

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol Normon 1,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 1,25 mg de bisoprolol fumarato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos y de color blanco o casi blancos, con la marca de impresión “B1.25” en una de sus caras.

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 opcionalmente, con glucósidos cardiacos (para más información, ver sección 5.1.).
- Tratamiento de la angina de pecho crónica estable.
- Tratamiento de la hipertensión esencial.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Insuficiencia cardiaca crónica estable

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 de 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 inicie el tratamiento con bisoprolol.

Es recomendable que el médico especialista 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 la fase de ajuste de la dosis y después del mismo.

Fase de ajuste de la dosis

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

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

- 1,25 mg una vez al día durante una semana, si se tolera bien aumentar a

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

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

Se recomienda una vigilancia cercana de los signos vitales (frecuencia cardiaca, presión arterial) y de los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca durante la fase de ajuste de 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 considerar una disminución 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 considerar su interrupción.

La reintroducción y/o el aumento gradual de la dosis de bisoprolol se debe tener en cuenta siempre y cuando el paciente esté de nuevo estable.

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.

Duración del tratamiento

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable con bisoprolol es, por lo general, un tratamiento a largo plazo.

Insuficiencia renal o hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos acerca del tratamiento con bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y con insuficiencia hepática o renal. Por lo tanto, los ajustes posológicos graduales en dichos pacientes deben realizarse con mayor precaución.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis. Se recomienda empezar con la dosis más baja posible.

Población pediátrica

No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de bisoprolol en niños y adolescentes, por lo que no se recomienda su utilización.

Hipertensión/Angina de pecho crónica estable

La dosis recomendada es 10 mg al día. La dosis máxima recomendada es de 20 mg diarios.

Duración del tratamiento

El tratamiento con bisoprolol, es generalmente, una terapia a largo plazo.

El tratamiento no debe interrumpirse de forma brusca, ya que ello podría empeorar las condiciones del paciente, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica. Se recomienda la reducción gradual de la dosis.

Insuficiencia renal o hepática

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

Pacientes de edad avanzada

Generalmente no es necesario ajustar la dosis, pero para algunos pacientes puede ser adecuado tomar 5 mg al día; mientras que para otros, se tenga que reducir la dosis en caso de insuficiencia renal o hepática graves.

Población pediátrica

No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de bisoprolol en población pediátrica, por lo que no se recomienda su utilización.

Forma de administración

Vía oral

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

4.3 Contraindicaciones

Bisoprolol está contraindicado en:

- insuficiencia cardiaca aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieran de tratamiento inotrópico i.v.,
- shock cardiogénico,
- bloqueo auriculoventricular (AV) 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 síndrome de Raynaud,
- feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4.),
- acidosis metabólica,
- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

La interrupción del tratamiento con bisoprolol no debe hacerse bruscamente a menos que esté claramente indicado, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, ya que ello podría llevar a un empeoramiento transitorio del estado cardiaco (ver sección 4.2.).

El inicio y 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.

Bisoprolol se debe usar con precaución en pacientes con hipertensión o angina de pecho acompañadas de insuficiencia cardiaca.

No existe experiencia terapéutica con bisoprolol en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes con las siguientes enfermedades y condiciones:

- 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 tres meses.

Bisoprolol debe utilizarse con precaución en:

- broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades respiratorias obstructivas).
- diabetes mellitus con amplias fluctuaciones de la glucemia, ya que pueden enmascararse los síntomas de la hipoglucemia (p. ej., taquicardia, palpitaciones o sudoración),
- ayuno prolongado,
- tratamientos de desensibilización en curso. Como otros beta-bloqueantes, bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con adrenalina no siempre da el resultado terapéutico esperado,
- bloqueo AV de primer grado,
- angina de Prinzmetal,
- enfermedad arterial periférica oclusiva (las molestias pueden verse acentuadas, especialmente al inicio del tratamiento),
- anestesia general.

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

En pacientes sometidos a anestesia general, los beta-bloqueantes reducen la incidencia 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 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 de para compensar pérdidas de sangre. Si se considera 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.

Bisoprolol no debe administrarse en pacientes con feocromocitoma hasta haber instaurado previamente el tratamiento alfa-bloqueante.

