

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol Kern Pharma 2,5 mg comprimidos EFG

Bisoprolol Kern Pharma 5 mg comprimidos EFG

Bisoprolol Kern Pharma 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Bisoprolol Kern Pharma 2,5 mg: Cada comprimido contiene 2,5 mg de bisoprolol fumarato.

Bisoprolol Kern Pharma 5 mg: Cada comprimido contiene 5 mg de bisoprolol fumarato.

Bisoprolol Kern Pharma 10 mg: Cada comprimido contiene 10 mg de bisoprolol fumarato.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Los comprimidos de 2,5 mg son blancos o casi blancos, redondos, biconvexos, ranurados en una de las caras y con un “2” y un “5” a unoy otro lado de la ranura, respectivamente. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Los comprimidos de 5 mg son blancos o casi blancos, redondos, biconvexos, ranurados en una de las caras y planos en la otra, marcado con un “5” a un lado de la ranura. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Los comprimidos de 10 mg son blancos o casi blancos, redondos, biconvexos, ranurados en una de las caras y planos en la otra, marcados con un “10” a un lado de la ranura. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Insuficiencia cardiaca crónica estable

Adultos

El tratamiento estándar de la insuficiencia cardiaca congestiva 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 beta-bloqueante, diuréticos y cuando sea adecuado 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 cardiaca crónica.

Puede ocurrir un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca, hipotensión o bradicardia durante el periodo de ajuste de dosis y después del mismo.

Fase de ajuste de la dosis

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

El tratamiento con bisoprolol debe ser iniciado con un aumento gradual de la dosis de acuerdo con los siguientes pasos:

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

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

Se recomienda una vigilancia cercana de los signos vitales (frecuencia cardiaca, presión arterial) y de los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca durante la fase de ajuste de dosis. Los síntomas pueden aparecer el mismo día de inicio del tratamiento.

Modificación del tratamiento

Si la dosis máxima recomendada no se tolera bien, puede considerarse una reducción gradual de la dosis. En casos de empeoramiento pasajero de la insuficiencia cardiaca, hipotensión o bradicardia, se recomienda una reconsideración de la dosificación de la medicación concomitante. También puede ser necesario disminuir temporalmente la dosis de bisoprolol o plantear su interrupción.

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

Disfunción renal o hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y con función hepática o renal deteriorada. Por lo tanto, los ajustes de posología graduales en estos pacientes deben efectuarse con mayor precaución.

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajustar la dosis.

Población pediátrica

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

Hipertensión / Angina de pecho crónica estable

Adultos

Para ambas indicaciones la dosis inicial es de 5 mg una vez al día. En caso necesario, puede aumentarse la dosis a 10 mg. La dosis máxima recomendada es de 20 mg diarios.

En todos los casos, la dosis diaria debe ser ajustada de forma individual para cada paciente, teniendo en cuenta la frecuencia cardíaca y el éxito del tratamiento.

Duración del tratamiento

El tratamiento con bisoprolol es, generalmente, una terapia a largo plazo. El tratamiento no debe interrumpirse de forma brusca, ya que ello podría llevar a un empeoramiento transitorio de las condiciones del paciente, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica. Se recomienda la reducción gradual de la dosis.

Insuficiencia renal o hepática

En pacientes con trastornos de la función hepática o renal de leves a moderados, normalmente no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) y en pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda que no se sobrepasase la dosis diaria de 10 mg.

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

Pacientes de edad avanzada

Generalmente no es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

Bisoprolol está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al bisoprolol o a alguno de los excipientes listado en la sección 6.1.
- Insuficiencia cardíaca aguda o durante episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca, que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso.
- Shock cardiogénico.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.
- Síndrome del nodo sinusal.
- Bloqueo sinoauricular.
- Bradicardia sintomática.
- Hipotensión sintomática.
- Asma bronquial grave o enfermedad pulmonar crónica obstructiva grave.
- Formas graves de oclusión arterial periférica avanzada y síndrome de Raynaud.
- Feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4).
- Acidosis metabólica.

Combinaciones con floctafenina y sultoprida.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

El inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con bisoprolol precisa de una monitorización regular.

Para detalles sobre la posología y la forma de administración, ver sección 4.2.

Si interrumpe bruscamente el tratamiento, existe riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita en pacientes con cardiopatía isquémica. Ver sección 4.2. Bisoprolol debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión o angina de pecho acompañada de insuficiencia cardíaca.

Bisoprolol debe utilizarse con precaución en:

- Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades respiratorias obstructivas). En asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructiva crónicas que puedan causar sintomatología, deben administrarse broncodilatadores concomitantemente. Ocasionalmente puede producirse un incremento de la resistencia en las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo que la dosis de los estimulantes beta-2 puede tener que aumentarse.
- Diabetes mellitus con amplias fluctuaciones de la glucemia; los síntomas de la hipoglucemia pueden enmascarse.
- Ayuno estricto.
- Tratamientos de desensibilización en curso. Como con otros beta-bloqueantes, el bisoprolol puede incrementar la sensibilidad a los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con adrenalina no siempre da el efecto terapéutico esperado.
- Bloqueo AV de primer grado.
- Angina de Prinzmetal.
- Enfermedad arterial periférica oclusiva. Los síntomas pueden verse acentuados, 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, la intubación y el periodo postoperatorio.

Actualmente se recomienda mantener el tratamiento con beta-bloqueantes durante el periodo perioperatorio. El anestesista debe estar 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, esto se realizará de forma gradual y completa antes de las 48 horas previas a la anestesia.

En general, no se recomienda la combinación de bisoprolol con antagonistas del calcio del tipo verapamil o diltiazem, con antiarrítmicos de Clase I y con antihipertensivos de acción central, para detalles ver sección 4.5.

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 hemodinámica significativa.
- Infarto de miocardio en los últimos 3 meses.

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

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

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

Combinaciones contraindicadas

Floctafenina: los beta-bloqueantes pueden impedir las reacciones cardiovasculares compensatorias asociadas a hipotensión o al shock inducido por floctafenina.

Sultoprida: bisoprolol no debe administrarse concomitantemente con sultoprida ya que existe un incremento del riesgo de arritmia ventricular.

Combinaciones no recomendadas

Sólo para la indicación de insuficiencia cardiaca crónica:

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.

Para 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 verapamil en pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes puede provocar una profunda hipotensión y bloqueo auriculoventricular.

Fármacos antihipertensivos de acción central (ej. clonidina, metildopa, moxonodina, rilmenidina): El uso concomitante de fármacos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardiaca al disminuir el tono simpático central (disminución de la frecuencia cardiaca y del gasto cardiaco, vasodilatación). Su retirada brusca, especialmente si se produce antes de la interrupción del betabloqueante, puede aumentar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Combinaciones a utilizarse con precaución

Sólo para las indicaciones hipertensión / angina de pecho:

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.

Para todas las indicaciones:

Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina (ej. felodipino y amlodipino): El uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión y no puede descartarse un aumento del riesgo de un posterior deterioro de la función de la bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca.

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.

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 (ver sección 4.4).

Glucósidos digitálicos: Disminución de la frecuencia cardíaca, incremento del tiempo de conducción auriculoventricular.

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.

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. 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.

Rifampicina: Posible ligera reducción de la vida media de bisoprolol debido a la inducción de las enzimas metabólicas hepáticas. Normalmente no es necesario ajustar la dosis.

Derivados de la ergotamina: Exacerbación de los trastornos circulatorios periféricos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o 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 adrenérgicos beta1 selectivos.

No debe administrarse bisoprolol durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario. Si el tratamiento con bisoprolol se considera imprescindible, hay que monitorizar el flujo sanguíneo utero 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

Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna. 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 medicamento, la capacidad para conducir o utilizar maquinas 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 ($< 1/10.000$)

Frecuencia desconocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: alteraciones del sueño, depresión.

Raros: pesadillas, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos*, cefalea*.

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: alteraciones de la audición.

Trastornos cardíacos:

Muy frecuentes: bradicardia en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Frecuentes: empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

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

Trastornos vasculares:

Frecuentes: sensación de frío o entumecimiento en las extremidades, hipotensión.

Poco frecuentes: hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o con historia de enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.

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 conectivo:

Poco frecuentes: debilidad muscular y calambres.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Raros: trastornos de la potencia sexual.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

Frecuentes: fatiga*, astenia

Exploraciones complementarias:

Raras: aumento de los triglicéridos, aumento de enzimas hepáticas (ALT, AST).

*Estos síntomas aparecen sobre todo al principio de la terapia. Son generalmente leves y suelen desaparecer en 1-2 semanas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

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

Si se diera una sobredosis, se debería interrumpir el tratamiento con bisoprolol e instaurar tratamiento sintomático y de apoyo. 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 cuando se justifique clínicamente.

Bradycardia: administración intravenosa de atropina. 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: se administrarán líquidos intravenosos y vasopresores. Puede ser útil la administración de glucagón intravenoso.

