

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol ratiopharm 2,5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2,5 mg de bisoprolol fumarato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido de color blanco o casi blanco, redondo, biconvexo con una ranura en una cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis debe ajustarse individualmente.

Adultos:

Hipertensión esencial

La dosis debe ajustarse individualmente. Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible. En algunos pacientes, pueden ser adecuados 5 mg al día. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis puede aumentarse a 10 mg una vez al día o a la máxima de 20 mg al día. Si no se alcanza una respuesta clínica satisfactoria utilizando monoterapia se pueden cambiar la medicación con otros antihipertensivos, por ejemplo un diurético.

Angina de pecho crónica estable

La dosis recomendada es 5 mg una vez al día. Si es necesario, se puede aumentar la dosis a 10 mg una vez al día. En casos excepcionales puede aumentarse a la máxima de 20 mg una vez al día.

Insuficiencia cardíaca crónica estable

El tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca 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 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 periodo de valoración y después del mismo.

Fase de ajuste de la dosis

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca 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 cardíaca, presión arterial) y de los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca 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, 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 de la dosis de bisoprolol se debe tener en cuenta siempre cuando el paciente esté estable de nuevo.

Si se plantea la interrupción, se recomienda una disminución gradual de la dosis, porque una retirada brusca puede producir un deterioro agudo del estado del paciente.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con bisoprolol es, generalmente, un tratamiento a largo plazo.

Población pediátrica

No existe experiencia del uso de bisoprolol en población pediátrica, por lo que no se puede recomendar su uso en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal o hepática

En los pacientes con trastornos de la función hepática o renal de leve a moderada, normalmente no se requiere ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave, (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) y en pacientes con trastornos de función hepática grave, se recomienda que la dosis diaria de bisoprolol no supere 10 mg.

Es muy limitada la experiencia del uso de bisoprolol en pacientes con diálisis renal, sin embargo, no hay evidencia de que se necesite modificar la dosis.

No hay información acerca de la farmacocinética de bisoprolol fumarato en relación con los pacientes que sufren insuficiencia cardiaca crónica y alteración de la función hepática y renal. En el tratamiento de estos pacientes, el ajuste de la dosis deberá realizarse con especial precaución.

Forma de administración

Los comprimidos de bisoprolol deben administrarse por la mañana con o sin alimentos. Deben tragarse con líquido y no se deben masticar.

Interrupción del tratamiento

El tratamiento no debe suspenderse bruscamente, en particular, cuando el paciente posee enfermedad isquémica del corazón, la dosis debe reducirse lentamente, por ejemplo durante 1-2 semanas. De lo contrario los síntomas de la enfermedad cardiaca pueden empeorar.

4.3. Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.,
- insuficiencia cardiaca aguda no tratada o durante episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca, que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso,
- shock cardiogénico,
- síndrome del nodo sinusal,
- bloqueo seno-auricular,
- bloqueo auriculo-ventricular de segundo o tercer grado, (sin marcapasos),
- bradicardia sintomática con menos de 60 latidos/min antes de inicio del tratamiento,
- hipotensión sintomática (tensión arterial sistólica < 100 mmHg),
- feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4),
- asma bronquial grave,
- formas graves de oclusión arterial periférica y formas graves de síndrome de Raynaud,
- acidosis metabólica

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con bisoprolol tiene que iniciarse con una fase de ajuste de dosis especial (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 cardiaca, ya que esto puede causar un empeoramiento transitorio de la enfermedad cardiaca (ver sección 4.2).

El inicio y el cese del tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con bisoprolol precisa de una monitorización regular.

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

No existe experiencia terapéutica con bisoprolol fumarato 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,
- cardiopatías congénitas,
- valvulopatías con afección hemodinámica significativa,
- infarto de miocardio en los últimos 3 meses.

Bisoprolol debe utilizarse con precaución en:

- broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades respiratorias obstructivas),
- diabetes mellitus con amplias fluctuaciones de la glucemia. Los síntomas de la hipoglucemia pueden enmascarse (p.ej., taquicardia, palpitaciones o transpiración),
- ayuno estricto,
- tratamientos de desensibilización en curso. Al igual que otros agentes beta-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; se han observado casos de vaso espasmo coronario. A pesar de su elevada selectividad β_1 , no se pueden excluir completamente los ataques de angina cuando se administra bisoprolol a pacientes con angina de Prinzmetal,
- enfermedad arterial periférica oclusiva. La agravación de los síntomas puede ocurrir especialmente al inicio del tratamiento,
- 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 debidamente informado del tratamiento con beta-bloqueantes 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. Cuando se considere necesario suspender el tratamiento beta-bloqueante antes de la cirugía, 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 y diltiazem, con antiarrítmicos de Clase I y con antihipertensivos de acción central, para detalles, ver sección 4.5.

Aunque los beta-bloqueantes cardioselectivos (β_1) pueden tener menos efectos sobre la función pulmonar que los beta-bloqueantes no selectivos, como ocurre con todos los beta-bloqueantes, estos deben evitarse en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, a menos que existan razones clínicas convincentes para su uso. Cuando tales razones existan, bisoprolol puede utilizarse con precaución. En pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, el tratamiento con bisoprolol debe comenzar a la dosis más baja posible y los pacientes deben controlarse cuidadosamente para detectar 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 tratamiento alfa-bloqueante.

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

Excipiente(s)

Sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones no recomendadas

Aplica sólo a Insuficiencia cardiaca crónica estable

- Medicamentos antiarrítmicos de clase I (p.ej. quinidina, disopiramida; lidocaína, fenitoína; flecainida, propafenona): puede verse potenciado el efecto sobre el tiempo de conducción atrial e incrementarse el efecto inotrópico negativo.

Aplica a todas las indicaciones

- Antagonistas del calcio tipo verapamil y, en menor medida, del 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.
- Medicamentos antihipertensivos de acción central (ej. clonidina, metildopa, moxonidina, rilmenidina): El uso concomitante de fármacos antihipertensivos de acción central puede empeorar el fallo cardiaco 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 que deben utilizarse con precaución

Aplica sólo a la hipertensión o a la angina de pecho

- Medicamentos antiarrítmicos de clase I (p.ej. quinidina, disopiramida; lidocaína, fenitoína; flecainida, propafenona): el efecto sobre el tiempo de conducción atrio-ventricular puede ser potenciado y el efecto inotrópico negativo aumentado

Aplica a todas las indicaciones

- Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina con efecto inotrópico negativo (ej. amlodipino, felodipino y nifedipino): El uso de nifedipino disminuye la contractibilidad cardiaca porque modifica los niveles de calcio. El uso concomitante en pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes puede incrementar el riesgo de hipotensión y deterioro de la función de la bomba ventricular con posible desarrollo de insuficiencia cardiaca en pacientes con una insuficiencia cardiaca latente. El efecto inotrópico negativo del nifedipino puede acelerar o agravar la insuficiencia cardíaca.
- Antiarrítmicos de clase III (ej. amiodarona): Puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular.
- Simpaticomiméticos con efecto estimulante sobre receptores beta- y alfa- adrenérgicos (ej. noradrenalina, adrenalina): En combinación con bisoprolol pueden desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por receptores alfa-adrenérgicos producidos por estos medicamentos 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.
- Beta-bloqueantes tópicos (ej. gotas oculares para el tratamiento del glaucoma) pueden sumarse a los efectos sistémicos de bisoprolol.
- Glucósidos digitálicos: disminución de la frecuencia cardiaca, aumento del tiempo de conducción auriculoventricular.
- Medicamentos parasimpaticomiméticos: su utilización concomitante puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.
- Insulina y antidiabéticos orales: Intensificación 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).

- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES): los AINES pueden reducir los efectos hipotensores del bisoprolol.
- Agentes beta-simpaticomiméticos (ej. isoprenalina, dobutamina): Combinados con bisoprolol, pueden reducir el efecto de las dos sustancias.
- El uso concomitante con medicamentos antihipertensivos y con medicamentos con potencial efecto hipotensor (ej. antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Combinaciones que deben considerarse

- 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.
- Mefloquina: incrementa el riesgo de bradicardia.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bisoprolol tiene acciones farmacológicas 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. En alguna ocasión 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, entonces es preferible que sean bloqueantes adrenérgicos beta₁ selectivos.

Bisoprolol no debe administrarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario. Si se considera imprescindible seguir el tratamiento con bisoprolol, deberá monitorizarse el flujo sanguíneo útero-placentario y el crecimiento fetal. Si se producen efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, debe considerarse 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 hay datos sobre la excreción de bisoprolol en la leche humana o sobre la seguridad de la exposición de bisoprolol en niños. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante la administración de bisoprolol.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En un estudio en pacientes con enfermedad coronaria recibiendo bisoprolol no se observaron efectos negativos sobre 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

La clasificación de frecuencia de los efectos adversos es la siguiente:

- 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 no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: depresión, alteraciones del sueño
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: deterioro 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 preexistente (en pacientes con hipertensión o angina de pecho), bradicardia (en pacientes con hipertensión o angina de pecho)

Trastornos vasculares:

Frecuentes: sensación de frío o entumecimiento en las extremidades, hipotensión (especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca)
Poco frecuentes: hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o historia de obstrucción de las vías aéreas
Raros: rinitis alérgica

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: molestias gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento

Trastornos hepatobiliares:

Raros: hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raros: reacciones de hipersensibilidad tales como prurito, rubefacción, erupción cutánea y agioedema
Muy raros: alopecia, los beta-bloqueantes pueden causar o empeorar la psoriasis o inducir reacciones similares a la psoriasis, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Poco frecuentes: debilidad muscular, calambres musculares

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Raros: disfunción eréctil

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia (en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica), fatiga*
Poco frecuentes: astenia (en pacientes con hipertensión o angina de pecho)

Exploraciones complementarias:

Raras: aumento de triglicéridos, aumento de enzimas hepáticas (ALAT, ASAT).

Se aplica a hipertensión y angina de pecho

* Estos síntomas ocurren especialmente al comienzo del tratamiento. Generalmente son leves y normalmente desaparecen en 1 o 2 semanas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas

En casos de sobredosis (ej. dosis diarias de 15 mg en lugar de 7,5 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 cardíaca son probablemente muy sensibles. Por lo tanto, es condición indispensable iniciar el tratamiento de estos pacientes de forma gradual, de acuerdo con el esquema de la sección 4.2.

Tratamiento

Si se diera una sobredosis, se debe 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 beta-bloqueantes, se deberán considerar las siguientes medidas cuando se justifique clínicamente.

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 cardiaca: 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 selectivos beta-bloqueantes.

Código ATC: C07AB07

Mecanismo de acción

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 extiende más allá del rango de dosis terapéutico.

Bisoprolol se utiliza para 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 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.

Eficacia clínica y seguridad

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 $\leq 35\%$, 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 del 44%) y un número menor de episodios de insuficiencia cardiaca que precisaron hospitalización (12% vs 17,6%, reducción relativa del 36%). Finalmente, se ha demostrado una mejora significativa del status funcional de acuerdo con la clasificación NYHA. Durante el inicio y ajuste de dosificación del tratamiento con bisoprolol, se observaron 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 tratado con bisoprolol y 15 en el grupo placebo.

El estudio CIBIS III investigó a 1010 pacientes con edad ≥ 65 años y con insuficiencia cardiaca crónica de leve a moderada (ICC; clasificación NYHA II o III) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$, que no habían sido tratados previamente con inhibidores ECA, beta-bloqueantes, o bloqueantes del receptor de angiotensina. Los pacientes fueron tratados con una combinación de bisoprolol y enalapril durante un periodo de 6 a 24 meses tras un tratamiento inicial de 6 meses con bisoprolol o enalapril. Hubo una tendencia hacia una frecuencia más elevada de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica cuando se utilizaba bisoprolol en el tratamiento inicial de 6 meses. La no inferioridad de bisoprolol en primer lugar frente a enalapril en primer lugar no se demostró en los análisis por protocolos, aunque las dos estrategias para el inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva mostraron un índice similar del punto final primario de muerte y hospitalización combinadas al final del estudio (32,4% en el grupo de bisoprolol en primer lugar frente a 33,1% en el grupo de enalapril en primer lugar). El estudio muestra que bisoprolol puede utilizarse también en pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca crónica con enfermedad de leve a moderada.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

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

Distribución:

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

Biotransformación y eliminación:

El bisoprolol se elimina del organismo por dos vías. El 50% se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos que a continuación se excretan por riñón. El 50% restante se excreta por vía renal en 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 eliminación tiene lugar en la misma proporción en hígado y riñones, no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o con la función hepática deteriorada. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y con función hepática o renal deteriorada.

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (NYHA grado III) los niveles plasmáticos del bisoprolol son más altos y la semivida es más larga que en voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en estado estacionario es 64 ± 21 ng/ml con una dosis diaria de 10 mg y la semivida es de 17 ± 5 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o carcinogenicidad. Al igual que otros agentes beta-bloqueantes, bisoprolol fumarato causó toxicidad materna (disminución de la ingesta de alimento y disminución del peso corporal) y embrio/fetal (aumento de la incidencia de resorciones, peso reducido de la descendencia al nacer, retraso del desarrollo físico) a dosis elevadas pero no fue teratogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (E 460)
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa de sodio
Carboximetilalmidón sódico (de patata) tipo IA
Estearato de magnesio (E 572)

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 OPA, sellados con una lámina de aluminio de 20 µm.

Envase de 28 comprimidos.

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

Teva Pharma, S.L.U.

C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta.

28108 Alcobendas, Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Septiembre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2022