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

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

A pesar de que los beta-bloqueantes cardio selectivos (beta1) pueden tener menos efecto sobre la función pulmonar que los beta-bloqueantes no selectivos, al igual que todos los beta-bloqueantes, éstos deben evitarse en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías aéreas, a menos que existan razones

clínicas de peso para su uso. En los casos que existan dichas razones, se debe usar bisoprolol con precaución. En pacientes con enfermedades obstructivas de las vías aéreas, se debe iniciar el tratamiento con bisoprolol con la dosis más baja posible y se debe controlar cuidadosamente a los pacientes por si aparecen 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 beta 2 puede tener que aumentarse.

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

Información importante para los deportistas

Se advierte a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones contraindicadas

Sólo para la indicación de insuficiencia cardiaca crónica:

Antiarrítmicos de clase I (p. ej., quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona) en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica: pueden potenciar los efectos sobre el tiempo de conducción auriculoventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Para todas las indicaciones:

Antagonistas del calcio, tipo verapamilo y, en menor medida, del tipo diltiazem: efectos negativos sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes puede provocar hipotensión grave y bloqueo auriculoventricular.

Antihipertensivos de acción central como clonidina y otros (p. ej., metildopa, moxonidina, rilmenidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar del 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 beta-bloqueante, puede aumentar el riesgo de “hipertensión rebote”.

Combinaciones que deben utilizarse con precaución

Sólo para las indicaciones hipertensión/angina de pecho:

Antiarrítmicos clase-I (ej. quinidina, disopiramida, lidocaina, fenitoina, flecainida, propafenona): pueden potenciar los efectos sobre el tiempo de conducción auriculoventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Para todas las indicaciones:

Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina como felodipino y amlodipino: El uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no se puede excluir un incremento en el riesgo de un posterior deterioro de la función de la bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular.

Beta-bloqueantes tópicos (p. 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 atrioventricular y el riesgo de bradicardia.

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

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

Glucósidos digitálicos: disminución de la frecuencia cardiaca, incremento del tiempo de conducción auriculoventricular.

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

Agentes beta-simpaticomiméticos (p. ej., isoprenalina, dobutamina): en combinación con bisoprolol pueden reducir el efecto de las dos sustancias.

Simpaticomiméticos con efecto estimulante sobre receptores beta y alfa-adrenérgicos (p. 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. Se considera que esta interacción es más probable si se utilizan beta-bloqueantes no selectivos.

El uso concomitante con fármacos antihipertensivos así como con otros medicamentos con potencial efecto hipotensor (p. ej., antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) puede incrementar el riesgo de hipotensión.

Combinaciones cuyo uso debe evaluarse

Mefloquina: riesgo incrementado de bradicardia.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto los inhibidores de la MAO B): aumento del efecto hipotensor de los beta-bloqueantes pero también el 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 en el feto/recién nacido. En general, los agentes 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 (p. ej., hipoglucemia y bradicardia) en el feto y en el recién nacido. Si el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos es necesario, son preferibles los bloqueantes adrenérgicos beta-1 selectivos.

Bisoprolol no debe administrarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario. Si

el tratamiento con bisoprolol se considera necesario, deberá monitorizarse el flujo sanguíneo uteroplacental y el crecimiento del feto. Si se producen efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, debe considerarse la posibilidad de un tratamiento alternativo. El recién nacido deberá estar estrechamente monitorizado. Generalmente son de esperar síntomas de hipoglucemia y bradicardia durante los 3 primeros días.

Lactancia

Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche humana. Por tanto, no se recomienda la lactancia mientras se sigue un tratamiento con bisoprolol.

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. Sin embargo, debido a la variedad de reacciones individuales al medicamento, la capacidad para conducir o utilizar máquinas 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 que se utiliza a continuación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000, < 1.1000$), Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: alteraciones del sueño, depresión.

Raras: pesadillas, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos*, cefaleas*.

Raras: síncope.

Trastornos oculares:

Raras: disminución de la producción de lágrimas (a tener en cuenta si el paciente utiliza lentes de contacto).

Muy raras: conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto:

Raras: deterioro de la audición.

Trastornos cardiacos:

Muy frecuentes: bradicardia en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

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

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

Trastornos vasculares:

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

Poco frecuentes: hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o historia de obstrucción de vías aéreas.