Bloqueo AV (segundo o tercer grado): Los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados, administrándoles isoprenalina en perfusión o mediante la colocación de un marcapaso transvenoso.

Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardiaca: administración intravenosa de diuréticos, fármacos inotrópicos y vasodilatadores.

Broncoespasmo: administrar tratamiento broncodilatador como isoprenalina, simpaticomiméticos beta 2 y/o aminofilina.

Hipoglucemia: administración de glucosa intravenosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes beta-bloqueantes selectivos.
Clasificación ATC: C07AB07.

Bisoprolol es un bloqueante de los receptores beta 1 adrenérgicos altamente selectivo, desprovisto de actividad estimuladora y de 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 ello 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 del bisoprolol se mantiene a dosis superiores de las terapéuticamente recomendadas.

Bisoprolol se usa en el tratamiento de la hipertensión, la angina de pecho y la insuficiencia cardiaca. Al igual que con otros bloqueantes de los receptores beta 1, no está claro el modo de acción en la hipertensión. Sin embargo, se sabe que bisoprolol deprime marcadamente la actividad de la renina plasmática.

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

La indicación al respecto de la insuficiencia cardiaca se investigó en el estudio CIBIS II. Se incluyeron 2.647 pacientes en total, el 83% (n = 2.202) pertenecían a la clase III de la NYHA y un 17% (n = 445) a la clase IV de la NYHA. Todos ellos sufrían insuficiencia cardiaca sistólica estable y sintomática (fracción de eyección < 35%, valorada mediante ecocardiografía). La mortalidad total se redujo del 17,3% al 11,8% (reducción relativa 34%). Se observó una disminución en la incidencia de muerte súbita (3,6% vs 6,3%, reducción relativa 44%) y un número menor de episodios de insuficiencia cardiaca que requirieron hospitalización (12% vs 17,6%, reducción relativa 36%). Finalmente, se ha demostrado una mejora significativa del status funcional de acuerdo con la clasificación NYHA. Durante el inicio y el ajuste de dosificación del tratamiento con bisoprolol, se observaron hospitalizaciones debido a bradicardia (0,53%), hipotensión (0,23%), y descompensación aguda (4,97%), pero que no fueron más frecuentes que en el grupo placebo (0%; 0,3% y 6,74%). Durante todo el estudio, el número de accidentes vasculares fatales e incapacitantes fue de 20 en el grupo al que se administró bisoprolol y de 15 en el grupo placebo.

El estudio CIBIS III investigó a 1.010 pacientes con edad ≥ 65 y con insuficiencia cardiaca crónica de leve a moderada (ICC; clasificación NYHA II o III) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo = 35%, que no habían sido tratados previamente con inhibidores ECA, beta-bloqueantes o bloqueantes del receptor de angiotensina. Los pacientes fueron tratados con una combinación de bisoprolol y enalapril durante un periodo de 6 a 24 meses tras un tratamiento inicial de 6 meses con bisoprolol o enalapril.

Hubo una tendencia hacia una frecuencia más elevada de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca crónica cuando se utilizaba bisoprolol en el tratamiento inicial de 6 meses. La no inferioridad de bisoprolol en primer lugar frente a enalapril en primer lugar no se demostró en el análisis por protocolo, aunque las dos estrategias para el inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca 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 de edad avanzada con insuficiencia cardiaca crónica con enfermedad de leve a moderada.

Tras administración aguda en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardiaca crónica, bisoprolol reduce la frecuencia cardiaca y el volumen sistólico, y por tanto el gasto cardiaco y el consumo de oxígeno. En la administración crónica disminuyen las resistencias vasculares periféricas que se ven aumentadas al inicio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Bisoprolol se absorbe y tiene una biodisponibilidad de un 90% tras administración oral.

Distribución

El volumen de distribución es de 3,5 l/kg. La unión de bisoprolol a la proteína plasmática 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 del bisoprolol es lineal e independiente de la edad.

Población especial

Dado que la eliminación tiene lugar en la misma proporción en hígado y riñones, no se requiere un ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o función hepática deteriorada. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable y con función hepática o renal deteriorada. Los niveles plasmáticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardiaca 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 de equilibrio es de 64 ± 21 ng/ml a una dosis diaria de 10 mg y la 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 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 de las crías 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 (tipo A) (de patata)
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

Blisters de PVC/PVDC/aluminio o PVC/PCTFE/Aluminio.

Tamaños de envase

Dosis de 2,5 mg : 28 comprimidos.
Dosis de 5 mg : 28, 30 y 60 comprimidos.
Dosis de 10 mg : 28, 30 y 60 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

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2017