

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol Krka 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Bisoprolol Krka 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Bisoprolol Krka 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de fumarato de bisoprolol.
Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de fumarato de bisoprolol.
Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de fumarato de bisoprolol.
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

2,5 mg: comprimidos recubiertos con película ligeramente biconvexos, de color blanco a casi blanco, ovalados y ranurados en una cara (largo: 8,3-8,7 mm, ancho: 5,5 mm, espesor: 3,2-3,7 mm). El comprimido puede dividirse en dos mitades iguales.

5 mg: comprimidos recubiertos con película, ligeramente biconvexos, de color amarillo pardo pálido, ovalados y ranurados en una cara (largo: 8,3-8,7 mm, ancho: 5,5 mm, espesor: 3,2-3,7 mm). El comprimido puede dividirse en dos mitades iguales.

10 mg: comprimidos recubiertos con película, ligeramente biconvexos con bordes biselados, de color amarillo pardo pálido, redondos y ranurados en una cara (diámetro: 10,0-10,3 mm, espesor: 3,1-3,5 mm). El comprimido puede dividirse en dos mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión. Tratamiento de la enfermedad cardíaca sistémica (angina de pecho).
Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable, con función ventricular izquierda sistólica reducida junto con inhibidores de la ECA, diuréticos y opcionalmente glucósidos cardíacos (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 cardíaca 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 betabloqueante, diuréticos y cuando sea adecuado glucósidos cardíacos. 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 cardíaca crónica.

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

Fase de ajuste de la dosis

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca 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, se puede plantear una reducción gradual de la dosis.

En casos de empeoramiento pasajero de la insuficiencia cardíaca, hipotensión o bradicardia, se recomienda una reconsideración de la dosificación de la medicación concomitante. También puede ser necesario disminuir temporalmente la dosis de bisoprolol o plantear su interrupción.

La reintroducción y/o ajuste del bisoprolol se debe tener en cuenta siempre cuando el paciente esté estable de nuevo.

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 experiencia pediátrica con bisoprolol, 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. El tratamiento no debe retirarse de forma brusca 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.

Bisoprolol Krka debe tomarse por la mañana con o sin comida. Se tragará con algún líquido y no debe masticarse.

4.3. Contraindicaciones

Bisoprolol está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- hipersensibilidad a bisoprolol 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 endovenoso
- shock cardiogénico
- bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos)
- síndrome del nodo sinusal
- bloqueo senoauricular
- bradicardia sintomática (ritmo cardíaco inferior a 60 latidos/minuto previa al inicio del tratamiento)
- hipotensión sintomática (presión arterial sistólica < 100 mmHg)
- asma bronquial grave
- formas graves de enfermedad oclusiva arterial periférica avanzada o formas graves del 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 cardíaca 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 cardíaca en pacientes con las enfermedades y condiciones siguientes:

- diabetes mellitus insulino dependiente (tipo I)
- funcionamiento renal gravemente alterado
- funcionamiento hepático gravemente alterado
- miocardiopatía restrictiva
- enfermedad cardíaca congénita
- enfermedad valvular orgánica hemodinámicamente significativa
- infarto de miocardio en 3 meses.

Bisoprolol se debe utilizar con precaución en caso de:

- broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades respiratorias obstructivas);

- diabetes mellitus con amplias fluctuaciones de la glucemia; los síntomas de hipoglucemia (ej, taquicardia, palpitaciones o sudoración) pueden estar enmascarados;
- ayuno prolongado;
- tratamientos de desensibilización en curso. Al igual que con otros betabloqueantes, el 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; Se han observado casos de vasoespasm 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 arterial periférica oclusiva (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 postoperatorio. Actualmente se recomienda mantener el tratamiento con beta-bloqueantes durante el periodo perioperatorio. El anestesista debe estar debidamente informado del tratamiento con betabloqueantes debido a la posibilidad de interacción con otros fármacos que pudiera producir bradiarritmias, disminución de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad para compensar las pérdidas de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento beta-bloqueante antes de la cirugía, debe hacerse de forma gradual y completa antes de las 48 horas previas a la anestesia.

Generalmente no se recomienda la combinación de bisoprolol con antagonistas del tipo verapamilo o diltiazem, con fármacos antiarrítmicos de Clase I y con fármacos antidepresivos que actúan a nivel central, para más detalles por favor consultar la sección 4.5.

Aunque los beta-bloqueantes cardioselectivo (beta1) pueden tener menos efecto sobre la función pulmonar que los beta-bloqueantes no selectivos, como todos los beta-bloqueantes, éstos se deben evitar en pacientes con enfermedades obstructivas de vías aéreas, a menos que existan razones clínicas de peso para su uso. Cuando existan tales razones, Bisoprolol Krka debe ser utilizado con precaución. En pacientes con enfermedades obstructivas de vías aéreas, el tratamiento con bisoprolol debe iniciarse con la dosis más baja posible y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente por los nuevos síntomas (por ejemplo, disnea, intolerancia al ejercicio, tos).

En el asma bronquial o en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas que puedan causar la sintomatología, deben administrarse broncodilatadores concomitantemente. Ocasionalmente puede producirse un incremento de la resistencia en las vías respiratorias en los pacientes con asma, por lo que la dosis de los estimulantes β_2 puede tener que ser incrementada.

En pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis, la administración de beta-bloqueantes (ej. bisoprolol) se realizará tras evaluar cuidadosamente el balance 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.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por unidad de dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones no recomendadas

Antagonistas del calcio como verapamil y en menor proporción 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 aurículo-ventricular.

Antiarrítmicos de clase I (ej. quinidina, disopiramida; lidocaína, fenitoína; flecainida, propafenona): Pueden potenciarse sus efectos sobre el tiempo de conducción auricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Fármacos 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 cardíaca al disminuir el tono simpático central (disminución de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). Su retirada brusca, especialmente si se ha interrumpido previamente el betabloqueante, puede aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote”.

Combinaciones a usar con precaución

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

Fármacos 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.

Fármacos parasimpaticomiméticos: Su uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de producir bradicardia.

Insulina y fármacos antidiabéticos orales: Aumento del efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar síntomas de hipoglucemia.

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

Glucósidos digitálicos: Disminución de la frecuencia cardíaca, incremento 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 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 betabloqueantes 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o feto/recién nacido. En general, los bloqueantes beta-adrenérgicos disminuyen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden aparecer reacciones adversas (ej. hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos es indispensable, es preferible el uso de bloqueantes beta1-adrenérgicos selectivos.

Bisoprolol no debe administrarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario. Si el tratamiento con bisoprolol se considera imprescindible, se recomienda monitorizar el flujo sanguíneo útero-placentar y el crecimiento fetal. Si se producen efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, se recomienda la consideración de seguir un tratamiento alternativo. El recién nacido deberá estar estrechamente monitorizado. Generalmente son de esperar síntomas de hipoglucemia y bradicardia durante los primeros 3 días.

Lactancia

No existen datos sobre la excreción de bisoprolol en la leche materna humana. Por lo tanto, 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. 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

- 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)
- Desconocidas (no pueden 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</i>	bradicardia	empeoramiento de	alteraciones de		

<i>cardíacos</i>		la insuficiencia cardiaca	la conducción AV		
<i>Trastornos vasculares</i>		sensación de frío o entumecimiento en las extremidades, hipotensión	hipotensión ortostática		
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</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			
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				hepatitis	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>				reacciones de hipersensibilidad (prurito, rubefacción, erupción cutánea)	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:

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 sobredosificación con bisoprolol (máximo: 2000 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 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.

Manejo

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. Se administrará isoprenalina en infusión o se colocará un marcapasos transvenoso.

Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardíaca : 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: C07 AB07.

Mecanismo de acción

Bisoprolol es un bloqueante de los receptores β_1 adrenérgicos altamente selectivo, desprovisto de actividad intrínseca simpaticomimética y sin efecto estabilizador de membrana relevante. Sólo presenta una

escasa afinidad por los receptores β 2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores β 2 implicados en la regulación metabólica. Por lo tanto, no es de esperar que bisoprolol afecte normalmente a las resistencias aéreas ni a los efectos metabólicos mediados por receptores β 2. La selectividad β 1 se extiende más allá del rango de dosis terapéutica.

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 = 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 inyección del ventrículo izquierdo =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 presenta 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

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 insuficiencia renal o hepática. Los niveles plasmáticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (NYHA grado III) son mayores y la vida media se prolonga en comparación con los valores de los voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en estado estacionario es de 64 ± 21 ng/ml a una dosis diaria de 10 mg y vida media de 17 ± 5 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos muestran que no existe un peligro especial en humanos y se basan en los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad o carcinogenicidad. Al igual que otros beta-bloqueantes, bisoprolol administrado a altas dosis causó toxicidad maternal (disminución de la ingesta de comida y reducción del peso corporal) y toxicidad embrio-fetal (incidencia elevada de resorciones, peso al nacer disminuido, desarrollo físico retardado), pero no fue teratogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Almidón glicolato sódico tipo A
Povidona K30
Sílice coloidal anhidra
Estearato magnésico (E470b)

Recubrimiento (para 2,5 mg comprimidos)

Hipromelosa 2910
Macrogol 400
Dióxido de titanio (E171)
Talco

Recubrimiento (para 5 mg y 10 mg comprimidos)

Hipromelosa 2910
Macrogol 400
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para proteger de la luz y de la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación .

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters (lámina de Alu/Alu): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 y 100 comprimidos en un estuche.
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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2021