



LABORATORIO
VOLTA
Life and beyond...

| | |
|--|----------|
| INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE | |
| DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL | |
| SUBDEPTO REGISTRO | |
| UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES | |
| 11 AGO 2008 | |
| Nº Ref | 289/08 |
| Nº Registro | 16993/08 |
| Firma Profesional | [Firma] |

FOLLETO MÉDICO

BISOPROLOL *FUMARATO* **COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5mg**

1 COMPOSICION DEL PRODUCTO:

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|---------------------|--------|
| Bisoprolol fumarato | 2,5 mg |
| Excipientes | c.s. |

Excipientes: Lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, fosfato de calcio dibásico dihidratado, povidona **K 30**, estearato de magnesio, talco, **Povidona K 90** hipromelosa, dióxido de titanio, ~~polietilenglicol~~ **Macrogol 400**, polisorbato **80** y colorante **FD&C** amarillo N°5.

2 CLASIFICACION TERAPEUTICA:

β_1 -bloqueador.

3 ACCION FARMACOLOGICA:

Bisoprolol es un bloqueador de los receptores β_1 adrenérgicos altamente selectivo, desprovisto de actividad estimuladora y de 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 ello no es de esperar que bisoprolol afecte a las resistencias aéreas ni a los efectos metabólicos mediados por receptores β_2 . La selectividad β_1 de bisoprolol se mantiene a dosis superiores de las terapéuticamente recomendadas. Bisoprolol no presenta un efecto inotrópico negativo. Tras administración aguda en pacientes afectados de enfermedad coronaria sin insuficiencia cardíaca, bisoprolol reduce la frecuencia cardíaca y el volumen minuto, y por tanto el gasto cardíaco. En la administración crónica disminuyen las resistencias vasculares periféricas que se ven aumentadas al inicio.

4 FARMACOCINETICA:

Bisoprolol se absorbe y tiene una biodisponibilidad de un 90% tras administración oral. Aproximadamente un 30% de bisoprolol se halla unido a proteínas plasmáticas.

El volumen de distribución es de 3,5L/kg. El aclaramiento total es de aproximadamente 15L/h. La vida media plasmática es de 10-12 horas, lo que proporciona un efecto de 24 horas tras dosis única diaria.

Bisoprolol se excreta en la misma proporción por dos vías. La mitad (50%) se metaboliza en el hígado dando lugar a metabolitos inactivos que serán excretados por los riñones. La otra mitad (50%) se excreta por los riñones de forma inalterada.

Dado que la eliminación tiene lugar en la misma proporción en hígado y riñones, no se suele requerir un ajuste de dosificación 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. La cinética de bisoprolol es lineal e independiente de la edad. Los niveles plasmáticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y 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 a nivel constante es de 64 ± 21 ng/ml a una dosis diaria de 10mg y vida media de 17 ± 5 horas.

5 INDICACIONES Y USOS:

Tratamiento de la hipertensión arterial y cardiopatía coronaria.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable de moderada a severa, con función ventricular sistólica reducida y en asociación con inhibidores ECA y diuréticos y, opcionalmente, glucósidos cardíacos.

- ~~➤ Tratamiento de la Hipertensión Arterial.~~
- ~~➤ Tratamiento de la Angina de pecho crónica estable~~
- ~~➤ Tratamiento de la Insuficiencia cardíaca crónica estable.~~

6 CONTRAINDICACIONES:

- Insuficiencia cardíaca aguda o durante episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran terapia inotrópica i.v.
- Shock cardiogénico.
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin un marcapasos).
- Enfermedad del seno.
- Bloqueo sinoatrial.
- Bradicardia con menos de 60 latidos/min antes de iniciar la terapia.
- Hipotensión (presión sanguínea sistólica inferior a 100 mmHg).

- Asma bronquial severa o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Oclusión arterial periférica avanzada y Síndrome de Raynaud.
- Acidosis metabólica.
- Hipersensibilidad al bisoprolol o a cualquiera de los excipientes que se encuentren presentes en la formulación.
- Feocromocitoma no tratado.
- Combinaciones con floctafenina y sultoprida.

