

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol Cor Apotex 2,5 mg comprimidos EFG
Bisoprolol Cor Apotex 5 mg comprimidos EFG
Bisoprolol Cor Apotex 7,5 mg comprimidos EFG
Bisoprolol Cor Apotex 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Bisoprolol Cor Apotex 2,5 mg: Cada comprimido contiene 2,5 mg de fumarato de bisoprolol.
Bisoprolol Cor Apotex 5 mg: Cada comprimido contiene 5 mg de fumarato de bisoprolol.
Bisoprolol Cor Apotex 7,5 mg: Cada comprimido contiene 7,5 mg de fumarato de bisoprolol.
Bisoprolol Cor Apotex 10 mg: Cada comprimido contiene 10 mg de fumarato de bisoprolol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Bisoprolol Cor Apotex 2,5 mg: Los comprimidos son de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, grabados con “2” barra “5” en una de las caras y lisos en la otra cara.

Bisoprolol Cor Apotex 5 mg: Los comprimidos son de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, grabados con “5” a la izquierda de la ranura en una de las caras y lisos en la otra cara.

Bisoprolol Cor Apotex 7,5 mg: Los comprimidos son de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, con una ranura en una de las caras.

Bisoprolol Cor Apotex 10 mg: Los comprimidos son de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, grabados con “10” a la izquierda de la ranura en una de las caras y lisos en la otra cara.

Solo los comprimidos de Bisoprolol Cor Apotex 5 mg, 7,5 mg y 10 mg se pueden dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bisoprolol Cor Apotex está indicado en adultos para:
Tratamiento de la hipertensión esencial

Tratamiento de la angina de pecho crónica y estable.

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica y estable con disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo en uso concomitante con inhibidores ECA, y diuréticos y glucósidos cardiacos opcionalmente (para mayor información ver sección 5.1)

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis debe ajustarse individualmente a cada paciente.

Adultos

Hipertensión esencial

La dosis debe ajustarse individualmente a cada paciente. La dosis inicial suele ser de 5 mg una vez al día. En algunos pacientes, 5 mg al día es suficiente. Dependiendo de la respuesta clínica del paciente, la dosis puede ser incrementada a 10 mg una vez al día o hasta un máximo de 20 mg una vez al día. Si no se logra una respuesta clínica del paciente satisfactoria con monoterapia, se puede combinar la medicación con otro antihipertensivo como por ejemplo un diurético.

Angina de pecho crónica y estable

La dosis recomendada es de 5 mg una vez al día. En caso necesario, la dosis puede ser incrementada hasta 10 mg una vez al día. En casos excepcionales la posología se puede aumentar hasta un máximo de 20 mg una vez al día.

Insuficiencia cardíaca crónica y estable

El tratamiento estándar para la IC consiste en inhibidores ECA (o bloqueantes de los receptores de la angiotensina si existe intolerancia a los inhibidores ECA), beta-bloqueante, diuréticos y glucósidos cardíacos cuando sea necesario.

Cuando se inicie el tratamiento con bisoprolol, los pacientes deben estar estables (sin insuficiencia aguda).

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

Puede ocurrir un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca, 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 cardíaca crónica estable con bisoprolol requiere un 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 siguientes 4 semanas, si se tolera bien aumentar a
- 7,5 mg una vez al día durante las siguientes 4 semanas, si se tolera bien aumentar a
- 10 mg una vez al día para la terapia de mantenimiento.

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

Se recomienda 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.

Población pediátrica

No existe experiencia pediátrica con bisoprolol, por lo que no se recomienda su utilización en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajustes de dosificación en pacientes de edad avanzada, a menos que el paciente padezca una insuficiencia renal o hepática, ver abajo.

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 severa (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min), y pacientes con insuficiencia hepática severa, se recomienda que la dosis de fumarato de bisoprolol no debe exceder de 10 mg una vez al día.

La experiencia con bisoprolol en pacientes sometidos a diálisis renal es limitada; sin embargo, no hay evidencia de que la pauta posológica tenga que ser modificada.