Raras: rinitis alérgica.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: molestias gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, y estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares:

Raras: hepatitis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Raras: reacciones de hipersensibilidad (prurito, rubefacción, erupción cutánea).

Muy raras: los beta-bloqueantes pueden causar o empeorar la psoriasis o inducir reacciones similares a la psoriasis, alopecia.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuentes: debilidad muscular y calambres.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Raras: trastornos de la potencia sexual.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia, fatiga*.

Exploraciones complementarias:

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

Sólo para la indicación de hipertensión o angina de pecho

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

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis (p. ej., dosis diarias de 15 mg) se ha comunicado bloqueo AV de tercer grado, bradicardia y mareos. En general, los síntomas esperados con mayor frecuencia por sobredosis de beta-bloqueantes son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardiaca aguda e hipoglucemia. Hasta la fecha, tan sólo se ha informado de unos pocos casos de sobredosis con bisoprolol (máximo 2.000 mg) 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 esta razón, es condición indispensable iniciar el tratamiento de estos pacientes de forma gradual, tal y como indica el esquema de la sección 4.2.

En caso de sobredosis, debe suspenderse el tratamiento con bisoprolol e instaurarse un tratamiento de apoyo y sintomático. Los pocos datos disponibles indican que bisoprolol es prácticamente no dializable. En base a los efectos farmacológicos esperados y en las recomendaciones para otros agentes beta-bloqueantes, se deben considerar las siguientes medidas generales cuando se justifique clínicamente.

Bradycardia: administración intravenosa de atropina. Si la respuesta no es la adecuada, se puede administrar con precaución isoprenalina o cualquier otro medicamento con actividad cronotrópica positiva. En algunos casos puede ser necesaria la colocación de un marcapasos transvenoso.

Hipotensión: se deben administrar líquidos intravenosos y vasopresores. Puede ser útil la administración de glucagón intravenoso.

Bloqueo AV (segundo o tercer grado): se deberá monitorizar a los pacientes cuidadosamente y se les administrará isoprenalina en perfusión o mediante la colocación de un marcapasos transvenoso..

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

Broncospasmo: se debe contrarrestar con tratamiento broncodilatador como isoprenalina o medicamentos beta2-simpaticomiméticos y/o aminofilina.

Hipoglucemia: administración intravenosa de glucosa.

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 beta1 adrenérgicos altamente selectivo, desprovisto de actividad estimuladora y de efecto estabilizador de membrana relevante. Presenta una escasa afinidad por los receptores beta2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores beta2 implicados en la regulación metabólica.

Por esta razón, no se espera que bisoprolol afecte a la resistencia de las vías respiratorias ni a los efectos metabólicos mediados por receptores beta2. La selectividad beta1 de bisoprolol se mantiene a dosis superiores de las terapéuticamente recomendadas.

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

Eficacia y seguridad clínica

En el estudio CIBIS II. Se incluyeron 2.647 pacientes en total, el 83% (n = 2.202) pertenecían a la

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

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

Hubo una tendencia hacia una frecuencia más elevada de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca crónica cuando se utilizaba bisoprolol en el tratamiento inicial de 6 meses. La no inferioridad de bisoprolol en primer lugar frente a enalapril en primer lugar no se demostró en 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 primaria combinada de muerte y hospitalización combinadas al final del estudio (32,4 % en el grupo del bisoprolol como primer tratamiento 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 la administración aguda en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardiaca crónica, bisoprolol reduce la frecuencia cardiaca y el volumen sistólico, y por tanto, el gasto cardiaco y el consumo de oxígeno. En la administración crónica disminuyen las resistencias vasculares periféricas que se ven aumentadas al inicio del tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

El aclaramiento total es aproximadamente de 15 l/h. La vida media plasmática es de 10-12 horas, lo que proporciona un efecto de 24 horas tras una dosis única diaria.

Bisoprolol se elimina del organismo 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.

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 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.

