

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol COR Mylan 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Bisoprolol COR Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Bisoprolol COR Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*Comprimido de 2,5 mg:*

Cada comprimido contiene 2,5 mg de fumarato de bisoprolol.

*Comprimido de 5 mg:*

Cada comprimido contiene 5 mg de fumarato de bisoprolol.

*Comprimido de 10 mg:*

Cada comprimido contiene 10 mg de fumarato de bisoprolol.

#### Excipientes con efecto conocido

*Comprimido de 5 mg:*

Cada comprimido contiene:  
0,007 Amarillo anaranjado S (E-110).

*Comprimido de 10 mg:*

Cada comprimido contiene:  
0,042 mg de amarillo anaranjado (E-110).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimido)

*Comprimido de 2,5 mg:*

Comprimidos recubiertos de color blancos o blanquecinos, ovalados, biconvexos, con muescas laterales; aproximadamente 9 mm x 7 mm; grabados con “BL” y “2” a ambos lados de la ranura de una de las caras del comprimido y “M” en la otra.

*Comprimido de 5 mg:*

Comprimidos recubiertos de color amarillo claro, ovalados, biconvexos, con muescas laterales; aproximadamente 9 mm x 7 mm; grabados con “BL” y “4” a ambos lados de la ranura de una de las caras del comprimido y “M” en la otra.

*Comprimido de 10 mg:*

Comprimidos recubiertos de color naranja claro a naranja brillante, ovalados, biconvexos, con muescas laterales; aproximadamente 9 mm x 7 mm; grabados con “BL” y “6” a ambos lados de la ranura de una de las caras del comprimido y “M” en la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

### 4.2. Posología y forma de administración

#### Posología

#### Adultos

##### *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 (no haber sufrido crisis agudas) cuando se inicia el tratamiento con bisoprolol.

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

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

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

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

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

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

Se recomienda vigilar estrechamente los signos 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, hipotensión o bradicardia, se recomienda una reconsideración de la dosificación de la medicación concomitante. También puede ser necesario disminuir temporalmente la dosis de bisoprolol o plantear su interrupción.

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

Si se plantea la interrupción, se recomienda una disminución gradual de la dosis, porque una retirada brusca puede producir un deterioro agudo del estado del paciente. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con bisoprolol es, generalmente, un tratamiento a largo plazo.

## **Poblaciones especiales**

### **Insuficiencia hepática o renal**

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 dosis en estos pacientes deben efectuarse con mayor precaución.

### **Pacientes de edad avanzada**

Normalmente no se necesita ajustar la dosis.

### **Población pediátrica**

No hay datos disponibles.

### **Forma de administración**

Para uso 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.

## **4.3. Contraindicaciones**

Bisoprolol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica 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 insuficiencia cardíaca que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso.
- Shock cardiogénico.
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado.
- Síndrome del nodo sinusal.
- Bloqueo senoauricular.
- Bradicardia sintomática.
- Hipotensión sintomática.
- Asma bronquial grave.
- Estados graves de la enfermedad arterial periférica oclusiva y síndrome de Raynaud grave.
- Feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4).
- Acidosis metabólica.

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

### **Advertencias especiales**

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

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).

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

*Comprimido de 5 y 10 mg:*

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

### **Precauciones**

El inicio y la finalización del tratamiento con bisoprolol requiere una monitorización regular. (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 insulino dependiente (tipo I).
- Funcionamiento renal gravemente alterado.
- Funcionamiento hepático gravemente alterado.
- Miocardiopatía restrictiva.
- Enfermedad cardíaca congénita.
- Enfermedad valvular orgánica hemodinámicamente significativa.
- Infarto de miocardio en 3 meses.

Bisoprolol debe utilizarse con precaución en:

- Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva).
- Diabetes mellitus con amplias fluctuaciones del valor de glucosa en sangre, los síntomas de hipoglucemia (ej, taquicardia, palpitaciones o sudoración) pueden estar enmascarados.
- Ayuno prolongado.
- Tratamientos de desensibilización en curso. Al igual que con otros beta-bloqueantes, el bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con adrenalina no siempre produce el efecto terapéutico esperado.
- Bloqueo AV de primer grado.
- Angina de Prinzmetal.
- Enfermedad arterial periférica oclusiva. Los síntomas pueden verse agravados especialmente al inicio de la terapia.
- Anestesia general

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

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

La administración de bisoprolol a pacientes con feocromocitoma no se realizará hasta haber instaurado previamente un tratamiento alfa-bloqueante.

En pacientes sometidos a anestesia general, los beta-bloqueantes reducen la incidencia de aparición de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción anestésica, la intubación y el periodo postoperatorio. Actualmente se recomienda mantener el tratamiento con beta-bloqueantes durante el periodo perioperatorio. El anestesista debe estar debidamente 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 para compensar las pérdidas de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento beta-bloqueante antes de la cirugía, debe hacerse de forma gradual y completa antes de las 48 horas previas a la anestesia.

Generalmente, no se recomienda la combinación de bisoprolol con antagonistas del calcio tipo verapamilo o diltiazem, con fármacos antiarrítmicos Clase I ni con fármacos antihipertensivos de acción central. Para obtener más detalles, consulte la sección 4.5.

Aunque los beta-bloqueantes cardioselectivos (beta1) pueden tener un menor efecto en la función pulmonar que los beta-bloqueantes no selectivos, como todos los beta-bloqueantes, estos deben evitarse en pacientes con enfermedades de obstrucción de las vías aéreas, salvo que haya alguna razón clínica que requiera su uso. Cuando existan tales razones, puede utilizarse el bisoprolol con cuidado. En pacientes con enfermedades de obstrucción de las vías aéreas, el tratamiento con bisoprolol debe iniciarse en la menor dosis posible y debe hacerse un seguimiento minucioso de los pacientes para detectar nuevos síntomas (p. ej., disnea, intolerancia al ejercicio, tos).

En el asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas que puedan causar la sintomatología, deben administrarse broncodilatadores concomitantemente. Ocasionalmente puede

producirse un incremento de la resistencia en las vías respiratorias en los pacientes con asma, por lo que la dosis de los estimulantes  $\beta_2$  puede tener que ser incrementada.

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

##### Combinaciones no recomendadas:

- 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 beta-bloqueantes puede provocar una profunda hipotensión y bloqueo auriculoventricular.
- Fármacos antihipertensivos de acción central (ej. clonidina, metildopa, moxonidina, rilmenidina): El uso concomitante de fármacos antihipertensivos de acción central puede disminuir el tono simpático central (disminución de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). Su retirada brusca, especialmente si se ha interrumpido previamente el betabloqueante, puede aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote”.
- Fármacos antiarrítmicos Clase-I (ej. quinidina, disopiramida; lidocaina, fenitoína; flecainida, propafenona): Pueden potenciar los efectos sobre el tiempo de conducción auriculoventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

##### Combinaciones a usar con precaución:

- Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina (ej. felodipino y amlodipino): El uso concomitante en pacientes con insuficiencia cardíaca puede incrementar el riesgo de hipotensión y de un posterior deterioro de la función de la bomba ventricular.
- Fármacos antiarrítmicos Clase-III (ej. amiodarona): Puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular.
- Beta-bloqueantes tópicos (ej. gotas oculares para el tratamiento del glaucoma) pueden sumarse a los efectos sistémicos del bisoprolol.
- Fármacos parasimpaticomiméticos: Su uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de producir bradicardia.
- Insulina y fármacos antidiabéticos orales: Aumento del efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar síntomas de hipoglucemia.
- 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 (AINEs): los AINEs pueden reducir los efectos hipotensores del bisoprolol.
- Agentes  $\beta$ -simpaticomiméticos (ej. isoprenalina, dobutamina): En combinación con bisoprolol, pueden reducir el efecto de las dos sustancias.
- Simpaticomiméticos con efecto estimulante sobre receptores  $\beta$ - y  $\alpha$ -adrenérgicos (ej. noradrenalina, adrenalina): En combinación con bisoprolol pueden desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por receptores alfa-adrenérgicos producidos por estos fármacos con un aumento de la presión arterial y exacerbación de la claudicación intermitente. Esta interacción es más probable cuando se utilizan beta-bloqueantes no selectivos.
- El uso concomitante con fármacos antihipertensivos y con fármacos con potencial efecto hipotensor (ej. antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