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 deben realizarse con mayor precaución.

Método de administración

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

Discontinuación del tratamiento

El tratamiento con bisoprolol no debe interrumpirse de forma brusca, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica. En caso necesario la dosis se reducirá gradualmente (entre 1-2 semanas). De lo contrario, los síntomas de la insuficiencia cardíaca podrían empeorar.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia cardíaca no tratada, aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso (ver sección 4.4).
- Shock cardiogénico.
- Síndrome del nodo sinusal.
- Bloqueo senoauricular.
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado, (sin marcapasos).
- Bradicardia con menos de 60 latidos/min antes del inicio del tratamiento.

- Hipotensión (Tensión arterial sistólica <100 mmHg).
- Feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4).
- Asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Estados graves de la enfermedad arterial periférica oclusiva y síndrome de Raynaud grave.
- Acidosis metabólica

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

En pacientes con hipertensión o angina de pecho acompañada de insuficiencia cardíaca, bisoprolol se debe utilizar con precaución.

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 (creatinina sérica superior a 300 mmol/l),
- Funcionamiento hepático gravemente alterado,
- Miocardiopatía restrictiva,
- Enfermedad cardíaca congénita,
- Enfermedad valvular orgánica hemodinámicamente significativa,
- Infarto de miocardio en 3 meses.

Bisoprolol se debe utilizar con precaución en:

- insuficiencia cardíaca crónica estable (bisoprolol está indicado en el tratamiento después de la fase inicial de ajuste),
 - broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades pulmonares obstructivas),
 - diabetes mellitus con grandes fluctuaciones en los valores de glucosa en sangre. Los síntomas de hipoglucemia (por ejemplo, taquicardia, palpitaciones o sudoración) pueden estar enmascarados,
 - ayuno estricto,
 - 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 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 del tipo verapamilo y diltiazem, con medicamentos antiarrítmicos de clase I y con medicamentos antihipertensivos de acción central, para más información consultar sección 4.5.

En el asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas que puedan causar síntomas, se recomienda administrar 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 β_2 puede tener que ser incrementada.

Durante el tratamiento con bisoprolol, los síntomas de tirotoxicosis pueden quedar enmascarados. Al igual que con otros agentes 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 produce el efecto terapéutico esperado.

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

Los pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis sólo deben administrarse beta-bloqueadores (por ejemplo, bisoprolol) después de evaluar cuidadosamente el balance riesgo-beneficio.

El inicio y la interrupción del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con bisoprolol requiere una monitorización regular. Para la posología y el método de administración, consultar sección 4.2.

Sobre todo en los pacientes con cardiopatía isquémica, la interrupción del tratamiento con bisoprolol no debe hacerse de forma repentina a menos que se indique con claridad, ya que esto puede conducir a un empeoramiento de la condición cardíaca (ver sección 4.2)

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones no recomendadas:

Sólo aplica a IC:

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

Aplica a todas las indicaciones:

- Antagonistas del calcio 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 empeorar la insuficiencia cardíaca ya que disminuye 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”.

Combinaciones a usar con precaución:

Sólo aplica a hipertensión o angina de pecho:

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

Aplica a todas las indicaciones:

- Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina con efecto inotrópico negativo (ej. amlodipino, felodipino y nifedipino): El uso de nifedipino disminuye la contractilidad cardíaca porque modifica los niveles de calcio. El uso concomitante en pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes puede incrementar el riesgo

de hipotensión y deterioro de la función de la bomba ventricular con posible desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes con una insuficiencia cardíaca latente. El efecto inotrópico negativo del nifedipino puede acelerar o agravar la insuficiencia cardíaca.

