

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol/Hidroclorotiazida Teva 10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de bisoprolol hemifumarato y 25 mg de hidroclorotiazida.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimido azul, recubierto con película, redondo, ranurado en una cara y grabado con una “B” en el lado izquierdo de la ranura y una “H” en el lado derecho de la ranura. En la otra cara está grabado con un “10”. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial.

La combinación de dosis fijas de Bisoprolol/Hidroclorotiazida 5 mg /12,5 mg y Bisoprolol/Hidroclorotiazida 10 mg /25 mg está indicada en pacientes cuya presión sanguínea no está suficientemente controlada con bisoprolol o con hidroclorotiazida solos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Para vía oral.

Se recomienda un ajuste individual de la dosis con cada componente por separado. Si es clínicamente apropiado, se puede considerar un cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

La dosis habitual es 5 mg de bisoprolol y 12,5 mg de hidroclorotiazida una vez al día (equivalente a un comprimido recubierto con película de 5 mg/12,5 mg o medio comprimido de 10/25 mg).

Si el descenso de presión sanguínea no es suficiente, la dosis puede incrementarse a 10 mg de bisoprolol y 25 mg de hidroclorotiazida una vez al día (equivalente a 2 comprimidos recubiertos con película de 5 mg/12,5 mg o un comprimido recubierto con película de 10 mg/25 mg).

##### *Insuficiencia renal*

En caso de insuficiencia renal, de leve a moderada, se reduce la eliminación del componente Hidroclorotiazida de Bisoprolol/Hidroclorotiazida, por lo que es preferible la administración de una dosis menor (Bisoprolol/Hidroclorotiazida 5 mg /12,5 mg).

##### *Pacientes de edad avanzada*

Normalmente no se requiere un ajuste de dosis (ver sección 4.4).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Bisoprolol/ Hidroclorotiazida en niños de 0 a 18 años por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

### Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película tienen que tomarse a la hora del desayuno. Tienen que tragarse enteros con un poco de líquido y no masticarlos.

Después de un tratamiento de larga duración, el tratamiento con Bisoprolol/Hidroclorotiazida debe reducirse gradualmente (la dosis debe reducirse a la mitad en el transcurso de 7-10 días)- particularmente en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica-debido a que una retirada brusca del tratamiento puede conducir a un deterioro agudo en la enfermedad del paciente (ver sección 4.4).

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos u otras tiazidas, sulfonamidas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia cardíaca aguda o durante la insuficiencia cardíaca descompensada que requiera tratamiento inotrópico intravenoso.
- Shock cardiogénico.
- Bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado (sin un marcapasos).
- Síndrome del seno enfermo.
- Bloqueo sinoatrial.
- Bradicardia con menos de 60 latidos por minuto antes del inicio del tratamiento.
- Asma bronquial grave o disfunción pulmonar obstructiva crónica grave.
- Estados tardíos de enfermedad vascular periférica o síndrome de Raynaud.
- Feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4).
- Acidosis metabólica.
- Insuficiencia renal grave con oliguria o anuria (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min y/o creatinina sérica mayor de 1,8 mg/100 ml).
- Glomerulonefritis aguda.
- Coma y precoma hepático.
- Hipopotasemia resistente a tratamiento.
- Hiponatremia grave
- Hipercalcemia.
- Gota.
- .

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El tratamiento con bisoprolol no de ser retirado bruscamente a menos que esté claramente indicado, dado que la retirada brusca de bisoprolol puede conducir a un deterioro agudo de la condición del paciente, en particular en pacientes con cardiopatía isquémica (ver sección 4.2).

Particularmente, en los siguientes casos se requiere una estrecha monitorización médica:

- Insuficiencia cardíaca (en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable concomitante, debe iniciarse un tratamiento sólo con bisoprolol siguiendo una fase de ajuste de la dosis recomendada).
- Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedad obstructiva de vías aéreas).
- Anestesia general: En los pacientes sometidos a anestesia general los beta-bloqueantes reducen la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción y la intubación, y el período post-operatorio. Actualmente se recomienda que el mantenimiento de los beta-bloqueantes continúe en el peri-operatorio. El anestesista deber ser advertido del uso del beta-bloqueante debido a las potenciales interacciones con otros medicamentos, resultando en bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad refleja para compensar la pérdida de sangre. Si se considera necesario