##### Combinaciones cuyo uso debe evaluarse:

- Mefloquina: Incrementa el riesgo de producir bradicardia.
- Inhibidores de la monoaminoxidasa IMAO (excepto los inhibidores de la MAO B): Aumento del efecto hipotensor de los beta-bloqueantes pero también del riesgo de crisis hipertensivas.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Bisoprolol tiene 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 (ej. hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos es indispensable, es preferible el uso de bloqueantes beta-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 recomienda monitorizar el flujo sanguíneo útero-placentar y el crecimiento fetal. Si se producen efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, se recomienda la consideración 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**

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.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencias utilizada a continuación:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

No conocida (no pueden 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: 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: deterioro de la audición.

#### **Trastornos cardíacos**

Muy frecuentes: Bradicardia.

Frecuentes: Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca pre-existente.

Poco frecuentes: alteraciones de la conducción AV.

### **Trastornos vasculares**

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

Poco frecuentes: hipotensión ortostática.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Poco frecuentes: broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o con historia de obstrucción de las 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 tales como prurito, rubefacción, erupción cutánea.

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

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Poco frecuentes: debilidad muscular, calambres.

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

Raras: trastornos de la potencia sexual.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: astenia, fatiga

### **Exploraciones complementarias**

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9. Sobredosis**

### **Síntomas**

Con sobredosis (p. ej., dosis diaria de 15 mg en lugar de 7,5 mg), se han observado bloqueo AV de tercer grado, bradicardia y mareos. En general, los síntomas más esperados con la sobredosis de beta-bloqueantes son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Existe experiencia limitada con sobredosis de bisoprolol, se han reportado sólo unos pocos casos de sobredosis (máximo: 2000 mg) con bisoprolol en pacientes que padecen hipertensión y/o cardiopatía coronaria con signos de 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. Por lo tanto, es obligatorio iniciar el tratamiento de estos pacientes con un aumento gradual de la dosis de acuerdo con el esquema ofrecido en la sección 4.2.

### **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 beta-bloqueantes, 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 (segundo o tercer grado):** Los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados y tratados con isoprenalina en perfusión o con la colocación de un marcapasos cardíaco transvenoso.

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

**Broncoespasmo:** Administrar broncodilatadores tales como isoprenalina, fármacos simpaticomiméticos  $\beta_2$  y/o aminofilina.

**Hipoglucemia:** Administrar glucosa intravenosa.

Los datos limitados sugieren que el bisoprolol es difícilmente dializable

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

#### **Mecanismo de acción**

Bisoprolol es un bloqueante de los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos altamente selectivo, desprovisto de actividad intrínseca simpaticomimética y sin efecto estabilizador de membrana relevante. Presenta una escasa afinidad por los receptores  $\beta_2$  de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores  $\beta_2$  implicados en la regulación metabólica. Por lo tanto, no es de esperar que bisoprolol afecte a las resistencias aéreas ni a los efectos metabólicos mediados por receptores  $\beta_2$ . La selectividad  $\beta_1$  se extiende más allá del rango de dosis terapéutica.

#### **Efectos farmacodinámicos**

Bisoprolol se utiliza también para el tratamiento de la hipertensión y de la angina de pecho.