En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (NYHA grado III) los niveles plasmáticos de bisoprolol 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 la semivida es de 17 ± 5 horas

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos, basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o carcinogenicidad, no muestran riesgos especiales en humanos. Al igual que otros beta-bloqueantes, bisoprolol administrado a altas dosis causó toxicidad maternal (disminución de la ingesta de alimento y disminución del peso corporal) y toxicidad embrio-fetal (aumento de la incidencia de resorpciones, peso al nacer disminuido, retraso del desarrollo físico), pero no fue teratogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Sílice coloidal

Estearato de magnesio vegetal

Hipromelosa

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz

Fosfato disódico anhidro

Croscarmelosa de sodio

Recubrimiento del comprimido

Dióxido de titanio (E-171)

Hipromelosa

Macrogol 6000

Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C en su embalaje original para proteger de la luz

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de aluminio PVC/Alu o PVDC-PE/Al conteniendo 20 comprimidos recubiertos con película.

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 realizarán de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6- 28760 Tres Cantos- Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2019

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

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol NORMON 2,5mg Comprimidos recubiertos con película EFG

Bisoprolol NORMON 5 mg Comprimidos recubiertos con película EFG.

Bisoprolol NORMON 10 mg Comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- Cada comprimido recubierto con película de Bisoprolol NORMON 2,5 mg contiene:
Bisoprolol hemifumarato 2,5 mg
- Cada comprimido recubierto con película de Bisoprolol NORMON 5 mg contiene:
Bisoprolol hemifumarato 5 mg
- Cada comprimido recubierto con película de Bisoprolol NORMON 10 mg contiene:
Bisoprolol hemifumarato 10 mg

Excipientes: Almidón de maíz.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Bisoprolol NORMON 2,5 mg: Comprimidos recubiertos de color blanco o casi blanco, de forma redonda y ranurados.

Bisoprolol NORMON 5 mg: Comprimidos recubiertos de color amarillo claro, de forma redonda biconvexa y ranurados.

Bisoprolol NORMON 10 mg: Comprimidos recubiertos de color amarillo, de forma redonda biconvexa y ranurados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial.

Tratamiento de la angina de pecho crónica estable.

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

4.2. Posología y forma de administración

Hipertensión arterial y angina de pecho crónica estable:

Para ambas indicaciones la dosis inicial es de 5 mg de bisoprolol vía oral una vez al día. En caso necesario, la dosis diaria podrá ser aumentada a 10 mg de bisoprolol una vez al día.

La dosis máxima recomendada es de 20 mg diarios.

La dosis diaria debe ser ajustada de forma individual para cada paciente, teniendo en cuenta la frecuencia del pulso y el éxito del tratamiento.

El tratamiento con bisoprolol es, generalmente, una terapia a largo plazo.

El tratamiento nunca debe interrumpirse de forma brusca, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica. En caso necesario la dosis se reducirá gradualmente (entre 1-2 semanas). Para más información ver *apartado 4.4*.

Insuficiencia cardiaca crónica estable:

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 crisis agudas) 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.

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, se puede plantear una reducción gradual de la dosis.

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

La reintroducción y/o 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.

Insuficiencia renal o hepática

En pacientes con trastornos funcionales hepáticos o renales de leves a moderados, normalmente no es necesario ajustar la dosis del medicamento. En pacientes con insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina <20 ml/min) y en pacientes con insuficiencia hepática grave no deberá sobrepasarse la dosis diaria de 10 mg.

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.

Ancianos

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:

Se recomienda tomar bisoprolol por las mañanas, en ayunas o junto con el desayuno. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua y sin masticar.

4.3. Contraindicaciones

Bisoprolol está contraindicado en:

- insuficiencia cardiaca aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieran de tratamiento inotrópico intravenoso,
- shock cardiogénico,
- bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos),
- síndrome del nodo sinusal,

- bloqueo atrioventricular,
- bradicardia sintomática,
- hipotensión sintomática,
- asma bronquial o enfermedad pulmonar crónica obstructiva graves,
- oclusión arterial periférica avanzada y 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 de la insuficiencia cardíaca estable con bisoprolol debe iniciarse con una fase de ajuste de dosis (ver sección 4.2).