- Fármacos antiarrítmicos de Clase-III (ej. amiodarona): Puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular.
- Simpaticomiméticos con efecto estimulante sobre receptores β - y α -adrenérgicos (ej. norepinefrina y epinefrina): En combinación con bisoprolol pueden desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por receptores alfa-adrenérgicos producidos por estos fármacos con un aumento de la presión arterial y exacerbación de la claudicación intermitente. Esta interacción es más probable cuando se utilizan beta-bloqueantes no selectivos.
- Beta-bloqueantes tópicos (ej. gotas oculares para el tratamiento del glaucoma) pueden sumarse a los efectos sistémicos del bisoprolol.
- Glucósidos digitálicos: Incremento del tiempo de conducción auriculoventricular y disminución de la frecuencia cardíaca.
- 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).
- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): los AINEs pueden reducir los efectos hipotensores del bisoprolol.
- Agentes β -simpaticomiméticos (ej. isoprenalina, dobutamina): En combinación con bisoprolol, pueden reducir el efecto de las dos sustancias.
- El uso concomitante con fármacos antihipertensivos y con fármacos con potencial efecto hipotensor (ej. antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) puede aumentar el riesgo de hipotensión.
- Moxisilato: puede causar hipotensión postural grave.

Combinaciones cuyo uso debe evaluarse:

- 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.
- Mefloquina: Incrementa el riesgo de producir bradicardia.
- Derivados de la ergotamina: Exacerbación de los trastornos circulatorios periféricos.
- Rifampicina: Ligera reducción de la vida media de bisoprolol posiblemente debido a la inducción de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos. Normalmente no es necesario ajustar la dosis.

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 beta₁-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.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El fumarato de bisoprolol causó toxicidad materna y embrionaria/fetal a dosis altas, pero no fue teratogénico.

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.

Fertilidad

No existen datos disponibles sobre posibles efectos adversos en la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3).

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 que se utiliza a continuación:

- Muy frecuentes (= 1/10)
- Frecuentes (= 1/100, <1/10)
- Poco frecuentes (= 1/1.000, < 1/100)
- Raras (= 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: depresión, alteraciones del sueño.

Raros: pesadillas, alucinaciones.

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: deterioro de la audición.

Trastornos cardíacos:

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

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

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

Trastornos vasculares:

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

Raros: hipotensión ortostática.

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 hepatobiliares:

Raros: hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raros: reacciones de hipersensibilidad tales como prurito, rubefacción, erupción cutánea.

Muy raros: 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:

Raros: trastornos de la potencia sexual.

Trastornos generales:

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

Muy raros: astenia (en pacientes con hipertensión o angina de pecho)

Exploraciones complementarias:

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

Aplica a hipertensión y angina de pecho:

*Estos síntomas ocurren especialmente al comienzo del tratamiento. Generalmente son suaves y suelen desaparecer después de 1 o 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: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de bloqueo AV de tercer grado, bradicardia y mareo con sobredosis (por ejemplo, la dosis diaria de 15 mg en lugar de 7,5 mg). Los síntomas más esperados con la sobredosis de beta-bloqueantes son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Hasta la fecha, unos pocos casos de sobredosis (máximo: 2000 mg) con bisoprolol se han reportado en pacientes que sufren de hipertensión y / o enfermedad coronaria que muestra 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, para iniciar el tratamiento con estos pacientes, es obligatorio un ajuste de la dosis progresiva de acuerdo al esquema que figura en la sección 4.2.

En general, en caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con bisoprolol e instaurar tratamiento sintomático y de soporte

En base a los efectos farmacológicos esperados y a las recomendaciones para otros betabloqueantes, se tomarán las siguientes medidas generales siempre que 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 colocando un marcapasos temporal (método transcutáneo o transvenoso).
- Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardíaca: Administrar vía intravenosa diuréticos, fármacos inotrópicos y vasodilatadores.
- Broncoespasmo: Administrar broncodilatadores tales como isoprenalina, fármacos simpaticomiméticos β_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.

Bisoprolol es un bloqueante de los receptores β_1 adrenérgicos altamente selectivo, desprovisto del agonista parcial (actividad intrínseca simpaticomimética, ISA) y sin efecto estabilizador de membrana relevante. Presenta una escasa afinidad por los receptores β_2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores β_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 β_2 a dosis terapéuticas.

