FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisoprolol/Hidroclorotiazida Kern Pharma 10 mg/25 mg, comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película contiene:
10 mg de fumarato de bisoprolol (equivalente a 8,49 mg de bisoprolol)
25 mg de hidroclorotiazida

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, redondos y rojos. Los comprimidos tienen la inscripción "B-H" y "10-25" en una cara y ranurados en ambas caras.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.
Las combinaciones de dosis fijas están indicadas en pacientes en los que la presión arterial no está bien controlada únicamente con fumarato de bisoprolol o hidroclorotiazida por separado.

4.2. Posología y forma de administración

Posología
La combinación de dosis fijas (10 mg de fumarato de bisoprolol con 25 mg de hidroclorotiazida) se puede administrar en pacientes cuya presión arterial no esté bien controlada con 10 mg de fumarato de bisoprolol o 25 mg de hidroclorotiazida.

Se recomienda ajustar la dosis individual con los componentes.
Cuando sea clínicamente apropiado, se puede optar por cambiar directamente la monoterapia por la combinación fija.

Ancianos
Normalmente no se requiere un ajuste de la dosis. Se recomienda comenzar con la menor dosis posible.

Insuficiencia renal o hepática
En pacientes con una insuficiencia hepática leve o moderada no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, se recomienda realizar un seguimiento de la función hepática (ver la sección 4.4).
En el caso de alteración de la función renal leve o moderada, se reduce la eliminación del componente hidroclorotiazídico del fumarato de bisoprolol/hidroclorotiazida, por lo que puede ser preferible administrar la forma farmacéutica menor.

Población pediátrica

MEDICAMENTO ANULADO

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

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de bisoprolol/hidroclorotiazida en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película deben tragarse sin masticar con algo de líquido durante el desayuno.

Después de un tratamiento a largo plazo, concretamente en presencia de una enfermedad cardiaca isquémica, el tratamiento con fumarato de bisoprolol/hidroclorotiazida debe suspenderse gradualmente (dividiendo a la mitad la dosis en 7 a 10 días), ya que una retirada brusca puede provocar un deterioro agudo del estado del paciente.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, hidroclorotiazida y otras tiazidas, sulfonamidas, bisoprolol o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia cardiaca aguda o durante episodios de descompensación por insuficiencia cardiaca que requieran un tratamiento inotrópico intravenoso.
- Choque cardiógeno.
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado.
- Síndrome del nódulo sinusal.
- Bloqueo sinoauricular.
- Bradicardia sintomática.
- Casos más graves de enfermedad oclusiva arterial periférica y síndrome de Raynaud.
- Asma bronquial grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Acidosis metabólica.
- Hipopotasemia resistente.
- Hiponatremia grave.
- Hipercalcemia.
- Insuficiencia renal grave con oliguria o anuria (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min o aclaramiento sérico superior a 159 µmol/l).
- Insuficiencia hepática grave y precoma y coma hepático.
- Feocromocitoma sin tratar (ver la sección 4.4).
- Gota.
- Lactancia (ver la sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo del 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 sobre 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).

No se debe interrumpir el tratamiento con bisoprolol de forma brusca, a menos que esté claramente indicado, ya que la retirada brusca de bisoprolol podría ocasionar un deterioro agudo de la enfermedad del

MEDICAMENTO ANULADO

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

paciente, sobre todo en aquellos pacientes con cardiopatía isquémica. Para consultar la información detallada, ver la sección 4.2.

El fumarato de bisoprolol/hidroclorotiazida se debe usar con precaución en pacientes con:
- Insuficiencia cardiaca concomitante (en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable concomitante, el tratamiento debe iniciarse con la preparación simple de fumarato de bisoprolol aplicando una fase de ajuste especial).
- Diabetes *mellitus* con grandes fluctuaciones en las concentraciones de glucosa en la sangre, los síntomas de hipoglucemia pueden quedar enmascarados.
- Ayuno estricto.
- Bloqueo AV de primer grado.
- Angina de Prinzmetal.
- Enfermedad oclusiva arterial periférica. Podría producirse un empeoramiento de los síntomas, especialmente al inicio del tratamiento.
- Hipovolemia.
- Insuficiencia hepática.