- suspender el tratamiento con beta-bloqueantes antes de la cirugía, debe hacerse poco a poco y terminar alrededor de 48 horas antes de la anestesia.
- Diabetes mellitus con grandes fluctuaciones de los valores de glucosa en sangre; los síntomas de hipoglucemia pueden enmascarse.
  - Ayuno estricto.
  - Terapia de desensibilización en curso: al igual que con otros beta-bloqueantes, bisoprolol puede incrementar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la severidad de las reacciones anafilácticas. Esto también aplica a la terapia de desensibilización. El tratamiento con adrenalina no siempre puede producir el efecto terapéutico deseado.
  - Bloqueo AV de primer grado.
  - Angina de Prinzmetal; se han observado casos de vasoespasmos coronarios. A pesar de su alta selectividad beta-1, no se pueden excluir completamente los ataques de angina cuando se administra bisoprolol a pacientes con angina de Prinzmetal.
  - Enfermedad vascular periférica (puede aparecer intensificación de las dolencias particularmente al inicio de la terapia).
  - Hipovolemia.
  - Disfunción hepática.

Aunque los bloqueantes cardiosselectivos beta-1 pueden tener menos efecto sobre la función pulmonar que los bloqueadores beta no selectivos, como ocurre con todos los beta-bloqueantes, éstos deben evitarse en pacientes con trastornos obstructivos del tracto respiratorio, a menos que existan razones clínicas convincentes para hacerlo. Cuando existan tales razones, bisoprolol/hidroclorotiazida puede utilizarse con precaución. En asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden producir síntomas, debe administrarse concomitantemente una terapia broncodilatadora. Ocasionalmente, puede aparecer un aumento en la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, y por lo tanto debe incrementarse la dosis de estimulantes beta-2.

#### *Toxicidad respiratoria aguda*

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar este medicamento y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

#### *Alteración del equilibrio de electrolitos y fluidos*

Debido al componente hidroclorotiazida, la administración continuada y a largo plazo de bisoprolol/hidroclorotiazida puede conducir a un desequilibrio electrolítico y de fluidos, en particular hipopotasemia e hiponatremia, así como hipomagnesemia, hipocloremia e hipercalcemia.

La hipopotasemia facilita el desarrollo de arritmia grave y en algunos casos se prolonga a torsades de pointes letales.

La acidosis metabólica puede empeorar como resultado de un desequilibrio de fluidos y de electrolitos.

Es imperativo en ancianos un estricto cumplimiento de todas las contraindicaciones. Los pacientes ancianos deben empezar con una dosis baja con estrecho control.

En pacientes con hiperuricemia, puede incrementarse el riesgo de ataques de gota. Debe ajustarse la posología en función de las concentraciones de ácido úrico plasmáticos.

Se han notificado casos de colecistitis aguda en pacientes con colelitiasis.

#### *Nota*

Durante el tratamiento a largo plazo con bisoprolol/hidroclorotiazida, deben monitorizarse regularmente los electrolitos séricos (en particular potasio, sodio y calcio), creatinina y urea, lípidos en sangre (colesterol y triglicéridos), ácido úrico y glucosa en sangre.

Durante el tratamiento con bisoprolol/hidroclorotiazida los pacientes deben tener cuidado de tomar suficientes líquidos y tomar alimentos ricos en potasio (ej.: plátanos, verduras, frutos secos), debido al incremento de la pérdida de potasio. La pérdida de potasio puede reducirse o prevenirse mediante el tratamiento simultáneo con diuréticos ahorradores de potasio.

#### *Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado*

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un inicio agudo de pérdida de agudeza visual o dolor ocular y generalmente ocurren a las horas o semanas del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración del medicamento tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión intraocular se pueden considerar otros tratamientos médicos o quirúrgicos. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilina.

#### *Fotosensibilidad*

Se han notificado reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos. Si se producen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a lámparas artificiales de luz UVA. En casos severos puede ser necesario interrumpir el tratamiento.

#### *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. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará 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 (ver también sección 4.8).

Los pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis solo deben tratarse con betabloqueantes (ej.:bisoprolol) tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

En pacientes con feocromocitoma, los betabloqueantes (ej.: bisoprolol) no deben administrarse hasta después del bloqueo del alfa-receptor.