7 REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos adversos comunicados son generalmente atribuibles a las propiedades farmacológicas de los agentes β -bloqueantes.

➤ Frecuentes

- *Circulación*: sensación de frío o falta de sensibilidad en las extremidades, enfermedad de Raynaud, aumento de la claudicación intermitente existente.
- *Sistema Nervioso Central*: cansancio, agotamiento, mareos, dolor de cabeza (especialmente al comienzo del tratamiento, normalmente son leves y desaparecen en 1-2 semanas).
- *Gastrointestinales*: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, y estreñimiento.

➤ Infrecuentes

- *Generales*: debilidad muscular y calambres, artropatía.
- *Circulación*: bradicardia, alteraciones del estímulo AV (conducción AV lenta o aumento de bloqueo AV existente), empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión ortostática.
- *Sistema Nervioso Central*: trastornos del sueño, depresión.
- *Vías respiratorias*: broncospasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.

➤ Raras

- *Sistema Nervioso Central*: pesadillas, alucinaciones.
- *Piel*: reacciones de hipersensibilidad (picazón, rubor, rash).
- *Hígado*: aumento de los enzimas hepáticos (ALAT, ASAT), hepatitis.
- *Metabolismo*: aumento de triglicéridos, hipoglucemia.
- *Urogenital*: alteraciones de la potencia.
- *Otorrinolaringológicas*: trastornos auditivos, rinitis alérgica.
- *Ojos*: reducción del flujo lacrimal (a considerar en pacientes que utilicen lentes de contacto).
- *Alteraciones biológicas*: aparición de anticuerpos antinucleares con síntomas clínicos excepcionales, tales como síndrome de lupus, los cuales desaparecen al cesar el tratamiento.

➤ Casos aislados

- *Ojos*: conjuntivitis

- *Piel:* los agentes β -bloqueantes pueden provocar o empeorar la psoriasis o inducir rash tipo psoriasis, alopecia.

8 PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica se utilizan otros medicamentos con bisoprolol. El uso de agentes β -bloqueantes en esta indicación requiere un estudio previo muy cuidadoso y el tratamiento debe iniciarse con una fase de titulación muy estricta. En esta fase son necesarios incrementos de las dosis, no todos los cuales pueden realizarse con este medicamento. Este producto por lo tanto no debe utilizarse en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica descompensada, teniendo en cuenta el riesgo de automatismo contráctil y alteraciones de la conducción (supresión de reacciones compensatorias simpáticas), no se recomienda la combinación con amiodarona.

Bisoprolol debe utilizarse con precaución en:

Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias): En asma bronquial u otras enfermedades obstructivas crónicas de las vías respiratorias, en las que se puedan producir síntomas, debe administrarse la terapia broncodilatadora concomitantemente. Ocasionalmente puede ocurrir un incremento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo que puede tener que aumentarse la dosis de estimulantes- β_2 . Se recomienda realizar un test de función respiratoria antes de comenzar tratamiento.

Tratamiento concomitante con anestésicos inhalados.

Diabetes mellitus con grandes fluctuaciones de los valores de glucosa en sangre; los síntomas de hipoglucemia pueden quedar enmascarados. Los niveles de glucosa en sangre deberán monitorizarse durante el tratamiento con bisoprolol.

Tirotoxicosis, los síntomas adrenérgicos pueden quedar enmascarados.

Ayuno estricto.

Durante terapia de desensibilización

Al igual que otros agentes β -bloqueantes, bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad frente a 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: Los agentes β -bloqueantes pueden aumentar el número y duración de los ataques anginales en los pacientes con angina de Prinzmetal. El uso de agentes bloqueantes selectivos de los adrenorreceptores β_1 es posible en casos de formas moderadas y solo en combinación con un agente vasodilador.

Alteraciones de la circulación periférica, tales como fenómeno de Raynaud y claudicación intermitente: especialmente al principio del tratamiento, pueden aumentar las molestias.