Puede ocurrir que la selectividad β_1 disminuya si las dosis se incrementan por encima de 20 mg y se bloquean los receptores β_2 . Al bloquear los receptores cardiacos β_1 , bisoprolol reduce la actividad sympatoadrenérgica. Esto causa la reducción de la frecuencia cardiaca y el volumen latido, y por tanto el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno, lo que es un efecto deseable en la terapia de dolor isquémico en el pecho relacionada con la actividad.

En el ciclo de la función del nódulo sinusal del corazón y su tiempo refractario se prolongan de manera similar al tiempo refractario de la función del nódulo AV y el tiempo de conducción del nódulo AV. El efecto inotrópico negativo es pequeño. En pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, la función sistólica se conserva y la función diastólica se mejora, porque en el tratamiento a largo plazo, se reduce la masa y el espesor de las paredes ventriculares. Bisoprolol reduce el nivel de la renina plasmática incluso si los diuréticos o los inhibidores de la ECA se utilizan de forma concomitante. La resistencia periférica se reduce gradualmente.

En los ensayos clínicos se ha establecido que una dosis diaria de 10 mg de bisoprolol es comparable a una dosis diaria de 100 mg de atenolol o metoprolol o dosis de 160 mg de propanolol. El efecto antihipertensivo máximo al utilizar betabloqueantes se alcanza generalmente a las dos semanas.

En el estudio CIBIS II se incluyeron 2647 pacientes en total, de los cuales el 83% pertenecían a la clase III de la NYHA y un 17% a la clase IV de la NYHA. Todos ellos sufrían insuficiencia cardiaca sistólica estable y sintomática (fracción de eyección $\geq 35\%$, valorada mediante ecocardiografía). La mortalidad total se redujo del 17,3% al 11,8%, reducción relativa 34%. Se observó una disminución en la incidencia de

muerte súbita (3,6 vs 6,3%, reducción relativa del 44%) y un número menor de episodios de insuficiencia cardíaca que precisaron hospitalización (12% vs 17,6%, reducción relativa del 36%). Finalmente, se ha demostrado una mejora significativa del status funcional de acuerdo con la clasificación NYHA. Durante el inicio y ajuste de dosificación del tratamiento con bisoprolol, se observaron casos de 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 convulsiones que conducen a la muerte o a un fallo funcional, fue de 20 en el grupo tratado con bisoprolol y 15 en el grupo placebo.

El estudio CIBIS III investigó a 1010 pacientes con edad = 65 años y con insuficiencia cardíaca 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 cardíaca 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 cardíaca congestiva mostraron un índice similar del punto final primario de muerte y hospitalización combinadas al final del estudio (32,4% en el grupo de bisoprolol en primer lugar frente a 33,1% en el grupo de enalapril en primer lugar). El estudio muestra que bisoprolol puede utilizarse también en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca crónica con enfermedad 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 agentes β_1 bloqueantes, el modo de acción en la hipertensión no está clara, pero se sabe que el bisoprolol disminuye marcadamente los niveles de renina en plasma.

Tras administración aguda en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardíaca crónica, bisoprolol reduce la frecuencia cardíaca y el volumen latido, y por tanto el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno. En la administración crónica disminuyen las resistencias vasculares periféricas que se ven aumentadas al inicio. Por lo tanto, bisoprolol es eficaz en la eliminación o reducción de los síntomas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Bisoprolol se absorbe y tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 90% después de la administración oral.

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.

Metabolismo y 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. La farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y con insuficiencia hepática o renal no ha sido estudiada.

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

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 ± 21 ng/ml a una dosis diaria de 10 mg y vida media de 17 ± 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

Celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico (tipo A) y estearato magnésico.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

PVC / PVDC 250/60 blanco o PVC / PCTFE (blanco opaco, 191 μ /76 μ) – blíster sellado con una láminas de aluminio de 20 μ m.

Envases de 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 90 y 100 comprimidos.

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

Apotex Europe BV
Darwinweg 20,
2333 CR Leiden,
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Septiembre de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2014