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

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

No existe experiencia terapéutica con bisoprolol en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con las siguientes condiciones y enfermedades:

- diabetes mellitus insulino-dependiente (Tipo I)
- deterioro grave de la función renal
- deterioro grave de la función hepática
- miocardiopatía restrictiva
- cardiopatías congénitas
- valvulopatías orgánicas con afección hemodinámica significativa
- infarto de miocardio en los últimos 3 meses

Bisoprolol se debe utilizar con precaución en caso de:

- Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades respiratorias obstructivas). 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 aérea en pacientes con asma, por lo que la dosis de estimulantes beta 2 debe aumentarse.
- Diabetes mellitus con amplias fluctuaciones de la glucemia; ya que pueden enmascarse los síntomas de hipoglucemia.
- Ayuno estricto.

- Tratamientos de desensibilización en curso. Al igual que otros betabloqueantes, bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad frente a alérgenos, como la severidad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con adrenalina no siempre da el resultado terapéutico esperado.
- Bloqueo AV de primer grado.
- Angina de Prinzmetal.
- Enfermedad arterial periférica oclusiva (las molestias pueden verse acentuadas especialmente al inicio de la terapia).
- En pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis, la administración de betabloqueantes (ej. bisoprolol) solamente 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 alfabloqueante.
- Durante el tratamiento con bisoprolol, los síntomas de tirotoxicosis pueden quedar enmascarados.
- En pacientes sometidos a anestesia general, los beta-bloqueantes reducen la incidencia de aparición de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción, la intubación y el periodo postoperatorio. Actualmente se recomienda mantener el tratamiento con beta-bloqueantes durante el periodo perioperatorio. El anestesista debe estar informado del tratamiento con betabloqueantes debido a la posibilidad de interacción con otros fármacos que pudiera producir bradiarritmias, disminución de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad para compensar pérdidas de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento beta-bloqueante antes de la cirugía, esto se realizará de forma gradual y completa antes de las 48 horas previas a la anestesia.
- En general, no se recomienda la combinación de bisoprolol con antagonistas del calcio del tipo verapamil o diltiazem, con antiarrítmicos de Clase I y con antihipertensivos de acción central, para detalles ver sección 4.5.

Información importante para los deportistas:

Se advierte a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones contraindicadas

Floctafenina: los betabloqueantes pueden impedir las reacciones cardiovasculares que normalmente compensan la hipotensión o el choque inducido por floctafenina

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

Combinaciones no recomendadas

Aplica sólo a Insuficiencia cardiaca crónica estable

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.

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.

Fármacos 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: 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 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.

Simpaticomiméticos con efecto estimulante sobre receptores β - y α - adrenérgicos (ej. noradrenalina, adrenalina): En combinación con bisoprolol pueden desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por receptores alfa-adrenérgicos producidos por estos fármacos con un aumento de la presión arterial y exacerbación de la claudicación intermitente. Esta interacción es más probable cuando se utilizan beta-bloqueantes no selectivos.

Glucósidos digitálicos: disminución de la frecuencia cardiaca, aumento del tiempo de conducción auriculoventricular.

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).

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

Agentes β -simpaticomiméticos (ej. Isoprenalina, dobutamina): Combinados con bisoprolol, pueden reducir el efecto de las dos sustancias.

El uso concomitante con fármacos antihipertensivos y con fármacos con potencial efecto hipotensor (ej. antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Moxisilato: Posiblemente provoca hipertensión postural grave.

Combinaciones cuyo uso debe 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: riesgo incrementado de bradicardia.

Derivados de ergotamina: exacerbación de los trastornos circulatorios periféricos.

Rifampicina: ligera reducción de la semivida de bisoprolol debido.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bisoprolol tiene ciertas 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 retardos en el crecimiento, muerte intrauterina, y aborto o parto prematuro. En alguna ocasión, el feto y el recién nacido pueden sufrir reacciones adversas (ej. hipoglucemia y bradicardia). Si el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos es indispensable, entonces es preferible que sean bloqueantes adrenérgicos beta1 selectivos como por ej. bisoprolol.

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-placentar 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 tras el parto.

Lactancia

Se desconoce si este fármaco se excreta por la leche humana. Por ello, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con bisoprolol.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

De 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 ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000, < 1/100$)

Raras ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$)

Muy raras ($< 1/10,000$)

Trastornos cardiacos:

Muy frecuentes: bradicardia (en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica),

Frecuentes: empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.