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 disminuye la resistencia periférica, inicialmente elevada

#### **Eficacia clínica**

En total, 2.647 pacientes fueron incluidos en el estudio CIBIS II. El 83% (n = 2202) estaban en clase III y el 17% (n = 445) estaban en clase IV de la NYHA. Tenían insuficiencia cardíaca sistólica sintomática estable (fracción de inyección <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 reducido de episodios de insuficiencia cardíaca que requiere ingreso hospitalario (12% versus 17,6%, reducción relativa del 36%). Por último, se ha demostrado una mejora significativa de la situación funcional según la clasificación de la NYHA. Durante el inicio y valoración del tratamiento con bisoprolol en el ingreso hospitalario se observaron 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 1.010 pacientes con edad superior o igual a 65 años con insuficiencia cardíaca crónica de leve a moderada (ICC; NYHA clase II o III) y la fracción de inyección del ventrículo izquierdo  $\leq 35\%$ , que no habían sido tratados previamente con inhibidores de la ECA, agentes beta-bloqueantes, o bloqueadores 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 protocolo de análisis, aunque las dos estrategias para la iniciación del tratamiento de la ICC mostraron una tasa similar de muerte combinada primaria y hospitalización al final del estudio (32,4% en el primer grupo bisoprolol frente al 33,1% en el primer grupo enalapril, en la población del protocolo). El estudio muestra que también se puede utilizar bisoprolol en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca crónica de leve a moderada.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción**

Bisoprolol se absorbe casi por completo en el tracto gastrointestinal. Junto con un efecto muy pequeño de primer paso en el hígado, se traduce en una elevada biodisponibilidad de aproximadamente el 90%.

### **Distribución**

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

### **Biotransformación**

El 50 % se metaboliza en el hígado dando lugar a metabolitos inactivos que serán eliminados por los riñones.

### **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 hígado y riñones, no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o función hepática deteriorada.

### **Otra población especial**

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

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos muestran que no existe un peligro especial en humanos y se basan en los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad o carcinogenicidad.

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

*Comprimido de 2,5 mg:*

#### Comprimido

Celulosa microcristalina  
Butilhidroxianisol  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio  
Lauril sulfato sódico  
Óxido de hierro amarillo (E-172)  
Óxido de hierro rojo (E-172)  
Croscarmelosa sódica

#### Recubrimiento

Dióxido de titanio (E-171)  
Polidextrosa FCC (E-1200)  
Hipromelosa (E-464)  
Macrogol

*Comprimido de 5 mg:*

#### Comprimido

Celulosa microcristalina  
Butilhidroxianisol  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio  
Lauril sulfato sódico  
Óxido de hierro amarillo (E-172)  
Croscarmelosa sódica

#### Recubrimiento

Dióxido de titanio (E-171)  
Polidextrosa FCC (E-1200)  
Hipromelosa (E-464)  
Macrogol  
Índigo carmín (E-132)  
Quinolina amarilla (E104)  
Amarillo anaranjado S (E-110)

*Comprimido de 10 mg:*

#### Comprimido

Celulosa microcristalina  
Butilhidroxianisol  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio  
Lauril sulfato sódico  
Óxido de hierro rojo (E-172)  
Croscarmelosa sódica

#### Recubrimiento

Dióxido de titanio (E-171)  
Polidextrosa FCC (E-1200)

Hipromelosa (E-464)  
Macrogol  
Óxido de hierro amarillo (E-172)  
Amarillo anaranjado S (E-110)

## **6.2. Incompatibilidades**

No aplica.

## **6.3. Periodo de validez**

Blíster: 2 años  
Frasco: 2 años

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

Blíster: Conservar por debajo de 30°C.  
Frasco: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blísteres de PVC/ /Al. Blíster compuesto de una película de PVC transparente y película de aluminio en el reverso, cubierto con laca térmica de sellado que contienen 10, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Frascos blancos de HDPE con tapón de polipropileno blanco opaco que contienen 10, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos con película. El frasco contiene un cartucho perforado de HDPE con gel de sílice y carbón activo como desecante.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## **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**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/ Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 - Barcelona  
España

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

Bisoprolol COR Mylan 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG, N° registro: 73632  
Bisoprolol COR Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG, N° registro: 73633  
Bisoprolol COR Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, N° registro: 73634

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

Fecha de la primera autorización: 20/abril/2011  
Fecha de la última renovación: 10/octubre/2015

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019