En el asma bronquial u otras enfermedades obstructivas crónicas que puedan provocar síntomas, se recomienda el tratamiento broncodilatador. En algunas ocasiones se puede producir un aumento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo que podría ser necesario aumentar la dosis de estimulantes beta2-adrenérgicos.

La administración continua a largo plazo de hidroclorotiazida puede provocar alteraciones hidroelectrolíticas, en concreto en caso de hipopotasemia e hiponatremia, además de hipomagnesemia e hipocloremia, así como hipercalcemia.

La hipopotasemia facilita la aparición de arritmias graves, particularmente de taquicardias ventriculares polimorfas, que pueden ser mortales.

La alcalosis metabólica puede empeorar debido a la alteración de la hemostasia hidroelectrolítica.

Como con los betabloqueantes, el bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad frente a alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. Esto también es aplicable en el caso de tratamientos de desensibilización. Puede que el tratamiento con epinefrina no siempre ofrezca el efecto terapéutico esperado.

Los pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis sólo deben recibir betabloqueantes (p. ej., bisoprolol) después de ponderar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

En pacientes con feocromocitoma, no se debe administrar bisoprolol hasta después del bloqueo de los receptores alfa.

En el caso de pacientes que vayan a ser sometidos a anestesia general, el anestesista deberá estar informado sobre el bloqueo beta. Si se considera necesario retirar el tratamiento betabloqueante (p.ej., bisoprolol) antes de la anestesia, se deberá realizar de forma gradual y la retirada deberá haber acabado unas 48 horas antes de la anestesia.

Si se producen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda proteger del sol o de los rayos UVA artificiales las áreas expuestas. En casos graves podría ser necesaria la interrupción del tratamiento.

Los síntomas de tirotoxicosis pueden quedar enmascarados con el tratamiento con bisoprolol.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Durante el tratamiento a largo plazo con fumarato de bisoprolol/hidroclorotiazida, es necesario controlar regularmente los electrolitos séricos (especialmente potasio, sodio, calcio), la creatinina y la urea, los lípidos séricos (colesterol y triglicéridos) y el ácido úrico, y se recomienda el control de la glucemia.

El riesgo de padecer un ataque de gota podría aumentar en pacientes con hiperuricemia.

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 o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o del dolor ocular y suelen producirse entre horas y semanas después de la iniciación de la medicación. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede llevar a una pérdida de la visión permanente. El tratamiento principal es interrumpir la ingesta del medicamento tan pronto como sea posible. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos si la presión intraocular permanece sin control. Entre los factores de riesgo para el desarrollo del glaucoma de ángulo cerrado agudo pueden figurar los antecedentes de alergia a la sulfonamida o la penicilina.

Uso en deportistas:
Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Datos de carácter general

Debe tenerse en cuenta que debido a las alteraciones en el potasio sérico, puede que ciertos medicamentos se vean afectados.

Combinaciones no recomendadas

Antagonistas del calcio del tipo del verapamilo y el diltiazem: Efecto negativo sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes con un tratamiento con betabloqueantes puede provocar una hipotensión profunda y un choque auriculoventricular.

Antihipertensores de acción central (p. ej., reserpina, alpha-metildopa, guanfacina o clonidina): El uso simultáneo de antihipertensores de acción central puede producir una disminución mayor de la frecuencia cardiaca y del gasto cardíaco y vasodilatación. La interrupción brusca puede aumentar el riesgo de «hipertensión de rebote».

Litio: el fumarato de bisoprolol/hidroclorotiazida puede intensificar el efecto cardiotóxico y neurotóxico del litio mediante una reducción de la excreción de litio.

Combinaciones que deben utilizarse con precaución

Antagonistas del calcio del tipo de la dihidropiridina: Su uso simultáneo puede aumentar el riesgo de hipotensión y, en pacientes con insuficiencia cardiaca, puede provocar un aumento del riesgo de progresión del deterioro de la función de bombeo ventricular.

Inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II: riesgo de disminución importante de la tensión arterial o insuficiencia renal aguda al inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA en pacientes con hiponatriemia preexistente (en especial, en pacientes con estenosis de la arteria renal).

MEDICAMENTO ANULADO

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

Si el tratamiento diurético anterior ha causado hiponatriemia, interrumpir la administración del diurético 3 días antes de comenzar el tratamiento con inhibidores de la ECA o bien iniciar el tratamiento con inhibidores de la ECA con una dosis inferior.

Antiarrítmicos de clase I (p. ej., la disopiramida, la quinidina): el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular puede verse potenciado y puede aumentar el efecto inotrópico negativo.

Antiarrítmicos de clase III (p. ej., la amiodarona): el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular puede verse potenciado.Antiarrítmicos pueden provocar taquicardias ventriculares polimorfas: medicamentos de clase IA (la quinidina o la disopiramida), la amiodarona o el sotalol. La hipopotasemia puede predisponer a la aparición de taquicardias ventriculares polimorfas. Previenen y, si es necesario, corrigen la hipopotasemia. Control del intervalo QT. En caso de taquicardia ventricular polimorfa, no deben administrarse antiarrítmicos (estimulación eléctrica).

Medicamentos no Antiarrítmicos que puedan producir taquicardias ventriculares polimorfas: Astemizol, eritromicina i.v., halofantrina, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina y vincamina. La hipopotasemia puede predisponer a la aparición de torsade de pointes. En el caso de hipopotasemia, emplear fármacos que no produzcan torsade de pointes.

Parasimpaticomiméticos (como la tacrina): Su uso simultáneo puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.
Los betabloqueantes de uso tópico (p. ej., gotas oculares para el tratamiento del glaucoma) pueden tener un efecto aditivo a los efectos sistémicos de bisoprolol.

Su uso simultáneo con otros antihipertensores u otros medicamentos que puedan disminuir la tensión arterial podrían aumentar el riesgo de hipotensión.

Insulina y antidiabéticos orales: Aumento del efecto de disminución de la glucemia. El bloqueo de los beta-adrenorreceptores puede enmascarar los síntomas de una hiperglucemia.

Anestésicos: atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión. La continuación del bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos reduce el riesgo de arritmia durante una inducción o una intubación. Es necesario indicar al anestesiólogo que el paciente esté recibiendo un betabloqueante (p. ej., bisoprolol).

Glucósidos digitálicos: Aumento del tiempo de conducción auriculoventricular y disminución de la frecuencia cardiaca. Si se presenta hipopotasemia o hipomagnesemia durante el tratamiento con fumarato de bisoprolol/hidroclorotiazida, el miocardio puede manifestar un aumento de la sensibilidad frente a glucósidos cardiacos, conduce a una potenciación de sus efectos y efectos adversos de los glucósidos.

Medicamentos antinflamatorios no esteroideos (AINE): Los AINE pueden desencadenar una insuficiencia renal aguda.

En pacientes que manifiestan hipovolemia, la administración concomitante de (AINE) pueden desencadenar una insuficiencia renal aguda.

Derivados de la ergotamina: empeoramiento de los trastornos circulatorios periféricos.

Simpaticomiméticos beta: La combinación con bisoprolol puede reducir el efecto de ambos fármacos. Puede que sean necesarias dosis mayores de epinefrina para tratar reacciones alérgicas.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Simpaticomiméticos que activan los adrenorreceptores alpha y beta: Su combinación con bisoprolol puede producir un aumento de la tensión arterial. Dichas interacciones se consideran más frecuentes con betabloqueantes no selectivos.

Antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas y otros medicamentos antihipertensores: aumento de los efectos reductores de la presión arterial.

Rifampicina: ligera reducción de la semivida del bisoprolol posiblemente debida a la inducción de las enzimas hepáticas que metabolizan los medicamentos. Normalmente no es necesario ajustar la dosis.

El efecto de los fármacos que reducen el ácido úrico puede verse atenuado con la administración concomitante de fumarato de bisoprolol/hidroclorotiazida.

El uso simultáneo de fumarato de bisoprolol/hidroclorotiazida y medicamentos eliminadores de potasio (p. ej., glucocorticoides, ACTH, carbenoxolona, amfotericina B, furosemida o laxantes puede provocar un aumento de las pérdidas de potasio.

Colestiramina, colestipol: reducen la absorción del componente hidroclorotiazídico del fumarato de bisoprolol/hidroclorotiazida.

Metildopa: en casos aislados se ha descrito hemolisis debida a la formación de anticuerpos contra la hidroclorotiazida.

Otro tratamiento concomitante que debe usarse con precaución son los anticoagulantes orales (el uso de tiazidas puede reducir el efecto antitrombótico) y el probenecid (reducción de la acción diurética).

Combinaciones a tener en cuenta

Mefloquina: aumento del riesgo de bradicardia.

Corticoesteroides: Reducción del efecto antihipertensor.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bisoprolol

El bisoprolol produce efectos farmacológicos perjudiciales durante el embarazo y/o en el feto/recién nacido. En general, los bloqueantes de los adrenorreceptores beta reducen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con retardo del crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (p. ej., hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el neonato. Si fuera necesario el tratamiento con bloqueantes de los adrenorreceptores beta, es preferible el uso de bloqueantes de los adrenorreceptores beta1.

Hidroclorotiazida

La experiencia con el uso de hidroclorotiazidas durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.
La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Según el mecanismo de acción farmacológica de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y el tercer trimestre puede afectar la perfusión placentaria del feto y puede provocar efectos como ictericia, alteración del equilibrio hidroelectrolítico y trombocitopenia en el feto y el neonato.
La hidroclorotiazida no debe utilizarse para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preeclampsia, debido al riesgo de reducción del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin efectos beneficiosos sobre el trascurso de la enfermedad.

MEDICAMENTO ANULADO

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

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para el tratamiento de la hipertensión esencial en mujeres embarazadas salvo en raras situaciones en las que no se puede emplear otro tratamiento.

Lactancia

No debería utilizarse fumarato de bisoprolol/hidroclorotiazida durante la lactancia. La hidroclorotiazida puede inhibir la producción de leche.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de fumarato de bisoprolol/hidroclorotiazida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

En un estudio realizado en pacientes con enfermedad cardiovascular, el bisoprolol no afectó a las capacidades de conducción. Sin embargo, dependiendo de la respuesta individual de los pacientes al tratamiento, la capacidad para conducir vehículos o de manejar maquinaria puede verse afectada. Esto debe tenerse en cuenta especialmente al iniciar el tratamiento y al cambiar de medicación o cuando se combina con el alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas de este medicamento son generalmente atribuibles a sus efectos farmacológicos.

	Frecuentes (*≥1/100 to < 1/10*)	Poco frecuentes (*≥1/1,000 to < 1/100*)	Raras (*≥1/10,000 to < 1/1,000*)	Muy raras (*<1/10,000*)	Frecuencia no conocida
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)					- Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
Trastorno de la sangre y del sistema linfático			- leucocitopenia - trombocitopenia	-agranulocitosis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	- hiperglucemia - hiperuricemia - alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico (en concreto, hipopotasemia e hiponatremia, además de hipomagnesemia e hipocloremia,	- pérdida del apetito		- Alcalosis metabólica	

MEDICAMENTO ANULADO

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

	así como hipercalcemia)				
Trastornos psiquiátricos		- depresión trastornos del sueño	- pesadillas alucinaciones		
Trastornos del sistema nervioso	- mareos * - cefaleas *				
Trastornos oculares			- reducción de la producción lagrimal (a tener en cuenta en pacientes que lleven lentillas) - trastornos visuales	- conjuntivitis	- glaucoma aguda de angulo cerrado - derrame coroideo
Trastornos del oído y del laberinto			- alteraciones auditivas		
Trastornos cardíacos		- bradicardia - trastornos de la conducción AV - empeoramiento de una insuficiencia cardiaca preexistente			
Trastornos vasculares	- sensación de frío o entumecimiento en las extremidades	- hipotensión ortostática			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		- broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o con antecedentes de enfermedad respiratoria obstructiva	- rinitis alérgica	- edema pulmonar	
Trastornos gastrointestinales	dolencias gastrointestiales como: - náuseas - vómitos - diarrea - estreñimiento	- dolencias abdominales - pancreatitis			

MEDICAMENTO ANULADO

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

Trastornos hepatobiliares			- hepatitis - ictericia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			- reacciones de hipersensibilidad como picor, ruborización, sarpullidos, fotodermatitis, púrpura, urticaria	- los betabloqueantes pueden provocar o empeorar la psoriasis o provocar una erupción de tipo psoriásico - alopecia - lupus cutáneo - lupus eritematoso	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		- debilidad muscular - calambres musculares			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			- trastornos de la potencia sexual		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga*	astenia		dolor torácico	
Exploraciones complementarias	- aumento de los niveles de triglicéridos y colesterol glucosuria	- aumento de las amilasas - aumento reversible de la creatinina y la urea sérica	- aumento de las enzimas hepáticas (ALAT, ASAT)		

* Estos síntomas se producen especialmente al inicio del tratamiento. Generalmente son leves y a menudo desaparecen en el plazo de 1 a 2 semanas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cáncer de piel no-melanoma: en base a los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

.

4.9. Sobredosis

Síntomas

MEDICAMENTO ANULADO

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

Los síntomas más frecuentes de sobredosis de betabloqueantes son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardiaca aguda e hipoglucemia. La sensibilidad a una única dosis elevada de bisoprolol varía mucho entre individuos y, probablemente, los pacientes con insuficiencia cardíaca sean los más sensibles.
El cuadro clínico de una sobredosis aguda o crónica de hidroclorotiazida se caracteriza por una pérdida hidroelectrolítica elevada. Los signos más frecuentes son mareo, náuseas, somnolencia, hipovolemia, hipotensión e hipopotasemia.
Tratamiento
En términos generales, si se da una sobredosis, se recomienda la interrupción del tratamiento con fumarato de bisoprolol/hidroclorotiazida y administrar tratamiento de soporte y sintomático.
Los pocos datos de que se disponen sugieren que el bisoprolol apenas se dializa. Todavía no se ha establecido el grado de eliminación de la hidroclorotiazida mediante hemodiálisis.
.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos betabloqueantes, selectivos y tiazidas. Código ATC: C07BB07

Mecanismos de acción

Bisoprolol

El bisoprolol es un betabloqueante que ocupa una posición intermedia en cuestión de lipofilia/hidrofilia. El bisoprolol tiene gran afinidad por los receptores beta1 (es cardioselectivo) sin ninguna actividad simpaticomimética intrínseca (ISA; por sus siglas en inglés) y tiene un efecto estabilizador de membrana clínicamente relevante. Mediante el bloqueo de los receptores cardiacos betadrenérgicos se deprime la respuesta a la actividad simpaticoadrenérgica. Esto provoca una reducción de la frecuencia cardiaca y de la contractilidad y, de este modo, una reducción del consumo de oxígeno en el miocardio.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es un derivado de la benzotiadiazina que en primer lugar aumenta la excreción de electrolitos y después aumenta la producción de orina por unión osmótica de agua.

Se inhibe el transporte de sodio desde el túbulo renal a la sangre. Esto dificulta la reabsorción del sodio. El efecto natriurético se acompaña de un aumento de la excreción de potasio y magnesio.

La hidroclorotiazida inhibe predominantemente la absorción de sodio en el túbulo distal, de modo que aproximadamente se puede excretar un máximo del 15 % del sodio que experimenta la filtración glomerular. El grado de excreción de cloruro, corresponde aproximadamente al de la excreción de sodio.

La hidroclorotiazida también provoca un aumento de la excreción de potasio, determinado esencialmente por la secreción de potasio en el túbulo distal y el tubo colector (aumento del intercambio entre iones de sodio y potasio). El efecto saliurético o diurético de la hidroclorotiazida no se ve afectado en un grado apreciable por la acidosis o la alcalosis.

La tasa de filtración glomerular se reduce inicialmente de forma leve. Durante el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida, se reduce la excreción de calcio a través de los riñones, de modo que puede aparecer una hipercalcemia.

La hidroclorotiazida reduce la resistencia periférica relajando el músculo liso de los vasos sanguíneos.

MEDICAMENTO ANULADO

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

En pacientes con insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min o creatinina sérica superior a 159 µmol/l), la hidroclorotiazida es prácticamente ineficaz. En pacientes con diabetes insípida renal y sensible a ADH, la hidroclorotiazida tiene un efecto antidiurético.

Cáncer de piel no - melanoma: en base a 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 (≥ 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 labio 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 (~ 25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7 - 10,5) con la dosis acumulada más alta (~ 100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Bisoprolol

Absorción
La biodisponibilidad del bisoprolol con la administración de los comprimidos recubiertos con película es de aproximadamente el 90%. El bisoprolol se absorbe casi por completo (más del 90 %) a partir del tubo digestivo. Junto con el efecto de primer paso hepático muy reducido (menos de 10%), esto supone una biodisponibilidad absoluta del 88 %. El bisoprolol puede tomarse con el estómago vacío o con el desayuno, sin ningún cambio en la absorción o biodisponibilidad.

Distribución
La unión a las proteínas plasmáticas del bisoprolol es de aproximadamente el 30 %. Los cambios fisiopatológicos en las proteínas plasmáticas como las glucoproteínas al no tienen ningún efecto sobre la farmacocinética del bisoprolol. Las concentraciones plasmáticas máximas normalmente se alcanzan de 1 a 3 horas después de la administración. El bisoprolol es apenas moderadamente lipófilo, y por lo tanto se une débilmente a las proteínas plasmáticas, siendo su volumen de distribución de 226 ± 11 l (x ± SEM).

Biotransformación
El bisoprolol se elimina del organismo a través de dos vías de aclaramiento igualmente eficaces: la mitad se transforma en metabolitos inactivos en el hígado y los metabolitos se excretan a través de los riñones, y la otra mitad se excreta como sustancia inalterada a través de los riñones.

Eliminación
La semivida de eliminación plasmática es de 10 a 12 horas. Los valores de Cmáx y ABC (área bajo la curva) del bisoprolol en el estado estacionario son bioequivalentes en la combinación fija con hidroclorotiazida y en la preparación farmacológica simple.

Hidroclorotiazida

Absorción
Después de la administración oral aproximadamente el 80% de la hidroclorotiazida se absorbe en el tubo digestivo. La disponibilidad sistémica es de 71 ± 15 %.

Distribución
La unión a las proteínas plasmáticas de la hidroclorotiazida es del 64 %, y el volumen relativo de distribución es de 0,5 a 1,1 l/kg.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Biotransformación

En humanos sanos, más del 95% de la hidroclorotiazida se excreta a través de los riñones como sustancia inalterada.

Eliminación

Con una función renal normal, la semivida de eliminación es de 9-13 horas. Las concentraciones plasmáticas máximas normalmente se alcanzan tras 2 a 5 horas. Este periodo aumenta en caso de una alteración de la función renal y alcanza aproximadamente las 20 horas en pacientes con insuficiencia renal terminal.

El efecto diurético se establece de 1 a 2 horas y dura de 10 a 12 horas, dependiendo de la dosis; el efecto antihipertensivo dura hasta 24 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hay datos de que el bisoprolol o la hidroclorotiazida sean peligrosos para los humanos según los ensayos de toxicidad preclínica habituales (toxicidad a largo plazo, mutagenia, genotoxicidad y pruebas de carcinogenia). Al igual que otros betabloqueantes, se ha visto que, en experimentos con animales, el bisoprolol en dosis altas provoca efectos tóxicos a la madre (reducción de la ingesta y ganancia de peso corporal) y al embrión/feto (aumento de las resorciones tardías, reducción del peso de las criaturas al nacer, retraso del desarrollo físico hasta el final de la lactancia). Sin embargo, ni el bisoprolol ni la hidroclorotiazida resultaron teratógenos. No hubo incremento de la toxicidad cuando ambos componentes se administraron en combinación.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Celulosa microcristalina
Hidrogenofosfato de calcio
Almidón de maíz pregelatinizado
Sílice coloidal anhidra
Estearato magnésico

Recubrimiento de los comprimidos:
Hipromelosa
Dimeticona 350
Macrogol
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original.
No conservar a temperatura superior a 30 ºC.

MEDICAMENTO ANULADO

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PE/PVDC/Al en cajas de cartón con 14, 20, 28, 30, 50, 56 ó 100 comprimidos de uso exclusivamente hospitalario.

Blíster de PVC/Al en sobres de Al en cajas de cartón con 14, 20, 28, 30, 50, 56 ó 100 comprimidos.

Recipiente HDPE de comprimidos con un cierre de PP a prueba de niños con 20, 30, 50 ó 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72. Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72.251

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

Mayo de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020

MEDICAMENTO ANULADO

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