

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol Combix 1,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Bisoprolol Combix 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Bisoprolol Combix 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Bisoprolol Combix 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Bisoprolol Combix 1,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido contiene 1,25 mg de bisoprolol fumarato.

Bisoprolol Combix 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido contiene 2,5 mg de bisoprolol fumarato.

Bisoprolol Combix 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido contiene 5 mg de bisoprolol fumarato.

Bisoprolol Combix 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido contiene 10 mg de bisoprolol fumarato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Bisoprolol Combix 1,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película de color blanco o casi blanco, redondos, biconvexos, con un diámetro aproximado de 5,10 mm, marcados con la inscripción “1” en una cara y lisos en la otra.

Bisoprolol Combix 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película son de color blanco o casi blanco, redondos, biconvexos, con un diámetro aproximado de 6,50 mm, marcados con la inscripción “2” en una cara, y ranurados en la otra.
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Bisoprolol Combix 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película son de color blanco o casi blanco, redondos, biconvexos, con un diámetro aproximado de 8,50 mm, marcados con la inscripción “5” en una cara y ranurados en la otra.
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Bisoprolol Combix 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Los comprimidos recubiertos con película son de color amarillo, redondos, biconvexos, con un diámetro aproximado de 8,50 mm, marcados con la inscripción “10” en una cara y ranurados en la otra.
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión y angina de pecho

Adultos

La dosis debe ser ajustada de forma individual. La dosis habitual es de 10 mg una vez al día con una dosis máxima recomendada de 20 mg diarios. En algunos pacientes, 5 mg al día pueden ser adecuados.

Insuficiencia renal o hepática

En pacientes con insuficiencia hepática o renal leve a moderada, normalmente no es necesario ajustar la dosis.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática terminal (aclaramiento de creatinina <20 ml/min) no deberá sobrepasarse la dosis diaria de 10 mg de bisoprolol. Se debe usar una dosis inferior. La experiencia con bisoprolol en pacientes dializados es limitada, sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado que la pauta posológica deba ser modificada en este tipo de pacientes.

Pacientes de edad avanzada

Generalmente no es necesario realizar ajustes de la dosis, pero 5 mg al día pueden ser adecuados en algunos pacientes; como para otros adultos, la dosis puede tener que reducirse en casos de disfunción hepática o renal grave.

Población pediátrica

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

Insuficiencia cardiaca crónica estable

Adultos

El tratamiento estándar de la ICC consiste en un inhibidor de la ECA (o un bloqueante del receptor de angiotensina en caso de intolerancia a los inhibidores de la ECA), un agente beta-bloqueante, diuréticos y cuando sea adecuado glucósidos cardiacos. Los pacientes deben estar estables (no haber sufrido crisis agudas) cuando se inicia el tratamiento con bisoprolol.

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

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

Fase de ajuste de la dosis

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

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

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

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

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, puede considerarse 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.

Insuficiencia renal o hepática

No se dispone de información relativa a la farmacocinética de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y con función hepática o renal deteriorada. Por lo tanto, los ajustes de dosis en estos pacientes deben efectuarse con mayor precaución.

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajustar la dosis.

Población pediátrica

No se dispone de datos; por tanto no se recomienda su uso en pacientes pediátricos.

El tratamiento con bisoprolol es generalmente a largo plazo. El tratamiento con bisoprolol no debe retirarse de forma brusca porque puede producir un deterioro agudo del estado del paciente, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Si se plantea la interrupción, se recomienda una disminución gradual de la dosis.

Forma de administración

Vía oral

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

4.3. Contraindicaciones

Bisoprolol está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- 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 enfermedad, que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso
- shock cardiogénico
- bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado (sin marcapasos)
- síndrome del nodo sinusal
- bloqueo sinoauricular

- bradicardia sintomática (ritmo cardiaco inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio del tratamiento)
- hipotensión sintomática (presión arterial sistólica < 100 mm Hg)
- asma bronquial grave
- formas graves de enfermedad oclusiva arterial periférica avanzada y de síndrome de Raynaud
- feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4)
- acidosis metabólica

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica la suspensión del tratamiento con bisoprolol no debe hacerse bruscamente a menos que esté claramente indicado, ya que esto puede conducir al empeoramiento transitorio de la enfermedad cardíaca (ver sección 4.2).