El tratamiento con betabloqueantes (ej.: bisoprolol) puede enmascarar los síntomas de tirotoxicosis.

Bisoprolol puede reducir el lagrimeo. Los usuarios de lentes de contacto deben saberlo.

Los atletas en competición deben saber que este medicamento contiene un agente que puede dar una reacción positiva en los análisis de dopaje.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### *Información general:*

Hay que considerar que ciertos medicamentos pueden estar influidos como consecuencia de los niveles alterados de potasio sérico.

### ***Combinaciones no recomendadas***

Antagonistas del calcio de tipo verapamilo y tipo diltiazem: influencia negativa en la contractilidad y en la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes con tratamiento betabloqueante puede conducir a hipotensión grave y bloqueo atrioventricular.

Agentes antihipertensivos de acción central (p.e., clonidina, alfa-metildopa, reserpina, moxonidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central pueden conducir a la reducción de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco y en una vasodilatación. La retirada brusca, especialmente si se produce antes de la interrupción de los betabloqueantes, puede aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote”.

Litio: Bisoprolol/Hidroclorotiazida puede intensificar los efectos cardiotóxicos y neurotóxicos del litio mediante reducción en la excreción de litio.

### ***Combinaciones que deben usarse con precaución***

Antagonistas del calcio del tipo de dihidropiridina (ej.: nifedipino, amlodipino): el uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de un mayor deterioro de la función de bombeo ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

El uso concomitante con otros medicamentos antihipertensivos o con otros medicamentos con potencial de disminuir la presión arterial puede incrementar el riesgo de hipotensión.

Inhibidores de la ECA (ej.: captopril, enalapril), antagonistas de la angiotensina II: riesgo de caída significativa de la presión arterial y/o insuficiencia aguda renal durante la iniciación del tratamiento con un inhibidor de la ECA en pacientes con depleción de sodio preexistente (particularmente en pacientes con estenosis de la arteria renal).

Si anteriormente al tratamiento diurético se ha producido depleción de sodio, o bien interrumpe el diurético 3 días antes de comenzar el tratamiento con el inhibidor de la ECA o inicia el tratamiento con inhibidor de la ECA con una dosis baja.

Agentes antiarrítmicos de clase I (ej.: disopiramida, quinidina, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): puede intensificarse el efecto en el tiempo de conducción atrioventricular y el efecto inotrópico negativo.

Agentes antiarrítmicos de clase III (ej.: amiodarona): puede potenciarse el efecto en el tiempo de conducción atrioventricular.

Ciertos agentes antiarrítmicos pueden desencadenar torsades de pointes: sustancias de clase IA (quinidina, disopiramida) y sustancias clase III (ej.: amiodarona y sotalol). La hipopotasemia puede facilitar la aparición de torsades de pointes y por tanto debe evitarse y, si es necesario, corregirse. El intervalo QT debe monitorizarse. En caso de torsades de pointes, no administrar agentes antiarrítmicos (tratamiento con marcapasos).

Medicamentos no antiarrítmicos que pueden inducir torsades de pointes: astemizol, eritromicina i.v., halofantrina, pentamidina, esparfloxacino, terfendadina y vincamina. En caso de hipopotasemia (que puede facilitar la aparición de torsades de pointes), se tienen que utilizar medicamentos que no inducen torsades de pointes.

Agentes parasimpáticomiméticos (incluyendo tacrina): posible prolongación en el tiempo de conducción AV y del riesgo de bradicardia.

Beta-bloqueantes tópicos (p.e., colirios para el tratamiento del glaucoma), pueden sumarse a los efectos sistémicos de bisoprolol.

La insulina y agentes antidiabéticos orales: intensificación del efecto hipoglucémico. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar los signos de hipoglucemia.

Agentes anestésicos: atenuación de la taquicardia refleja e incremento del riesgo de hipotensión (ver también sección 4.4). El bloqueo continuado de receptores beta reduce el riesgo de arritmia durante la inducción de la anestesia y la intubación. El anestesista debe ser informado de cualquier tratamiento con betabloqueantes (ej.: bisoprolol).

Glucósidos digitálicos: prolongación en el tiempo de conducción atrioventricular, reducción de la frecuencia cardíaca. Si se produce hipopotasemia y/o hipomagnesemia durante el tratamiento con Bisoprolol/Hidroclorotiazida, el miocardio puede ser más sensible a glucósidos cardíacos y como resultado pueden intensificarse sus efectos y reacciones adversas.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): AINEs pueden reducir el efecto hipotensivo. Adicionalmente, el uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes que desarrollan hipovolemia puede conducir a insuficiencia renal aguda.

Derivados de ergotamina: aumento de las alteraciones de la circulación sanguínea periférica.

Beta-simpaticomiméticos: la combinación con bisoprolol puede reducir el efecto de ambos medicamentos. Pueden ser necesarias dosis más altas de adrenalina para el tratamiento de reacciones alérgicas.

Agentes simpaticomiméticos que activan tanto beta como alfa adrenérgicos (ej.: adrenalina, noradrenalina): la combinación con bisoprolol puede provocar un aumento de la presión arterial y claudicación intermitente exacerbada. Se consideran que estas interacciones son más probables con beta-bloqueantes no selectivos. Puede requerirse una dosis mayor de adrenalina.

Antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazina: efecto antihipertensivo intensificado.

Puede reducirse el efecto de los agentes reductores del ácido úrico en la administración concomitante con Bisoprolol/Hidroclorotiazida.

El uso concomitante de bisoprolol/ hidroclorotiazida con glucocorticoides, ACTH, furosemida, laxantes anfotericina B o carbenoxolona, pueden conducir a un incremento en la pérdida de potasio.

Agentes citostáticos (ej.: ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato): se espera aumento en la toxicidad de la médula ósea.

Colestiramina, colestipol: reduce la absorción del componente hidroclorotiazida en Bisoprolol/Hidroclorotiazida.

Metildopa: se han notificado casos aislados de hemólisis como resultado de la formación de anticuerpos a hidroclorotiazida.

### ***Combinaciones que deben ser consideradas***

Mefloquina: riesgo aumentado de bradicardia.

Corticosteroides:: reducen el efecto antihipertensivo.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto inhibidores de MAO B): incremento en el efecto antihipertensivo de los betabloqueantes y también el riesgo de crisis hipertensiva.

Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas: efecto antihipertensivo reducido. Cuando se administra a dosis altas, puede intensificarse el efecto tóxico de los salicilatos en el SNC.

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

#### Bisoprolol

Bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o en el feto/neonato. En general, los agentes bloqueantes de receptores  $\beta$ -adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado a retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse reacciones adversas (p. ej. hipoglucemia, bradicardia) en el y en el neonato. Si el tratamiento con bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos es necesario, son preferibles los bloqueantes de los receptores selectivos beta 1.

#### Hidroclorotiazida

Existe una experiencia limitada con hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo farmacológico de acción de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y el tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede causar daños fetales y neonatales como ictericia, alteración en el balance electrolítico y trombocitopenia.

No debe utilizarse hidroclorotiazida para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen del plasma e hipoperfusión placentar, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

No debe utilizarse hidroclorotiazida para tratar la hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en aquellas situaciones donde no puede ser utilizado otro tratamiento.

El uso de bisoprolol/hidroclorotiazida no está recomendado durante el embarazo porque contiene un diurético tiazídico.

#### Lactancia

El bisoprolol puede excretarse en la leche materna. La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas en dosis altas que causan diuresis intensa pueden inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de Bisoprolol/Hidroclorotiazida en mujeres lactantes.

#### Fertilidad

No se dispone de datos sobre el uso del medicamento combinado y su efecto sobre la fertilidad en humanos. Bisoprolol e hidroclorotiazida no mostraron efectos sobre la fertilidad en estudios con animales.

## 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Bisoprolol/Hidroclorotiazida no tiene un efecto insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

En un estudio en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria, el bisoprolol no alteró la capacidad para conducir. Sin embargo, la capacidad para conducir un vehículo o utilizar maquinaria puede verse afectada debido a la variabilidad individual en la reacción al medicamento. Esto debe considerarse particularmente al inicio del tratamiento y en cambios en el tratamiento así como en conjunción con alcohol.

## 4.8. Reacciones adversas

### **Lista de reacciones adversas:**

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

*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)

#### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Raras leucopenia, trombocitopenia  
Muy raras agranulocitosis

#### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Frecuentes hiperglucemia e hiperuricemia, desequilibrio de fluidos y electrolitos (en particular hipopotasemia e hiponatremia, también hipomagnesemia e hipocloremia así como hipercalcemia), acidosis metabólica  
Poco frecuentes pérdida de apetito  
Muy raros alcalosis metabólica

#### *Trastornos psiquiátricos*

Poco frecuentes depresión, trastornos del sueño  
Raras pesadillas, alucinaciones

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Frecuentes mareos\*, cefalea\*

#### *Trastornos oculares*

Raras flujo lagrimal reducido (debe tenerse en cuenta en pacientes que usan lentes de contacto), trastornos visuales  
Muy raras conjuntivitis  
Frecuencia no conocida derrame coroideo miopatía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado

#### *Trastornos del oído y del laberinto*

Raras trastornos auditivos

#### *Trastornos cardiacos y vasculares*

Poco frecuentes bradicardia, trastornos en la conducción AV, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca  
Muy raras dolor en el pecho

#### *Trastornos vasculares*

Frecuentes sensación de frío ó adormecimiento en las extremidades  
Poco frecuentes hipotensión ortostática  
Raras síncope

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Poco frecuentes broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
Raras rinitis alérgica  
Muy raras síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)  
Frecuencia no conocida enfermedad pulmonar intersticial

#### *Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento  
Poco frecuentes dolor abdominal, pancreatitis.

#### *Trastornos hepatobiliares*

Raras hepatitis, ictericia

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Raras reacciones de hipersensibilidad (prurito, rubor, eritema, fotosensibilización, púrpura, urticaria y angioedema)  
Muy raras los betabloqueantes pueden inducir o empeorar la psoriasis o inducir una erupción tipo psoriasis, alopecia o lupus eritematoso cutáneo

*Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y huesos*  
Poco frecuentes debilidad muscular y calambres

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama*  
Raras disfunción eréctil

*Trastornos generales*  
Frecuentes fatiga\*  
Poco frecuentes astenia  
Muy raras dolor en el pecho

*Exploraciones complementarias:*

Frecuentes: aumento de los niveles de triglicéridos y colesterol, glucosuria  
Poco frecuentes: aumento de amilasa, aumento reversible de la creatinina sérica y urea  
Raras: aumento de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT)

\*Estos síntomas aparecen en particular al inicio del tratamiento. Son generalmente leves y normalmente desaparecen en 1-2 semanas.

Nota destacada:

Signos clínicos de hipopotasemia: fatiga, agotamiento, debilidad muscular, parestesia, paresia, apatía, adinamia de los músculos lisos acompañado de estreñimiento, meteorismo o arritmia cardiaca, íleo paralítico, consciencia dañada, coma y cambios en el electrocardiograma.

*Descripción de determinadas reacciones adversas*

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 (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

## **4.9. Sobredosis**

### **Síntomas**

Los signos de sobredosis más comunes esperados por sobredosis de un beta-bloqueante son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardiaca aguda, hipoglucemia y trastornos de la conducción en el ECG. Hay una amplia variación entre individuos en la sensibilidad a una sola dosis alta de bisoprolol y los pacientes con insuficiencia cardiaca son probablemente más sensibles.

El cuadro clínico por sobredosis aguda o crónica de hidroclorotiazida se caracteriza por el grado de pérdida de fluidos y electrolitos. Los signos más frecuentes son mareos, náuseas, somnolencia, hipovolemia, hipotensión hipopotasemia.

### **Tratamiento**

En general, si se produce una sobredosis, se recomienda la interrupción de bisoprolol/hidroclorotiazida y un tratamiento sintomático.

Los datos limitados sugieren que bisoprolol no es dializable. El grado en que bisoprolol es eliminado por hemodiálisis no ha sido establecido.

La bradicardia derivada de una sobredosis se trata con atropina (1-2 mg por vía intravenosa), isoprenalina o temporalmente con un marcapasos. La disminución de la presión arterial se trata con líquidos intravenosos y, si es necesario, con vasopresores como las catecolaminas.

Los broncoespasmos pueden tratarse con teofilina, derivados de la teofilina o medicamentos beta-simpaticomiméticos.

Si ha transcurrido poco tiempo (0-2 h) desde la sobredosis, se administra carbón activo al paciente y puede considerarse la posibilidad de realizar un lavado gástrico. Hay que vigilar la frecuencia cardiaca, la tensión arterial y el equilibrio de electrolitos y glucosa.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sistema cardiovascular- Agentes betabloqueantes - Agentes betabloqueantes y tiazidas- Agentes betabloqueantes, selectivos y tiazidas.

Código ATC: C07B B07

#### *Bisoprolol*

Bisoprolol es un bloqueante de los receptores beta, que tiene una posición intermedia con respecto a la lipofilia e hidrofilia. Bisoprolol es un agente bloqueante altamente selectivo por receptores adrenérgicos beta<sub>1</sub> debido a la actividad simpaticomimética intrínseca y sin ninguna actividad relevante estabilizante de la membrana. Por bloqueo de los receptores beta cardiacos, bisoprolol disminuye las reacciones al efecto simpaticoadrenérgico. Esto conduce a una bajada de la frecuencia cardiaca y la contractilidad y por tanto la reducción en la demanda de oxígeno del miocardio.

#### *Hidroclorotiazida*

Hidroclorotiazida es un derivado de la benzotiadiazina, que primeramente produce un aumento en la excreción de electrolitos y que secundariamente, incrementa el flujo urinario por ósmosis.

Hidroclorotiazida principalmente inhibe la absorción de sodio en el túbulo distal, en el que aproximadamente no más del 15% del sodio filtrado a través del glomérulo está disponible para ser excretado. El cloruro se excreta aproximadamente en la misma medida que el sodio.

Hidroclorotiazida conduce también al aumento en la excreción de potasio. Esto se determina principalmente por la secreción de potasio en el túbulo distal y en los tubos colectores (aumento del intercambio entre los iones sodio y potasio). El efecto salurético o diurético de hidroclorotiazida no está sustancialmente afectado por acidosis o alcalosis.

La tasa de filtración glomerular se reduce mínimamente al comienzo. La excreción del calcio a través de los riñones se reduce durante el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida, aunque eventualmente conduce a hipercalcemia.

Hidroclorotiazida tiene un efecto relajante del músculo liso vascular y reduce por lo tanto la resistencia periférica.

Hidroclorotiazida es prácticamente inefectiva en pacientes con insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min y/o creatinina sérica por encima de 1,8 mg/100 ml). Hidroclorotiazida tiene un efecto antidiurético en pacientes con diabetes insípida sensible a ADH y renal.

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 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ ( $\geq 50.000$  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 ( $\sim 25.000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7 – 10,5) con la dosis acumulada más alta ( $\sim 100.000$  mg) (ver también sección 4.4).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### *Bisoprolol*

La biodisponibilidad de los comprimidos recubiertos con película de bisoprolol es aproximadamente 90%. Tras su administración, bisoprolol se absorbe casi completamente ( $> 90\%$ ) desde el tracto gastrointestinal. Esto conduce, junto con el extremadamente bajo efecto de primer paso en el hígado ( $< 10\%$ ) a una biodisponibilidad absoluta del 88%. Bisoprolol puede tomarse tanto con el estómago vacío como con el desayuno sin alteración en la absorción o biodisponibilidad. Bisoprolol se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 30%. La farmacocinética de bisoprolol no está afectada por cambios fisiopatológicos en proteínas plasmáticas tales como  $\alpha_1$ -glucoproteínas. Los picos en los niveles plasmáticos se miden normalmente de 1-3 horas después de la administración. Siendo solo una sustancia moderadamente lipófila y uniéndose a proteínas plasmáticas solo en bajo grado, bisoprolol tiene un volumen de distribución de  $226 \pm 11$  l ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ).

Bisoprolol se elimina del organismo por dos rutas de aclaramiento iguales: 50% se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos y luego se excreta renalmente. El 50% restante se excreta inalterado a través de los riñones. Bisoprolol tiene una vida media de eliminación plasmática de 10-12 horas. En relación con la  $C_{\max}$  y el AUC de bisoprolol en el estado estacionario, la preparación combinada con hidroclorotiazida y la preparación en monoterapia son bioequivalentes.

### *Hidroclorotiazida*

Tras la administración oral, hidroclorotiazida se absorbe del tracto gastrointestinal en aproximadamente el 80%. Su disponibilidad sistémica es  $71 \pm 15\%$ .