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

Exploraciones complementarias:

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

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 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 de la piel y del tejido subcutáneo:

Raros: reacciones de hipersensibilidad (prurito, rubefacción, erupción cutánea).

Muy raros: 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 y calambres.

Trastornos vasculares:

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

Poco frecuentes: hipotensión ortostática.

Trastornos generales:

Frecuentes: astenia, fatiga

Trastornos hepatobiliares:

Raros: hepatitis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Raros: trastornos de la potencia sexual.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: alteraciones del sueño, depresión

Raros: pesadillas, alucinaciones

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

En casos de sobredosis (ej. dosis diarias de 15 mg) se ha comunicado bloqueo AV de tercer grado, bradicardia y mareo. En general, los síntomas esperados con mayor frecuencia en la sobredosificación de beta-bloqueantes son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca 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.

En general, en caso de 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.

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

Bisoprolol es un bloqueante de los receptores beta 1 adrenérgicos altamente selectivo, desprovisto de actividad simpaticomimética intrínseca (ISA) 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 a las resistencias aéreas ni a los parámetros metabólicos regulados por receptores beta 2.

La selectividad del bisoprolol se mantiene a dosis superiores de las terapéuticamente recomendadas.

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 $\leq 35\%$, 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 cardíaca 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 cardíaca 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 cardíaca crónica, bisoprolol reduce la frecuencia cardíaca 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

Bisoprolol se absorbe en el tracto gastrointestinal casi en su totalidad (>90%). Dado el escaso efecto de primer paso en el hígado (<10 %) alcanza una biodisponibilidad del 90 %. Aproximadamente un 30% de bisoprolol se halla unido a proteínas plasmáticas.

Distribución

El volumen de distribución es de 3,5 l/kg. 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.

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. 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 función hepática deteriorada de leve a moderada.

Linealidad

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

Población especial

Dado que la eliminación tiene lugar en la misma proporción en hígado y riñones, no se requiere un ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o función hepática deteriorada. No se ha estudiado la

farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable y con función hepática o renal deteriorada. Los niveles plasmáticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia 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 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Bisoprolol Normon 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo: Celulosa microcristalina, almidón de maíz, croscarmelosa de sodio, sílice coloidal, hipromelosa, estearato de magnesio y fosfato disódico anhidro. Recubrimiento: Hipromelosa, dióxido de titanio (E 171), macrogol 6000.

Bisoprolol NORMON 5 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo: Celulosa microcristalina, almidón de maíz, croscarmelosa de sodio, sílice coloidal, hipromelosa, estearato de magnesio y fosfato disódico anhidro. Recubrimiento: Hipromelosa, dióxido de titanio (E 171), macrogol 6000 y óxido de hierro amarillo (E-172).

Bisoprolol NORMON 5 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo: Celulosa microcristalina, almidón de maíz, croscarmelosa de sodio, sílice coloidal, hipromelosa, estearato de magnesio y fosfato disódico anhidro. Recubrimiento: Hipromelosa, dióxido de titanio (E 171), macrogol 6000 y óxido de hierro amarillo (E-172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Bisoprolol NORMON 2,5 mg comprimidos recubiertos con película: No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Bisoprolol NORMON 5 mg y 10 mg comprimidos recubiertos con película: No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC y aluminio.

Bisoprolol NORMON 2,5 mg Comprimidos recubiertos con película se presenta en envases conteniendo 28 ó 100 comprimidos.

Bisoprolol NORMON 5 mg Comprimidos recubiertos: Envases con 28, 30, 60 ó 500 comprimidos recubiertos.

Bisoprolol NORMON 10 mg Comprimidos recubiertos: Envases con 28, 30, 60 ó 500 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bisoprolol NORMON 2,5 mg Comprimidos recubiertos con película EFG: 71.163

Bisoprolol NORMON 5 mg Comprimidos recubiertos con película EFG: 65.073

Bisoprolol NORMON 10 mg Comprimidos recubiertos con película EFG: 65.074.

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

Bisoprolol NORMON 2,5 mg comprimidos recubiertos con película:

Fecha de la primera autorización: 27/04/2010

Bisoprolol NORMON 5 mg y 10 mg:

Fecha de la primera autorización: 21/11/2002

Fecha de la última revalidación quinquenal: 31/08/07

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio-2014