrioventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Todas las indicaciones

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 beta-bloqueantes puede provocar hipotensión grave y bloqueo atrioventricular.

Antihipertensivos de acción central como clonidina y otros (p. ej., metildopa, moxonidina, rilmenidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar del fallo cardiaco al disminuir el tono simpático central (disminución de la frecuencia cardiaca y del gasto cardiaco, vasodilatación). Su retirada brusca, especialmente si se ha interrumpido previamente el beta-bloqueante, puede aumentar el riesgo de “hipertensión rebote”.

Combinaciones que deben utilizarse con precaución

Sólo hipertensión/ Angina de pecho

Antiarrítmicos de clase I (p. ej., quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): pueden potenciar los efectos sobre el tiempo de conducción atrioventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Todas las indicaciones

Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina como 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.

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

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

Parasimpaticomiméticos: su utilización concomitante puede aumentar el tiempo de conducción atrioventricular y el riesgo de bradicardia.

Insulina y medicamentos antidiabéticos orales: intensificación del efecto hipoglucemiante. El boqueo de receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Agentes anestésicos: atenuación de la taquicardia refleja y aumento 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 atrioventricular.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): los AINEs pueden reducir los efectos hipotensores de bisoprolol.

Agentes beta-simpaticomiméticos (p. ej., isoprenalina, dobutamina): en combinación con bisoprolol pueden reducir el efecto de las dos sustancias.

Simpaticomiméticos con efecto estimulante sobre receptores beta y alfa-adrenérgicos (p. ej., noradrenalina, adrenalina): en combinación con bisoprolol pueden desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por receptores alfa-adrenérgicos producidos por estos medicamentos con un aumento de la presión arterial y exacerbación de la claudicación intermitente. Se considera que esta interacción es más probable si se utilizan beta-bloqueantes no selectivos.

El uso concomitante con medicamentos antihipertensivos así como con otros medicamentos con potencial efecto hipotensor (p. ej., antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) puede incrementar el riesgo de hipotensión.

Combinaciones cuyo uso se debe evaluar

Mefloquina: riesgo incrementado de bradicardia.

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

Rifampicina: ligera reducción de la semivida de bisoprolol posiblemente debido 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 en el feto/recién nacido. En general, los agentes 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 en el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos es necesario, son preferibles los bloqueantes adrenérgicos beta-1 selectivos.

Bisoprolol no se debe administrar durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario. Si el tratamiento con bisoprolol se considera necesario, se debe monitorizar el flujo sanguíneo uteroplacentar y el crecimiento del feto. Si se producen efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, se debe considerar la posibilidad de un tratamiento alternativo. El recién nacido deberá estar estrechamente monitorizado. Generalmente son de esperar síntomas de hipoglucemia y bradicardia durante los 3 primeros días.

Lactancia

Se desconoce si este medicamento se excreta por leche humana. Por tanto, no se recomienda la lactancia mientras se sigue un tratamiento con bisoprolol.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En un estudio con bisoprolol en pacientes con enfermedad coronaria no se observaron efectos negativos sobre la capacidad de conducción. Sin embargo, debido a la variedad de reacciones individuales al medicamento, la capacidad para conducir o utilizar máquinas puede verse afectada. Esto se debe tener en cuenta especialmente al inicio del tratamiento y en los cambios de medicación, así como en asociación con alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencias que se utiliza a continuación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, < 1.1000), 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.

Raras: pesadillas, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos*, cefaleas*.

Raras: desmayo.

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: deterioro de la audición.

Trastornos cardiacos

Muy frecuentes: bradicardia en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Frecuentes: empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.
Poco frecuentes: alteraciones de la conducción AV, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca preexistente (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 cardiaca).

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 como náuseas, vómitos, diarrea, y estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares

Raras: hepatitis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Raras: reacciones de hipersensibilidad (prurito, rubefacción, erupción cutánea).

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

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: debilidad muscular y calambres.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: disfunción eréctil.

Trastornos generales y en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga*, astenia (pacientes con insuficiencia cardíaca crónica).

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

Exploraciones complementarias

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

* Estos síntomas ocurren especialmente al comienzo del tratamiento en pacientes con hipertensión o angina de pecho. Generalmente son leves y desaparecen en 1 a 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>Notificación

4.9. Sobredosis

Sintomas

En caso 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 mareos. En general, los síntomas esperados con mayor frecuencia por sobredosis de beta-bloqueantes son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardiaca aguda e hipoglucemia. Hasta la fecha, tan sólo se ha informado de unos pocos casos de sobredosis con bisoprolol (máximo 2000 mg) 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 cardiaca son probablemente muy sensibles. Por esta razón, es condición indispensable iniciar el tratamiento de estos pacientes de forma gradual, tal y como indica el esquema de la sección 4.2.

Gestión

En caso de sobredosis, se debe suspender el tratamiento con bisoprolol e instaurarse un tratamiento de apoyo y sintomático. Los pocos datos disponibles indican que bisoprolol es prácticamente no dializable. En base a los efectos farmacológicos esperados y en las recomendaciones para otros agentes beta-bloqueantes, se deben considerar las siguientes medidas generales cuando se justifique clínicamente.

Bradicardia: administración intravenosa de atropina. Si la respuesta no es la adecuada, se puede administrar con precaución isoprenalina o cualquier otro medicamento con actividad cronotrópica. En algunos casos puede ser necesaria la colocación de un marcapasos transvenoso.

Hipotensión: se deben administrar líquidos intravenosos y vasopresores. Puede ser útil la administración de glucagón intravenoso.

Bloqueo AV (segundo o tercer grado): se debe monitorizar a los pacientes cuidadosamente y administrar isoprenalina en perfusión o mediante la colocación de un marcapasos transvenoso.

Empeoramiento grave de la insuficiencia cardiaca: administración vía intravenosa de diuréticos, medicamentos inotrópicos y vasodilatadores.

Broncoespasmo: se debe contrarrestar con tratamiento broncodilatador como isoprenalina o medicamentos beta2-simpaticomiméticos y/o aminofilina.

Hipoglucemia: administración vía intravenosa de glucosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes beta-bloqueantes selectivos, Código ATC: C07AB07.

Mecanismo de acción

Bisoprolol es un bloqueante de los receptores beta₁ adrenérgicos altamente selectivo, desprovisto de actividad simpaticomimética intrínseca y de efecto estabilizador de membrana relevante. Presenta una escasa afinidad por los receptores beta₂ de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores beta₂ implicados en la regulación metabólica. Por esta razón, no se espera que bisoprolol afecte a la resistencia de las vías respiratorias ni a los efectos metabólicos mediados por receptores beta₂. La selectividad beta₁ de bisoprolol se mantiene a dosis superiores de las terapéuticamente recomendadas.

Bisoprolol se usa en el tratamiento de la hipertensión, la angina de pecho y la insuficiencia cardiaca. Al igual que con otros bloqueantes de los receptores beta₁, no está claro el modo de acción en la hipertensión. Sin embargo, se sabe que bisoprolol deprime marcadamente la actividad de la renina plasmática.

Mecanismo antianginoso: bisoprolol al inhibir los receptores beta cardiacos inhibe la respuesta dada a la activación simpática. Como resultado, reduce la actividad cardiaca y la contractibilidad y, por lo tanto, disminuye la demanda de oxígeno del músculo cardiaco.

La indicación al respecto de la insuficiencia cardiaca se investigó 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 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 34 %). Se observó una disminución en la incidencia de muerte súbita (3,6 % vs 6,3 %, reducción relativa 44 %) y un número menor de episodios de insuficiencia cardiaca que requirieron hospitalización (12 % vs 17,6 %, reducción relativa 36 %). Finalmente, se ha demostrado una mejora significativa del status funcional de acuerdo con la clasificación NYHA. Durante el inicio y el 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 al que se administró bisoprolol y de 15 en el grupo placebo.

El estudio CIBIS III investigó a 1.010 pacientes con edad ≥ 65 y con insuficiencia cardiaca crónica de leve a moderada (ICC; clasificación NYHA II o III) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤ 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 del bisoprolol como primer tratamiento frente a 33,1 % en el grupo de enalapril como primer tratamiento). El estudio muestra que bisoprolol se puede utilizar también en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardiaca crónica con enfermedad de leve a moderada.

Tras la administración aguda en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardiaca crónica, bisoprolol reduce la frecuencia cardiaca y el volumen de latido, 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 del tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, bisoprolol se absorbe y tiene una disponibilidad de un 90 % tras administración oral.

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

Bisoprolol se elimina del organismo 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.

Linealidad/no linealidad

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

Poblacion especial

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos, basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o carcinogenicidad, no muestran riesgos especiales en humanos. Al igual que otros beta-bloqueantes, bisoprolol administrado a altas dosis causó toxicidad maternal (disminución de la ingesta de alimento y disminución del peso corporal) y toxicidad embrio-fetal (aumento de la incidencia de resorciones, peso al nacer disminuido, retraso del desarrollo físico), pero no fue teratogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidrógeno fosfato de calcio anhidro
Celulosa microcristalina
Almidón de maíz pregelatinizado
Croscarmelosa de sodio
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Macrogol 4000
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster: 60 meses.
Fascos: 36 meses.

Caducidad tras la primera apertura:
Fascos: 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Condiciones de conservación tras apertura del frasco: No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se envasan en blíster OPA-Alu-PVC/Alu dentro de una caja de cartón o fascos de HDPE con tapón de PE.

Tamaños de envase:
Blíster: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x30 y 500 comprimidos recubiertos con película.
Fascos: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 250, 500 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para dividir el comprimido, colocarlo en una superficie sólida con la ranura hacia arriba. El comprimido se divide al ejercer una ligera presión con el dedo pulgar.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.746

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

Fecha de la primera autorización: 23/03/2011
Fecha de la renovación de la autorización 05/08/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2020

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/>.