La unión de hidroclorotiazida a proteínas plasmáticas es del 64%; el volumen de distribución relativo es 0,5-1,1 l/kg.

En individuos sanos, la hidroclorotiazida se excreta en forma inalterada en más del 95% vía renal.

Cuando la función renal no está dañada, la vida media de eliminación se encuentra en 2,5 horas. Los picos en los niveles plasmáticos se miden normalmente después de 2-5 horas. Este periodo se incrementa en casos en que la función renal está dañada y permanece aproximadamente 20 horas en pacientes con insuficiencia renal terminal.

El aclaramiento renal de hidroclorotiazida se reduce y la vida media de eliminación se prolonga en pacientes con insuficiencia cardíaca y/o renal. Lo mismo se aplica en ancianos, que también muestran un incremento en la  $C_{\max}$ .

El efecto diurético comienza entre 1-2 horas y dura, dependiendo de la dosis, de 10-12 horas; el efecto antihipertensivo dura hasta 24 horas.

### *Farmacocinética en grupos especiales*

#### Insuficiencia hepática

Se observaron alteraciones mínimas en la farmacocinética del bisoprolol en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con cirrosis hepática, la tasa de eliminación de bisoprolol es más variable y significativamente más lenta que en individuos sanos, con un rango de  $t_{1/2}$  de 8-22 h.

La combinación bisoprolol/hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia de la función hepática o enfermedad hepática progresiva. Las tiazidas pueden alterar el desequilibrio de fluidos y electrolitos, lo que puede precipitar un coma hepático.

#### Insuficiencia renal

La exposición a bisoprolol se incrementó aproximadamente 2 veces en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 0,6$  l/h) o anuria. En sujetos con aclaramiento de creatinina menor de 40 l/min, la semivida plasmática de bisoprolol fumarato se incrementa hasta 3 veces, comparado con sujetos sanos.

Las concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida en pacientes con enfermedad renal se incrementan y se prolonga el  $t_{1/2}$ . Pueden desarrollarse efectos acumulativos en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, las tiazidas pueden precipitar azoemia. El régimen de dosificación necesita ajustarse en función de la realización del aclaramiento individual.

Si la insuficiencia renal progresiva llega a ser aparente, debe interrumpirse la combinación bisoprolol/hidroclorotiazida.

#### Pacientes ancianos

La farmacocinética del bisoprolol es similar en jóvenes en comparación con pacientes ancianos que padecen hipertensión. En general no se observaron diferencias en cuanto a eficacia o seguridad entre estos pacientes y los pacientes jóvenes.

#### Niños

No hay datos farmacocinéticos en relación al uso de bisoprolol/hidroclorotiazida en pacientes pediátricos.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Durante los test preclínicos estándar de toxicidad (test de toxicidad a largo plazo, mutagenicidad, genotoxicidad o carcinogenicidad), no se ha encontrado que bisoprolol e hidroclorotiazida sean dañinos en humanos. Al igual que otros betabloqueantes, bisoprolol administrado a altas dosis durante los estudios en animales tiene efectos tóxicos en la madre (ingesta de alimentos reducida y aumento de peso), y en el embrión y/o feto (aumento en el número de reabsorciones, reducción en el peso al nacer de la progenie, retraso en el desarrollo físico hasta el final de la lactancia). Sin embargo, tanto bisoprolol como hidroclorotiazida no tienen efectos teratogénicos. No se ha observado empeoramiento de la toxicidad cuando los dos principios activos se han administrado simultáneamente.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo

Almidón de maíz (sin gluten)  
Celulosa microcristalina  
Sílice coloidal anhidra  
Hidrogenofosfato de calcio  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento

Hipromelosa  
Polisorbato 80  
Macrogol 400  
Aluminio azul brillante FCF E133,

Laca de aluminio amarillo de quinolina E104  
Dióxido de titanio E171.

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar por encima de 30°C.  
Conservar en el embalaje original.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de Aluminio/aluminio en cajas de cartón conteniendo: 28, 30, 50, 56 y 100 comprimidos.

No todas las presentaciones pueden estar comercializadas.

## **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**

Teva Pharma, S.L.U.  
C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B 1ª planta  
28108 Alcobendas, Madrid (España)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bisoprolol/Hidroclorotiazida Teva 10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG, nº registro:  
69.667

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

Marzo 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2024