

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol Cor Alter 2,5 mg comprimidos EFG

Bisoprolol Cor Alter 5 mg comprimidos EFG

Bisoprolol Cor Alter 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Bisoprolol Cor Alter 2,5 mg: Cada comprimido contiene 2,5 mg de fumarato de bisoprolol.

Bisoprolol Cor Alter 5 mg: Cada comprimido contiene 5 mg de fumarato de bisoprolol.

Bisoprolol Cor Alter 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 Alter 2,5 mg: Comprimidos de color blanco o blanquecino, redondos, biconvexos, ranurados, grabados con “2” a un lado de la ranura y “5” al otro lado en una de las caras y lisos en la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Bisoprolol Cor Alter 5 mg: Comprimidos de color blanco o blanquecino, redondos, biconvexos, ranurados en una de las caras, grabados con “5” en el lado izquierdo de la ranura y lisos en la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Bisoprolol Cor Alter 10 mg: Comprimidos de color blanco o blanquecino, redondos, biconvexos, ranurados en una de las caras, grabados con “10” en el lado izquierdo de la ranura y lisos en la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la hipertensión arterial.
- Tratamiento de la angina de pecho crónica y estable.
- Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable, con disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo junto con inhibidores de la ECA y diuréticos, y de manera opcional con glucósidos cardiacos (para más información ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión arterial y angina de pecho crónica estable

Adultos

La dosis se debe ajustar individualmente para cada paciente. Se recomienda empezar con una dosis de 5 mg al día. La dosis habitual es de 10 mg una vez al día, con una dosis máxima recomendada de 20 mg diarios.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) o insuficiencia hepática la dosis no debe sobrepasar 10 mg una vez al día. Esta dosis puede dividirse con el tiempo en mitades.

Pacientes de edad avanzada

Generalmente no es necesario realizar ajustes de dosis. Se recomienda comenzar con la dosis más baja posible.

Población pediátrica

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

Interrupción del tratamiento

El tratamiento no debe interrumpirse de forma brusca (ver sección 4.4) ya que podría empeorar las condiciones del paciente. La dosis debe disminuirse gradualmente.

Insuficiencia cardíaca crónica estable

Adultos

El tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca congestiva consiste en un inhibidor de la ECA (o un bloqueante de los receptores de la angiotensina en caso de intolerancia a los inhibidores de la ECA), un beta-bloqueante, diuréticos y, cuando sea necesario, glucósidos cardiacos. Los pacientes deben estar estables (sin insuficiencia aguda) cuando se inicia el tratamiento con bisoprolol,

Es recomendable que el médico 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 el periodo 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 reconsiderar la dosificación de la medicación concomitante. También puede ser necesario disminuir temporalmente la dosis de bisoprolol o plantear su interrupción.

La reintroducción y/o aumento gradual de la dosis de 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 con bisoprolol es, generalmente, un tratamiento a largo

plazo.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajustes de dosis.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda tomar los comprimidos de bisoprolol por la mañana, con o sin alimentos. Deben tragarse con líquido y no se deben masticar.

4.3 Contraindicaciones

- 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 auriculoventricular de segundo o tercer grado (sin marcapasos).
- Síndrome del nodo sinusal.
- Bloqueo sonauricular.
- Bradicardia sintomática.
- Hipotensión sintomática.
- Asma bronquial grave o enfermedad pulmonar obstructiva grave.
- Formas graves de oclusión arterial periférica avanzada o formas graves de síndrome de Raynaud.
- Feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4).
- Acidosis metabólica.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Aplica solo a insuficiencia cardíaca crónica

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

Aplica a todas las indicaciones

La interrupción del tratamiento con bisoprolol no debe hacerse de forma brusca a no ser que esté claramente indicado, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica, ya que esto puede causar un empeoramiento transitorio de la enfermedad cardíaca (ver sección 4.2).

Precauciones

Aplica solo a hipertensión o angina de pecho

Bisoprolol debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión o angina de pecho acompañada de insuficiencia cardíaca.

Aplica solo a insuficiencia cardíaca crónica

El inicio y cese del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con bisoprolol requiere una

monitorización regular. Para detalles sobre 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 siguientes condiciones y enfermedades:

- Diabetes mellitus insulino-dependiente (Tipo I),
- Deterioro grave de la función renal,
- Deterioro grave de la función hepática,
- Miocardiopatía restrictiva,
- Cardiopatías congénitas,
- Valvulopatías orgánicas con afección hemodinámicamente significativa,
- Infarto de miocardio en los últimos 3 meses.

Aplica a todas las indicaciones

Bisoprolol se debe utilizar con precaución en caso de:

- Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades respiratorias obstructivas). En asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas que puedan causar sintomatología, deben administrarse broncodilatadores concomitantemente. Ocasionalmente, puede producirse un incremento de la resistencia aérea en pacientes con asma, por lo que la dosis de los estimulantes beta2 debe aumentarse.
- Diabetes mellitus con amplias fluctuaciones de la glucemia, ya que 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, 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 pérdidas de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento beta-bloqueante antes de la cirugía, debe hacerse de forma gradual y completa 48 horas antes de la anestesia.

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

En pacientes con feocromocitoma, bisoprolol no debe administrarse hasta después de provocar un bloqueo de los receptores alfa.

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

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene bisoprolol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones no recomendadas

Solo para la indicación de insuficiencia cardíaca crónica

- **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.

Para todas las indicaciones

- **Antagonistas del calcio tipo verapamilo y, en menor medida, tipo diltiazem**: Pueden tener 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 auriculoventricular.
- **Fármacos antihipertensivos de acción central** (ej. clonidina, metildopa, moxonidina, rilmenidina): El uso concomitante de fármacos antihipertensivos de acción central puede provocar una mayor disminución del tono simpático central, lo que conlleva a una reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, así como su vasodilatación. Su retirada brusca, especialmente si se ha interrumpido previamente el betabloqueante, puede aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote”.

Asociaciones a usar con precaución

Aplica solo 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, tales como felodipino y amlodipino**: El uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión y no puede descartarse un aumento del riesgo de un deterioro de la función de bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- **Antiarrítmicos de Clase-III** (ej. amiodarona): Puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular.
- **Parasimpaticomiméticos**: El uso concomitante puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.
- **Beta-bloqueantes tópicos** (ej. colirios para el tratamiento del glaucoma) pueden sumarse a los efectos sistémicos del bisoprolol.
- **Insulina y antidiabéticos orales**: Aumento del efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los receptores β -adrenérgicos puede enmascarar síntomas de hipoglucemia.
- **Agentes anestésicos**: Atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión (para más información sobre anestesia general ver sección 4.4).
- **Glucósidos digitálicos**: Incremento del tiempo de conducción auriculoventricular y disminución de la frecuencia cardíaca.
- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**: los AINEs pueden reducir el efecto hipotensor del bisoprolol.
- **Agentes β -simpaticomiméticos** (ej. isoprenalina, dobutamina): En combinación con bisoprolol, puede reducirse el efecto de ambos medicamentos.
- **Simpaticomiméticos que activan tanto los adrenoreceptores alfa como beta**: la combinación con bisoprolol puede provocar un aumento de la presión sanguínea. Estas interacciones se consideran más probables con los beta-bloqueantes no selectivos.
- **Simpaticomiméticos con efecto estimulante sobre receptores β - y α -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. antidepressivos 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 β -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 β -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 β -adrenérgicos es indispensable, es preferible el uso de bloqueantes β_1 -adrenérgicos selectivos.

No se debe utilizar bisoprolol 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, debe considerarse seguir un tratamiento alternativo. El recién nacido deberá estar estrechamente monitorizado.

Generalmente son de esperar síntomas de hipoglucemia y bradicardia durante los primeros 3 días.

Lactancia

Se desconoce si bisoprolol se excreta en la leche humana o la seguridad de la exposición en niños. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante la administración de bisoprolol.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen estudios acerca de los efectos en 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 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 ($\geq 1/10$)
- 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: 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).
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.
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 y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia (en pacientes con insuficiencia cardíaca), fatiga*.
Poco frecuentes: 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 inicio del tratamiento. Por lo general, son síntomas leves y desaparecen normalmente en 1 - 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>.

4.9 Sobredosis

Síntomas

En caso de sobredosis (ej. dosis diaria de 15 mg) se han comunicado casos de bloqueo AV de tercer grado, bradicardia y mareo con sobredosis. En general, los síntomas esperados con mayor frecuencia en la sobredosificación de beta-bloqueantes son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Hasta la fecha, se han comunicado únicamente algunos casos de sobredosis (máximo: 2.000 mg) con bisoprolol en pacientes que sufren de hipertensión y/o enfermedad coronaria, apareciendo bradicardia y/o hipotensión, recuperándose todos los pacientes. Después de la administración de una dosis única elevada de bisoprolol, existe una gran variabilidad interindividual y parece ser que los pacientes con insuficiencia cardíaca son probablemente muy sensibles. Por lo tanto, es condición indispensable iniciar el tratamiento de estos pacientes de forma gradual, de acuerdo con el esquema de la sección 4.2.

Tratamiento

En general, en caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con bisoprolol e instaurar tratamiento sintomático y de soporte. Los pocos datos disponibles indican que bisoprolol es prácticamente no dializable.

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, simpaticomiméticos beta2 y/o aminofilina.
- *Hipoglucemia*: Administrar glucosa intravenosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes betabloqueantes selectivos. Código ATC: C07AB07.

Mecanismo de acción

Bisoprolol es un bloqueante de los receptores beta 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 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 a dosis terapéuticas.

Insuficiencia cardíaca crónica

Eficacia clínica y seguridad

En el estudio CIBIS II se incluyeron 2.647 pacientes en total, de los cuales 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

cardíaca 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 cardíaca que precisaron 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 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 accidentes vasculares fatales e incapacitantes fue de 20 en el grupo tratado con bisoprolol y 15 en el grupo placebo.

El estudio CIBIS III investigó a 1.010 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 el análisis por protocolo, aunque las dos estrategias para el inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva mostraron un índice similar en la variable principal combinada 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.

Hipertensión o angina de pecho

Bisoprolol se utiliza también para el tratamiento de la hipertensión y de la angina de pecho. Al igual que con otros agentes bloqueantes beta 1, el modo de acción en la hipertensión no está claro, pero se sabe que bisoprolol deprime marcadamente la actividad de la renina plasmática.

Mecanismo antianginoso: bisoprolol mediante la inhibición de los receptores beta cardíacos, inhibe la respuesta a la activación simpática. Como resultados, reduce la frecuencia cardíaca y la contractilidad, y por tanto disminuye la demanda de oxígeno del músculo cardíaco.

Tras administración aguda en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardíaca crónica, bisoprolol reduce la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico, 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Bisoprolol se absorbe en el tracto gastrointestinal casi en su totalidad. Dado el escaso efecto de primer paso en el hígado, alcanza una biodisponibilidad del 90% tras administración oral.

Distribución

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

Biotransformación 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. 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.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

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. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y con función hepática o renal deteriorada. 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 riesgo especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o carcinogénesis.

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
Carboximetilalmidón sódico de patata (tipo A)
Estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres PVC/PVDC-Al o blísteres PVC/PCTFE-Al.

Bisoprolol Cor Alter 2,5 mg: Envases de 28 comprimidos.
Bisoprolol Cor Alter 5 mg: Envases de 28, 30 o 60 comprimidos.
Bisoprolol Cor Alter 10 mg: Envases de 60 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Laboratorios Alter, S.A.
C/ Mateo Inurria 30
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2017