

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BISOPRIL D 5/6.25****COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO:****BISOPRIL D 2.5/6.25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Cada comprimido recubierto contiene:

Bisoprolol fumarato	2,5 mg
Hidroclorotiazida	6,25 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, fosfato de calcio dibásico dihidratado, povidona K 30, estearato de magnesio, talco, povidona K 90, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 400, polisorbato 80 y colorante amarillo FD&C N° 5 y laca alumínica.

BISOPRIL D 5.0/6.25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Cada comprimido recubierto contiene:

Bisoprolol fumarato	5,0 mg
Hidroclorotiazida	6,25 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, fosfato de calcio dibásico dihidratado, povidona K 30, estearato de magnesio, talco, povidona K 90, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 400, polisorbato 80 y colorante rojo FD&C N° 40 y laca alumínica.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA:

Anhipertensivo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Bisoprolol Fumarato – Hidroclorotiazida es la combinación de 2 agentes antihipertensivos: un beta-bloqueador sintético cardioselectivo β_1 (bisoprolol fumarato) y un diurético benzotiazídico

(hidroclorotiazida). El bisoprolol fumarato y la hidroclorotiazida se han usado en forma individual y combinados para el tratamiento de la hipertensión. Los efectos antihipertensivos de estos agentes son aditivos; la hidroclorotiazida administrada en dosis de 6.25 mg aumenta significativamente el efecto antihipertensivo del bisoprolol fumarato.

Bisoprolol es un bloqueador de los receptores β_1 adrenérgicos altamente selectivo, desprovisto de actividad estimuladora y de efecto estabilizador de membrana relevante. Presenta una escasa afinidad por los receptores β_2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores β_2 implicados en la regulación metabólica. Por ello no es de esperar que bisoprolol afecte a las resistencias aéreas ni a los efectos metabólicos mediados por receptores β_2 . La selectividad β_1 de bisoprolol se mantiene a dosis superiores de las terapéuticamente recomendadas.

La hidroclorotiazida es un diurético benzotiazídico. Las tiazidas afectan los mecanismos de reabsorción de electrolitos a nivel tubular renal e incrementan la excreción de sodio y cloruros de igual cantidad, además la natriuresis causa una partida secundaria de potasio.

FARMACOCINÉTICA

Bisoprolol

Bisoprolol se absorbe y tiene una biodisponibilidad de un 90% tras administración oral. Aproximadamente un 30% de bisoprolol se haya unido a proteínas plasmáticas.

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.

Bisoprolol se excreta en la misma proporción por dos vías. La mitad (50%) se metaboliza en el hígado dando lugar a metabolitos inactivos que serán excretados por los riñones. La otra mitad (50%) se excreta por los riñones de forma inalterada.

Dado que la eliminación tiene lugar en la misma proporción en hígado y riñones, no se suele requerir un ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o función hepática deteriorada. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y con función hepática o renal deteriorada. La cinética de bisoprolol es lineal e independiente de la edad. Los niveles plasmáticos de bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y 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 a nivel constante es de 64 ± 21 ng/ml a una dosis diaria de 10 mg y vida media de 17 ± 5 horas.

Hidroclorotiazida

El comienzo de la acción diurética de la Hidroclorotiazida se observa a las dos horas, siendo observados los efectos máximos a las 4 horas, manteniéndose después de 6-8 horas más.

La absorción gastrointestinal de la hidroclorotiazida depende de la formulación y de la dosis, pero por regla general suele ser del 50-60%. Este fármaco cruza la barrera placentaria pero no la barrera hematoencefálica.

La hidroclorotiazida no se metaboliza siendo eliminada tal cual en la orina. Su semivida de eliminación es de 2.5 horas en pacientes con función renal normal, pero puede aumentar hasta 12-20 horas en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor de 10 mL/min).

REACCIONES ADVERSAS

Conforme a la evidencia clínica respecto a la asociación Bisoprolol 2.5 mg con hidroclorotiazida 6.25 mg, se puede concluir que Bisoprolol fumarato – Hidroclorotiazida es bien tolerado, las reacciones adversas son poco frecuentes y cuando aparecen suelen ser leves y desaparecen al poco tiempo. Algunas de las reacciones adversas que pueden ser observadas son: mareos, palpitaciones, disnea, extremidades frías, fatiga, espasmos musculares, entre otras.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Frecuencia “no conocida”: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.

En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.883 y 172.462 controles de la población, respectivamente.