En pacientes con feocromocitoma, no debe administrarse bisoprolol hasta después del bloqueo de los receptores α .

En psoriasis preexistente o existente, bisoprolol sólo se administrará tras evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo.

El inicio del tratamiento con bisoprolol requiere una monitorización regular, especialmente cuando se traten pacientes de edad avanzada. La interrupción del tratamiento con bisoprolol no debe realizarse de manera brusca salvo indicación explícita en contra. Existe riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita si el tratamiento se interrumpe bruscamente en pacientes con cardiopatía isquémica.

9 INTERACCIONES:

➤ **Combinaciones contraindicadas:**

- *Floctafenina*: los beta bloqueantes pueden impedir las reacciones cardiovasculares compensatorias asociadas a hipotensión o shock que pueden ser inducidas por la floctafenina.
- *Sultoprida*: bisoprolol no debe administrarse concomitantemente con sultoprida ya que existe un incremento del riesgo de arritmia ventricular.

➤ **Combinaciones no recomendadas:**

- *Antagonistas del calcio* (verapamil, diltiazem, bepridil): influencia negativa en la contractibilidad, conducción atrio-ventricular y presión sanguínea.
- *Clonidina*: aumento del riesgo de "hipertensión rebote" así como disminución exagerada de la frecuencia y conducción cardíacas.
- *Inhibidores de la monoaminooxidasa* (excepto inhibidores de la MAO-B): aumentan los efectos hipotensores del beta bloqueante, pero también el riesgo de crisis hipertensivas.

➤ **Combinaciones que deben utilizarse con precaución:**

- *Fármacos antiarrítmicos de clase I* (p.ej. disopiramida, quinidina): puede verse potenciado el efecto sobre el tiempo de conducción atrial e incrementarse el efecto inotrópico negativo. (Se requiere una estricta monitorización clínica y del ECG).
- *Fármacos antiarrítmicos de clase III* (p. ej. amiodarona): el efecto sobre el tiempo de conducción atrial puede estar potenciado.
- *Antagonistas del calcio* (derivados de dihidropiridina): aumento del riesgo de hipotensión. En pacientes con insuficiencia cardíaca latente el uso concomitante de agentes β -bloqueantes puede dar lugar a una insuficiencia cardíaca.
- *Fármacos parasimpaticomiméticos* (incluyendo tacrina): el tiempo de conducción atrio-ventricular puede aumentar. Otros agentes β -bloqueantes, incluyendo las gotas oculares, tienen efectos aditivos.
- *Insulina y fármacos antidiabéticos orales*: intensificación del efecto hipoglucemiante: El bloqueo de receptores β -adrenérgicos puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

- *Agentes anestésicos*: atenuación de la taquicardia reflejo y aumento del riesgo de hipotensión.

La continuación del bloqueo β reduce el riesgo de arritmia durante la inducción e intubación. El anestesista debe ser informado si el paciente está tomando bisoprolol.

- *Glucósidos digitálicos*: disminución de la frecuencia cardíaca, aumento del tiempo de conducción atrio-ventricular.
- *Fármacos inhibidores de la prostaglandina sintetasa*: disminución del efecto hipotensor.
- *Derivados de la ergotamina*: exacerbación de los trastornos de la circulación periférica.
- *Agentes simpaticomiméticos*: la combinación con bisoprolol puede reducir los efectos de ambos agentes. Pueden producirse crisis hipertensivas o una excesiva bradicardia. Pueden ser necesarias dosis más altas de epinefrina para el tratamiento de las reacciones alérgicas.
- *Antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas así como otros agentes antihipertensivos*: aumento del efecto hipotensor.
- *Rifampicina*: ligera reducción de la vida media de bisoprolol, posiblemente debido a la inducción de enzimas metabólicas hepáticas. Normalmente son necesarios ajustes de dosis.
- *Baclofeno*: aumento de la actividad antihipertensiva.
- *Productos de contraste yodados*: los beta-boqueantes pueden impedir las reacciones cardiovasculares compensatorias asociadas con hipotensión o shock inducido por productos de contraste yodados.