El inicio y la finalización del tratamiento con bisoprolol requiere una monitorización regular.

No existe experiencia terapéutica con bisoprolol en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca 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
- enfermedad cardíaca congénita
- enfermedad valvular orgánica hemodinámicamente significativa
- infarto de miocardio en los últimos 3 meses

Bisoprolol se debe utilizar con precaución en caso de:

- broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades respiratorias obstructivas)
- diabetes mellitus con amplias fluctuaciones de la glucemia; los síntomas de la hipoglucemia (ej, taquicardia, palpitaciones o sudoración) pueden enmascarse. Los betabloqueantes podrían aumentar más el riesgo de hipoglucemia grave con el uso concomitante con sulfonilureas. Se debe aconsejar a los pacientes diabéticos que controlen cuidadosamente los niveles de glucosa en la sangre (ver sección 4.5)
- ayuno prolongado
- tratamientos de desensibilización en curso. Como con otros beta-bloqueantes, el bisoprolol puede incrementar 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: se han observado casos de vasoespasmo coronario. A pesar de su alta selectividad beta-1, no se pueden excluir completamente ataques de angina cuando se administra bisoprolol a pacientes con angina de Prinzmetal
- enfermedad oclusiva arterial periférica (las molestias pueden verse acentuadas, 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 post-operatorio. 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 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 tipo verapamilo o diltiazem, con antiarrítmicos de Clase I y con antihipertensivos de acción central, para detalles ver sección 4.5.

Aunque los betabloqueantes cardiosselectivos (beta1) pueden tener menos efectos sobre la función pulmonar que los betabloqueantes no selectivos, como todos los betabloqueantes, estos se deben evitar en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, a menos que existan razones clínicas de peso para su uso. En estos casos, bisoprolol debe utilizarse con precaución. En pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, el tratamiento con bisoprolol debe iniciarse con la dosis más baja posible y los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente por si aparecieran nuevos síntomas (por ejemplo, disnea, intolerancia al ejercicio, tos).

En el asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas que pueden 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 β_2 puede tener que aumentarse.

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 un tratamiento alfa-bloqueante.

Durante el tratamiento con bisoprolol, los síntomas de tireotoxicosis pueden quedar enmascarados. Como otros beta-bloqueantes, el bisoprolol puede aumentar la sensibilidad a los alérgenos y exacerbar los síntomas de la reacción anafiláctica.

Advertencia sobre excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones no recomendadas

Antagonistas del calcio tipo verapamil y, en menor medida, del tipo diltiazem: Pueden tener efectos negativos sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamil en pacientes tratados con betabloqueantes puede causar hipotensión grave y bloqueo auriculoventricular.

Antiarrítmicos de 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.

Antihipertensivos de acción central como clonidina y otros (ej. 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 ha interrumpido previamente el betabloqueante, puede aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote”.

Combinaciones a usar con precaución

Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina como nifedipino, felodipino y amlodipino: El uso concomitante en pacientes con insuficiencia cardiaca pueda aumentar el riesgo de hipotensión y de un posterior deterioro de la función de la bomba ventricular.

Antiarrítmicos de 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 de bisoprolol.

Parasimpaticomiméticos: El uso concomitante puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de producir bradicardia.

Insulina y antidiabéticos orales: Aumento del efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar síntomas de hipoglucemia. El uso concomitante de betabloqueantes con sulfonilureas podría aumentar el riesgo de hipoglucemia grave (ver sección 4.4).

Agentes anestésicos: atenuación de la taquicardia refleja e incremento del riesgo de hipotensión (para más información sobre anestesia general ver también la sección 4.4).

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

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.

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 α -adrenérgicos producidos por estos fármacos con un aumento de la presión arterial y exacerbación de la claudicación intermitente. Estas interacciones son más probables cuando se utilizan β -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 (excepto los inhibidores de la MAO-B): Aumento del efecto hipotensor de los beta-bloqueantes pero también del riesgo de crisis hipertensivas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o feto/recién nacido. En general, los bloqueantes beta-adrenérgicos disminuyen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, y aborto o parto prematuro. Pueden aparecer reacciones adversas (ej. hipoglucemia y bradicardia) en el feto o en 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-placentario y el crecimiento fetal. Si se producen efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, se recomienda la posibilidad de seguir un tratamiento alternativo. El recién nacido deberá estar estrechamente monitorizado. Generalmente son de esperar síntomas de hipoglucemia y bradicardia durante los primeros 3 días.

Lactancia

No existen datos sobre la excreción de bisoprolol en la leche materna humana. Por ello, la lactancia materna no se recomienda durante la administración de bisoprolol.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En un estudio en pacientes con enfermedad coronaria, el uso de bisoprolol no perjudicó la capacidad de conducción. No obstante, debido a la variedad de reacciones individuales al fármaco, la capacidad para conducir o utilizar maquinaria puede verse afectada. Esto debe tenerse en cuenta especialmente al inicio del tratamiento y en los cambios de medicación, así como en asociación con alcohol.

4.8. Reacciones adversas

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

Muy frecuentes ($>1/10$)

Frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$)

Raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$)

Muy raras ($<1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			alteraciones del sueño, depresión	pesadillas, alucinaciones	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		mareos, cefaleas		síncope	
<i>Trastornos oculares</i>				disminución de la producción de lágrimas (a tener en cuenta si el paciente utiliza lentes de contacto)	conjuntivitis
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				deterioro de la audición	
<i>Trastornos cardiacos</i>	bradicardia	empeoramiento de la insuficiencia cardiaca	alteraciones de la conducción AV		
<i>Trastornos vasculares</i>			broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o con historia de obstrucción de las vías aéreas	rinitis alérgica	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		molestias gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea,			

		estreñimiento		hepatitis	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>					
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>				reacciones de hipersensibilidad (prurito, rubefacción, erupción cutánea y angioedema)	alopecia, los beta-bloqueantes pueden causar o empeorar la psoriasis, o inducir erupciones similares a la psoriasis
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			debilidad muscular y calambres		
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				disfunción eréctil	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		astenia, fatiga			
<i>Exploraciones complementarias</i>				aumento de los triglicéridos, aumento de las enzimas hepáticas (ALAT, ASAT)	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se han descrito bloqueo AV de tercer grado, bradicardia y mareos con sobredosis (ej. 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 únicamente se han notificado algunos casos de sobredosis con bisoprolol (máximo 2.000 mg) en pacientes con hipertensión y/o insuficiencia cardíaca coronaria, apareciendo bradicardia y/o hipotensión, reversibles en todos los pacientes. Hay una amplia variación interindividual en la sensibilidad a una dosis única elevada de bisoprolol y, los pacientes con insuficiencia cardíaca son probablemente muy sensibles. Por lo tanto, es obligatorio iniciar el tratamiento de estos pacientes con un ajuste de dosis gradual, de acuerdo al plan indicado en la sección 4.2.

Gestión

En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con bisoprolol e instaurar tratamiento sintomático y de apoyo. Los pocos datos disponibles indican que bisoprolol es difícilmente 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: 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 cardíaca: administración intravenosa de diuréticos, fármacos inotrópicos y vasodilatadores.

Broncoespasmo: administrar tratamiento broncodilatador como isoprenalina, simpaticomiméticos β_2 y/o aminofilina.

Hipoglucemia: administración de glucosa intravenosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes beta-bloqueantes selectivos, código ATC: C07AB07.

Mecanismo de acción

Bisoprolol es un bloqueante de los receptores beta 1 adrenérgicos altamente selectivo, desprovisto de actividad intrínseca simpaticomimética y sin efecto estabilizador de membrana relevante. Presenta una escasa afinidad por los receptores beta 2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores beta 2 implicados en la regulación metabólica. Por ello no es de esperar que bisoprolol afecte normalmente a las resistencias aéreas ni a los efectos metabólicos mediados por receptores beta 2. La selectividad beta 1 del bisoprolol se extiende más allá del rango de dosis terapéuticas.

Efectos farmacodinámicos

Como con otros agentes bloqueantes de receptores β_1 , el mecanismo de acción en la hipertensión no está claro pero se sabe que bisoprolol disminuye marcadamente los niveles de renina plasmática.

En pacientes con angina, el bloqueo de receptores β_1 disminuye la acción cardíaca y por tanto reduce la demanda de oxígeno. Por tanto bisoprolol es eficaz en eliminar o reducir los síntomas.

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

Eficacia clínica y seguridad

En total, 2.647 pacientes fueron incluidos en el estudio CIBIS II. El 83% (n = 2202) estaban en clase III y el 17% (n = 445) estaban en clase IV de la NYHA. Tenían insuficiencia cardíaca sistólica sintomática estable (fracción de inyección $\leq 35\%$, basado en la ecocardiografía). La mortalidad total se redujo del 17,3% al 11,8% (reducción relativa del 34%). Se observó una disminución en la muerte súbita (3,6% frente al 6,3%, reducción relativa del 44%) y un número reducido de episodios de insuficiencia cardíaca que requiere ingreso hospitalario (12% versus 17,6%, reducción relativa del 36%). Por último, se ha demostrado una mejora significativa de la situación funcional según la clasificación de la NYHA. Durante

el inicio y valoración del tratamiento con bisoprolol en el ingreso hospitalario se observaron bradicardia (0,53%), hipotensión (0,23%) y descompensación aguda (4,97%), pero no fueron más frecuentes que en el grupo placebo (0%, 0,3 % y 6,74%). El número de accidentes cerebrovasculares mortales y discapacitantes, durante el período total del estudio fueron 20 en el grupo bisoprolol y 15 en el grupo placebo.

El estudio CIBIS III investigó a 1.010 pacientes con edad superior o igual a 65 años con insuficiencia cardíaca crónica de leve a moderada (ICC; NYHA clase II o III) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$, que no habían sido tratados previamente con inhibidores de la ECA, agentes beta-bloqueantes o bloqueadores de los receptores de angiotensina. Los pacientes fueron tratados con una combinación de bisoprolol y enalapril durante 6 a 24 meses después de un tratamiento inicial de 6 meses con bisoprolol o enalapril.

Hubo una tendencia hacia una mayor frecuencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica cuando se utilizó bisoprolol como tratamiento inicial de 6 meses. No fue probada la no inferioridad del tratamiento con bisoprolol primero frente al tratamiento con enalapril primero en el protocolo de análisis, aunque las dos estrategias para la iniciación del tratamiento de la ICC mostraron una tasa similar de muerte combinada primaria y hospitalización al final del estudio (32,4% en el primer grupo bisoprolol frente al 33,1% en el primer grupo enalapril, en la población del protocolo). El estudio muestra que también se puede utilizar bisoprolol en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca crónica de leve a moderada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

Bisoprolol se elimina del organismo por dos vías. El 50 % se transforma 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/No linealidad

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

Poblaciones especiales

Dado que la metabolización tiene lugar en la misma proporción en hígado y riñones, no se requiere un ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica 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 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 de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico. 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

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina silicificada
Croscarmelosa sódica
Carboximetilalmidón sódico de tipo A
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Agente de recubrimiento compuesto por:

Hipromelosa
Macrogol
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172) *(Solo en la dosis de 10 mg)*
Óxido de hierro amarillo (E172) *(Solo en la dosis de 10 mg)*

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Bisoprolol Combix 1,25 mg, 2,5 mg y 5 mg: no conservar a temperatura superior a 30 °C.
Bisoprolol Combix 10 mg: no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Bisoprolol Combix 1,25 mg: blísteres de PVC/PVDC – Aluminio conteniendo 20 comprimidos recubiertos con película.
Bisoprolol Combix 2,5 mg: blísteres de PVC/PVDC – Aluminio conteniendo 28 comprimidos recubiertos con película.
Bisoprolol Combix 5 mg: blísteres de PVC/PVDC – Aluminio conteniendo 28, 30 o 60 comprimidos recubiertos con película.
Bisoprolol Combix 10 mg: blísteres de PVC/PVDC – Aluminio conteniendo 28, 30 o 60 comprimidos recubiertos con película.

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

Laboratorios Combix, S.L.U.
C/ Badajoz 2, Edificio 2
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bisoprolol Combix 1,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.252

Bisoprolol Combix 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.254

Bisoprolol Combix 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.253

Bisoprolol Combix 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.251

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

Fecha de la primera autorización: Abril 2025

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es/>