El uso de dosis altas de HCTZ (> 50000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1.29 (IC del 95%: 1.23 – 1.35) para el CBC y de 3.98 (IC del 95%: 3.68 – 4.31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2.1 (IC del 95%: 1.7 – 2.6) que aumentó hasta una OR de 3.9 (3.0-4.9) con el uso de dosis altas (-25000 mg) y una OR de 7.7 (5.7-10.5) con la dosis acumulada más alta (-100000 mg).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Antes de usar este medicamento deben evaluarse los riesgos y beneficios en su uso, los que deben ser discutidos entre Ud. y su médico. Principalmente debe considerar los aspectos siguientes:

- Frente a pacientes diabéticos se tendrá presente que los beta-bloqueadores pueden enmascarar los primeros síntomas de hipoglucemia, especialmente la taquicardia.

- En pacientes con trastornos de la función hepática o renal, de grado leve o moderado no es necesario ajustar la dosis, solo en pacientes con insuficiencia renal crónica en casos que el clearance de creatinina se encuentre reducida a 30-60 mL/min. Si el clearance se encuentra reducido a 10-30 mL/min, se sugiere reducción de la dosis del 50% y 25% respectivamente.
- En pacientes con función hepática deteriorada, se puede alterar el balance de fluidos y electrolitos. La eliminación de Bisoprolol es más lenta en pacientes con cirrosis.
- En pacientes con enfermedad vascular periférica, enfermedad broncoespástica, tirotoxicosis.

Advertencias y precauciones especiales

Cáncer de piel no-melanoma. Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Los pacientes tratados con HCTZ deben ser informados del riesgo de CPNM, indicándoles que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

CONTRAINDICACIONES

Bisoprolol fumarato – Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con:

- Shock cardiogénico
- Insuficiencia cardíaca manifiesta
- Bloqueo AV (auriculoventricular) de segundo o tercer grado
- Bradicardia sinusal acentuada
- Anuria
- Hipersensibilidad a alguno o a los 2 componentes de este producto u otras drogas derivadas de las sulfonamidas, o a algún excipiente de la formulación
- No administrar en el embarazo

INTERACCIONES

- Bisoprolol fumarato – Hidroclorotiazida puede intensificar el efecto de otros agentes antihipertensivos
- Bisoprolol fumarato – Hidroclorotiazida no debería combinarse con otros agentes betabloqueadores – En caso de administrar simultáneamente con depresivos miocárdicos o inhibidores de la conducción como antagonista del calcio del tipo de verapamilo u otros antiarrítmicos puede aparecer hipotensión, bradicardis y otros trastornos del ritmo cardíaco
- La administración concomitante con rifampicina aumenta el clearance metabólico de Bisoprolol, luego se reduce su vida media de eliminación
- Su uso concomitante con insulina o antidiabéticos orales puede incrementar el efecto de éstos.

SOBREDOSIS

Los síntomas por una sobredosis de Bisoprolol fumarato – Hidroclorotiazida pueden incluirá.

Sensación anormal en la piel, calambres musculares en las extremidades, paro cardíaco, confusión, aumento o disminución de la diuresis, vértigo, somnolencia, pérdida de fluidos y con ello electrolitos, hipotensión, hipoglicemia, vómitos.

Las sobredosis aún mayores pueden interferir con la respiración causando depresión respiratoria, delirios, convulsiones o incluso coma.

POSOLOGÍA

Bisoprolol fumarato – Hidroclorotiazida es terapia de primera línea para tratar la hipertensión media a moderada en pacientes nuevos diagnosticados y pacientes no controlados con su terapia presente o en pacientes que tienen reacciones adversas con su actual tratamiento.

La terapia antihipertensiva debe ser iniciada con la dosis más baja de Bisoprolol fumarato – Hidroclorotiazida, es decir, 1 comprimido de 2.5/6.25 mg 1 vez al día.

Si no es suficiente la dosis puede ser titulada a intervalos de 14 días, hasta llegar a administrar como dosis máxima 2 comprimidos de Bisoprolol fumarato – Hidroclorotiazida 10/6.25 mg, 1 vez al día.

- **Suspensión de terapia:** Si se planifica suspender la terapia con Bisoprolol fumarato – Hidroclorotiazida, esto debería lograrse gradualmente en un período de aproximadamente 2 semanas.
- **Pacientes con deterioro renal o hepático:** Se debe prestar cuidado al dosificar/titular pacientes con deterioro hepático o disfunción renal. Debido a que no existe ninguna

indicación de que la hidroclorotiazida sea dializable y sólo información limitada sugiere que el Bisoprolol no es dializable, el reemplazo de la droga no es necesario en pacientes que están sometidos a diálisis.

- **Pacientes ancianos:** Generalmente no requiere ajustar las dosis, basándose en la edad, a menos que exista una disfunción renal o hepática significativa.
- **Niños:** No existe experiencia pediátrica con Bisoprolol fumarato – Hidroclorotiazida

ALMACENAMIENTO

Almacene en un lugar fresco y seco a no más de 25°C.

Mantenga fuera del alcance de los niños.