➤ **Combinaciones que deben considerarse:**

- *Mefloquina*: aumento del riesgo de bradicardia.
- *Corticosteroides*: disminución del efecto antihipertensivo debido a la retención de agua y sodio.
- *AINES*: disminución del efecto antihipertensivo (inhibición de prostaglandinas vasodilatadoras por AINES y retención de agua y sodio AINES derivados de pirazolona).

10 SOBREDOSIS:

Los signos más comunes esperados por sobredosis con bisoprolol son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia.

En caso de sobredosis, debe suspenderse el tratamiento con bisoprolol e instaurarse un tratamiento de apoyo y sintomático.

11 POSOLOGIA:

Es muy importante que el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con bisoprolol se inicie de forma escalonada y gradual, siguiendo las fases que se

describen a continuación: 1,25mg una vez al día durante 1 semana. Si la tolerancia es buena se aumentará la dosis a 2,5mg una vez al día durante 1 semana adicional. Si la tolerancia es buena se aumentará a 3,75mg una vez al día durante 1 semana adicional. Si se tolera bien se aumentará a 5mg una vez al día durante las siguientes 4 semanas. Si se tolera bien se aumentará a 7,5mg una vez al día durante otras 4 semanas. Si se tolera bien se aumentará a 10mg una vez al día, como terapia de mantenimiento.

La dosis máxima recomendada es de 10mg una vez al día. En caso necesario, la dosis máxima alcanzada podrá disminuirse paulatinamente fase a fase. El tratamiento podrá interrumpirse en caso necesario y volverse a iniciar cuando se estime oportuno. En casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca se recomienda considerar la posibilidad de realizar ajustes en la dosificación del tratamiento concomitante de base (inhibidores ECA, diuréticos). El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con bisoprolol es, generalmente, un tratamiento a largo plazo.

El tratamiento con bisoprolol no debe interrumpirse de forma brusca, ya que podría provocarse un empeoramiento transitorio de la enfermedad. Si es preciso interrumpir el tratamiento, la dosis debe reducirse paulatinamente, ej. reducir la dosis a la mitad durante 1 semana, y posteriormente, si es preciso, reducir de nuevo la dosis a la mitad durante otra semana.

En el tratamiento de la hipertensión arterial y cardiopatía coronaria (angina de pecho) se recomienda 5 a 20mg una vez al día, es conveniente iniciar el tratamiento con 5mg.

➤ **Pacientes con insuficiencia renal**

En los pacientes con insuficiencia renal, (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) la dosis no debe exceder de 10 mg una vez al día. La dosis puede administrarse dividida en dos tomas, si es necesario.

➤ **Pacientes con insuficiencia hepática severa**

No se precisa ajuste de dosis, sin embargo se recomienda una monitorización cuidadosa.

➤ **Pacientes de edad avanzada**

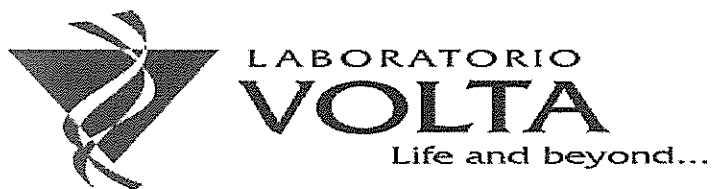
Normalmente no se precisa ajuste de dosis. Se recomienda empezar con la menor dosis posible.

➤ **Niños menores de 12 años y adolescentes**

No hay experiencia pediátrica con este medicamento, por lo tanto no puede recomendarse su uso.

➤ **Interrupción del tratamiento**

El tratamiento no debe suspenderse bruscamente. La dosis debe reducirse lentamente, disminuyéndola a la mitad cada semana.



12 PRESENTACIÓN:

Envase blister con X comprimidos recubiertos 2,5 mg de Bisoprolol fumarato

13 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Almacene en un lugar fresco y seco.

Mantenga fuera del alcance de los niños.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL