FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol Tarbis Farma 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Bisoprolol Tarbis Farma 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Bisoprolol Tarbis Farma 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Bisoprolol Tarbis Farma 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene 5 mg de fumarato de bisoprolol.

Bisoprolol Tarbis Farma 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene 10 mg de fumarato de bisoprolol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Bisoprolol Tarbis Farma 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, de forma redonda, de color amarillo, con aproximadamente 8,1 mm de diámetro y 3,8 ± 0,3 mm de grosor, grabados con "2" y "4" a cada lado de la línea ranurada en un lado y "H" y "B" a cada lado de la línea ranurada del otro lado.
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Bisoprolol Tarbis Farma 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, de forma redonda, de color rosa, con aproximadamente 6,5 mm de diámetro y 3,0 ± 0,3 mm de grosor, grabados con "2" y "5" a cada lado de la línea ranurada en un lado y "H" y "B" a cada lado de la línea ranurada del otro lado.
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Bisoprolol Tarbis Farma 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, de forma redonda, de color blanco a blanquecino, con aproximadamente 8,1 mm de diámetro y 3,9 ± 0,3 mm de grosor, grabados con "2" y "6" a cada lado de la línea ranurada en un lado y "H" y "B" a cada lado de la línea ranurada en el otro lado.
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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 (no haber sufrido 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 valoración y después del mismo.

Posología

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 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 valoración. 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La reintroducción y/o ajuste 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.

Pacientes con disfunción hepática o renal
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.

Personas mayores
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.

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

4.3 Contraindicaciones

Bisoprolol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con:
- insuficiencia cardiaca aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca 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
- formas graves de oclusión arterial periférica avanzada y de síndrome de Raynaud
- feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4)
- acidosis metabólica
- hipersensibilidad al bisoprolol o a alguno de los excipientes listado en la sección 6.1

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento del fallo cardiaco crónico estable con bisoprolol debe iniciarse con una fase de valoración especial.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

El inicio y cese del tratamiento con bisoprolol requiere monitorización específica.

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
- cardiopatías congénitas
- valvulopatías orgánicas 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 enmascararse
- ayuno estricto
- tratamientos de desensibilización en curso. Como con otros beta-bloqueantes, el bisoprolol puede incrementar la sensibilidad a los alergenos y la severidad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con epinefrina no siempre da 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. 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 post-operatorio. Actualmente se recomienda mantener el tratamiento con beta-bloqueantes durante el periodo perioperatorio. El anestesista debe estar 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. 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.

A pesar de que los betabloqueantes cardioselectivos ($beta_1$) pueden tener menos efectos sobre la función pulmonar que los betabloqueantes no selectivos, como todos los betabloqueantes, deben evitarse en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, a menos que hayan razones clínicas de peso para su uso. En estos casos, bisoprolol debe utilizarse con precaución. En pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas, el tratamiento con bisoprolol debe iniciarse a la dosis más baja posible y los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pacientes deben monitorizarse cuidadosamente por si aparecieran nuevos síntomas (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.

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 del dopaje.
Durante el tratamiento con bisoprolol, los síntomas de tireotoxicosis pueden quedar enmascarados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones no recomendadas
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.
Fármacos antiarrítmicos 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.
Fármacos antihipertensivos de acción central como la clonidina y otros (ej. metildopa, moxonodina, 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 a usar con precaución
Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina como felodipino y amlodipino: No puede descartarse que su utilización concomitante en pacientes con insuficiencia cardiaca pueda aumentar el riesgo de hipotensión y de un posterior deterioro de la función de 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: Su utilización concomitante puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Insulina y 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 cardiaca, aumento del tiempo de conducción auriculoventricular.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Los AINEs pueden reducir los efectos hipotensores del bisoprolol.

Agentes ß-simpaticomiméticos (ej. isoprenalina, dobutamina): Combinados 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 bradicardia.
Inhibidores de la monoaminooxidasa (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 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 necesario, 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 necesario seguir el tratamiento con bisoprolol, deberá monitorizarse el flujo sanguíneo úteroplacentario 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
Se desconoce si este fármaco se excreta por la leche humana. Por ello, no se recomienda la lactancia mientras se sigue tratamiento con bisoprolol.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7 Efectos sobre 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. 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)

Trastornos psiquiátricos:	
Poco frecuentes:	alteración del sueño, depresión.
Raros:	pesadilla, alucinación.
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:	desórdenes de audición.
Trastornos cardiacos:	
Muy frecuentes:	bradicardia.
Frecuentes:	empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.
Poco frecuentes:	alteraciones de la conducción AV.
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 historia de obstrucción de 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 (prurito, rubefacción, erupción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	cutánea y angioedema).
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:	disfunción eréctil.
Trastornos generales:	
Frecuentes:	astenia, fatiga.
Exploraciones complementarias:	
Raras:	aumento de triglicéridos, aumento de 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

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.

Gestión

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 beta-bloqueantes, se tomarán 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Broncoespasmo: administrar tratamiento broncodilatador como isoprenalina, simpaticomiméticos β2 y/o aminofilina.

Hipoglucemia: administración de glucosa intravenosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes beta-bloqueantes selectivos.
Clasificación 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 mantiene a dosis superiores de las terapéuticamente recomendadas.

Eficacia y seguridad clínicas
En el estudio CIBIS II se incluyeron 2647 pacientes en total. El 83 % (n=2202) 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 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 ≤ 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 los análisis por protocolos, aunque las dos estrategias para el inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva mostraron un índice similar de la variable final primaria 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

muestra que bisoprolol puede utilizarse también en pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca crónica con enfermedad de leve a moderada.

Bisoprolol se utiliza también para el tratamiento de la hipertensión y de la angina de pecho.

Tras administración aguda en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardiaca crónica, bisoprolol reduce la frecuencia cardiaca y el volumen latido, 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. Aproximadamente un 30 % de bisoprolol se halla unido a proteínas plasmáticas.

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.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)
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 al nacer disminuido, desarrollo físico retardado), pero no fue teratogénico. En estudios sobre toxicidad reproductiva, no se encontró que el bisoprolol afectara la fertilidad o el comportamiento reproductivo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina
Hidrógeno fosfato de calcio
Crospovidona
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubierta de película:
Poli (alcohol vinílico)- parte hidrolizado (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172) (para 2,5 mg)
Óxido de hierro rojo (E172) (para 5 mg)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30ºC.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Alu-Alu que contiene 28, 30, 50, 60, 90, 100 y 250 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tarbis Farma S.L.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Gran Vía Carlos III, 94
08028 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bisoprolol Tarbis Farma 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG. N.R. 89.599
Bisoprolol Tarbis Farma 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG. N.R. 89.600
Bisoprolol Tarbis Farma 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG. N.R. 89.598

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

Mayo 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2024

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios